

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Волгоградский государственный аграрный университет»

На правах рукописи

НИКИТИНА МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОВАРИАЛЬНЫХ
ДИСФУНКЦИЙ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПЛОДОВИТОСТИ У КОРОВ
ПРИ ГИПОФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

06.02.06 – Ветеринарное акушерство и биотехника
репродукции животных

Научный руководитель:
кандидат биологических наук,
доцент Кочарян В.Д.

Волгоград 2015

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГС – аномальные головки спермиев

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспаргатаминотрансфераза

Гем. -Эоз. Ув. 120 – окрашивание гематоксилин – эозином, увеличение x 120

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормоны

ГСЖК – гонадотропин сыворотки жеребых кобыл

ГЭ – гиперплазия эндометрия

КЖК – кровь жеребых кобыл

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Лм – лимфоциты

Лт – лактатдегидрогеназа

ЛТГ – лютеотропный гормон

М-эхо – показатель структуры и толщины эндометрия, определяемый УЗИ

ПГФ-2- α - простагландин Ф-2- α

СЖК - сыворотка жеребых кобыл

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

N – количество животных

Na⁺ – натрий сыворотки крови (ммоль/л)

Z клетки – зародышевые клетки

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.	4
ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБРАННОГО НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ.	11
1.1. Половой цикл у крупного рогатого скота и его нейрогуморальная регуляция.	11
1.2. Эндокринные механизмы восстановления плодовитости у коров при дисфункции яичников.	24
1.3. Факторы, способствующие восстановлению плодовитости у коров при ациклии.	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	47
3.1. Частота распространения и механизм возникновения овариальных дисфункций у лактирующих бесплодных коров	47
3.2. Эхографические данные исследования яичников у лактирующих бесплодных коров при овариальных дисфункциях.	55
3.3. Изменения гематологических параметров у лактирующих бесплодных коров при овариальных дисфункциях и выявление информативных маркеров.	60
3.4. Морфометрические изменения в яичниках у лактирующих бесплодных коров при овариальных дисфункциях.	69
3.5. Разработка биологически активного плацентарного препарата «ПК» и его фармако - токсикологическая характеристика.	74
3.6. Эффективность применения препаратов «ПК», «ПДЭ» и «Фоллимаг» у лактирующих бесплодных коров при гипофункции яичников для восстановления их плодовитости.	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	91
ВЫВОДЫ.	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	102

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Производство молока сельскохозяйственными предприятиями России поддается значительному влиянию тенденций развития мирового сельского хозяйства и мирового рынка. Для повышения конкурентоспособности продукции в условиях санкций Евросоюза и США отечественное молочное хозяйство необходимо переводить на новые ресурсосберегающие технологии, новые геномные методы селекции, которые успешно апробированы в Европейских странах.

Увеличение продуктивности молочного скота с использованием ветеринарных технологий для обеспечения населения Российской Федерации биологически полноценными продуктами питания имеет большое социально-экономическое значение в условиях санкций ЕС [1,85,110]. Проблема интенсификации воспроизводства маточного стада и повышения плодовитости тесно связана с совершенствованием технологических процессов, при которых снижается доля бесплодных животных в стаде [10,59].

Разработка и совершенствование методов повышения плодовитости молочных коров на основе имеющихся технологий позволяет повысить их плодовитость на 25,0 % - 30,0 %, и равномерно распределить отелы в течение года, довести выход приплода до 80,0 % - 55,0 % телят на 100 коров, а также снизить в 2,5 раза выбраковку лактирующих коров из-за бесплодия и яловости [10,72].

Внедрение и апробация научных достижений в области физиологии размножения животных встречает трудности в реализации разработанных технологий в условиях практического молочного скотоводства, поскольку известные в настоящее время технологии ориентированы на применение гормональных препаратов, а это связано со снижением качества молока определяемого значительным периодом выведения гормонов с молоком. Ряд исследователей [10,25,86,110,156] находят такой подход малоэффективным.

Для молочного скотоводства актуальными являются исследования, направленные одновременно как на совершенствование технологии интенсификации воспроизводства маточного стада, которая тесно связана с современной системой заготовки кормов, их хранения, кормления, содержания и эксплуатации молочных коров. Кроме того в настоящее время большое внимание уделяется исследованиям направленных на совершенствование методов коррекции у лактирующих бесплодных животных воспроизводительной способности биологически активными веществами и гормональными препаратами имеющих короткий период выведения из организма с пищевыми продуктами[1,23,87].

Следует отметить, что инновационные ветеринарные технологии, схемы, режимы и способы применения биологически активных веществ и гормональных препаратов, для регуляции половой функции у молочного скота разработаны в странах США, Канады, Дании, Нидерландах и Германии, которые адаптированы и предназначены для применения на фермах с промышленной технологией производства молока. Апробация и внедрение данных технологий в условия хозяйств различных организационно-правовых форм собственности Российской Федерации был бы вряд полезен, и экономически целесообразен.

Коррекция воспроизводительной способности у молочного скота гормональными препаратами и биологически активными веществами в условиях практического молочного скотоводства приемлемого эффекта не дает, из-за широкого распространения у лактирующих коров ациклии, анафродезии, бесплодия и яловости [10,73,110].

Многочисленными исследованиями установлено [1,10,19,47,59,122], что на каждый период развития отрасли молочного скотоводства репродуктивный потенциал и характер причин его снижения не однотипны. Без учета этого фактора разработка технологии интенсификации воспроизводства маточного стада в молочном скотоводстве не представляется возможной.

Степень разработанности темы. Различные функциональные состояния яичников у лактирующих бесплодных коров завезенного из Европейских стран, на территорию России по программе лизинг, занимают в настоящее время ведущее положение в структуре пониженной плодовитости и бесплодия этих животных.

Этой проблеме посвящены работы В.М. Ширяева, В.В. Землянкина, Е.А. Горпинченко, С.А. Семиволоса, Н.И. Гавриченко, Е.У. Байтлесова которые, к сожалению, не отражают проблему восстановления плодовитости и эндокринологических механизмов регуляции фолликулогенеза у импортного молочного скота.

В то же время многие схемы применения регуляторов половой функции рекомендованных для повышения плодовитости использовались в молочных хозяйствах, разработанных за рубежом и адаптированных для применения на фермах европейского уровня. Поэтому внедрение и апробация данных рекомендаций на молочных предприятиях различных организационно-правовых форм собственности РФ не всегда может быть эффективной.

Направленная фронтальная стимуляция регуляторной и воспроизводительной функции яичников при применении гормональных средств не всегда дает у молочных коров импортного скота прогнозируемый эффект из-за большой встречаемости отсутствия проявления полноценных половых циклов и оплодотворяемости в период лактации в результате таких животных становится не эффективно использовать.

Разработка и производство препаратов, биотехнических средств, для коррекции различных функциональных состояний яичников были осуществлены ветеринарными фармацевтическими предприятиями России: ЗАО «Нита-фарм», ООО «Мосагроген», ЗАО «Агрофарм» и апробированы в производственных условиях Г.А. Черемисиновым, С.В. Советкиным, А.Г. Неждановым, В.С. Авдеенко.

Разработка и дальнейшее совершенствование существующих технологий восстановления плодовитости у молочного скота, являются приоритетом учебно - исследовательских и проектно - технологических организаций, занимающихся вопросами строительства, эксплуатации и производства молока, и интенсификации воспроизводства маточного стада в молочном скотоводстве. В связи с этим применение высокоэффективных биологически активных препаратов в технологии промышленного производства молока позволит достичь физиологическими методами восстановление плодовитости маточного стада.

Поэтому производство экологически безопасных пищевых продуктов без применения антибактериальных и гормональных средств явится результатом восстановления количественного и качественного состава маточного стада крупного рогатого скота.

Цель и задачи. Выявление информативности способов дифференциальной диагностики овариальных дисфункций и обоснование методов восстановления плодовитости у коров при гипофункции яичников, а также оценка эффективности биологически активных и гормональных препаратов при интенсификации воспроизводства молочного скота.

В соответствии с целью исследования в данной работе были определены следующие **задачи**:

- определить причины отсутствия проявления полноценного полового цикла у лактирующих бесплодных коров и определить эффективность эхографии и морфометрии яичников в дифференциальной диагностике овариальных дисфункций;
- выявить состояние морфо - биохимических, гормональных параметров организма и изменения статуса лактирующих бесплодных молочных коров со сниженной функцией плодовитости;
- изучить эффективность применения препаратов «ПК», «ПДЭ» и «Фоллимаг» при гипофункции яичников.

Объект исследования. Лактирующие бесплодные коровы с

различными овариальными дисфункциями.

Предмет исследования. Методы восстановления плодовитости при отсутствии проявления полноценного полового цикла лактирующих бесплодных коров и эффективность препаратов «ПК», «ПДЭ» и «Фоллимаг» при гипофункции яичников.

Научная новизна:

- определена степень распространения овариальных дисфункций у лактирующих коров в хозяйствах различных организационно–правовых форм собственности Волгоградской области, которая в 55,11 % случаев сопровождается отсутствием проявления полноценного полового цикла, снижением плодовитости и интенсификации воспроизводства маточного стада коров;

– выявлены информативные показатели овариальных дисфункций по результатам эхографических исследований лактирующих бесплодных коров, а также дана морфометрическая характеристика яичников при ациклии и неполноценных половых циклах;

– показано, что при овариальных дисфункциях (гипофункция, фолликулярная и лютеиновая кисты) в гомеостазе лактирующих бесплодных коров происходит дисбаланс системы гипоталамус – гипофиз - яичники;

– установлено, что применение биологически активного препарата «ПК» у лактирующих бесплодных коров при гипофункции яичников эффективно, что сопровождается повышением их плодовитости и создает условия производства экологически безопасных молочных продуктов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны пути восстановления плодовитости у лактирующих бесплодных коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла с использованием УЗИ и гистологического исследования, а также выбора рационального метода коррекции фолликулогенеза у коров с нормализацией нейрогуморальной регуляции после применения биологически активного препарата «ПК» при производстве молока для пищевых целей.

В работе получены новые данные, которые могут быть использованы в практической ветеринарии:

- ветеринарными специалистами при установлении причин отсутствия проявления полноценного полового цикла у лактирующих бесплодных коров;
- применение биологически активного препарата «ПК», для коррекции фолликулогенеза у лактирующих бесплодных коров при производстве молока;
- в учебном процессе ветеринарных учебных заведений, на курсах повышения квалификации практикующих ветеринарных врачей, а также при написании учебников, учебных пособий и монографий;
- в научной и исследовательской работе организаций биологического, ветеринарного и медицинского профиля.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения, сформулированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы, а физиологические, диагностические и экспериментальные исследования проведены на сертифицированном современном оборудовании. Достоверность полученных результатов подтверждена статистической обработкой. Результаты диссертации доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных научно-практических конференциях профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов ФГБОУ ВПО «Волгоградский ГАУ» (Волгоград, 2011–2013), Международной научно-производственной и учебно-методической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2011); XI Поволжской научно-практической конференции (Саратов, 2012).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 работ общим объемом 4,85 печ. л., из которых 4,0 печ. л. принадлежат лично соискателю, 3 из них опубликованы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертационное исследование изложено на 121 странице машинописного текста компьютерного набора, состоит из общей характеристики работы, 3 глав, заключения, выводов,

практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 15 таблиц, 18 рисунков. Список литературы включает в себя 191 источник, из них 148 на русском и 43 на иностранных языках.

Методология и методы исследования. Методика исследований основана на применение современного сертифицированного оборудования. Экспериментальные и клинические исследования выполнены с использованием методики планирования экспериментов путем формирования (по принципу аналогов) подопытных и контрольных групп бесплодного молочного скота при гипофункции яичников. При обработке экспериментальных и клинических данных были использованы методы математической статистики с применением современных технических средств.

Положения, выносимые на защиту:

– пути оптимизации восстановления плодовитости у лактирующих бесплодных коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла с использованием современных диагностических технологий, а также выбора рационального метода коррекции фолликулогенеза у коров с нормализацией нейрогуморальной регуляции после применения биологически активных («ПК», «ПДЭ») и гормонального («Фоллимаг») препаратов;

– применение препаратов «ПК», «ПДЭ» и «Фоллимаг» бесплодным лактирующим коровам при гипофункции яичников сопровождается достоверным снижением эстрогенов крови, нормализацией фолликулогенеза и повышением плодовитости.

ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБРАННОГО НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ.

1.1. ПОЛОВОЙ ЦИКЛ У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА И ЕГО НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ.

Функция размножения у самок сельскохозяйственных животных определяется деятельностью половых органов, желез внутренней секреции и многих других систем организма, которые связаны по принципу обратной связи нейрогуморальной регуляторной системой [10,59,134,187]. В свою очередь регуляторная система состоит из гипоталамуса, гипофиза и яичников. В настоящее время установлено, что компоненты регуляторной системы взаимодействуют между собой посредством прямой (нисходящей) и обратной (восходящей) связи. Такая форма взаимодействия позволяет регуляторной системе функционировать в оптимальном автономном режиме. Более того, каждый член данной системы обладает относительной автономией в регуляции собственных функций [5,19,184].

Гипоталамус (нервная железа, находится на дне третьего желудочка гиппокампа) расположен у основания промежуточного мозга - диэнцефала и состоит из глиальных элементов и нейронов, которые расположены не диффузно, а отдельными скоплениями ядер [86,177]. Гипоталамические ядра, нейроны и их терминали секретируют нейромедиаторы непосредственно в кровь. Кроме того аксоны этих ядер соединены с крупными ядрами определенного отдела головного мозга, другими ядрами самого гипоталамуса и ядрами срединного возвышения гипофиза [10, 96,173,188]. Благодаря межнейронным связям гипоталамус является центром - координатором центральной нервной системы и эндокринных желез организма. Следовательно, гипоталамус управляет и контролирует гомеостаз организма самки посредством регуляции функции гипофиза, а следовательно и эндокринных желез и определяет половое поведение, воспроизводительную способность и плодовитость самки [1,43,171,180].

Гипофиз у млекопитающих состоит из аденогипофиза (передняя доля) и нейрогипофиза (задняя доля гипофиза). Передняя доля гипофиза секретирует гипофизарные гормоны, которые регулируют и управляют функцией яичников (фолликулостимулирующий, лютеотропный и лютеинизирующий гормоны), коры надпочечников (адренокортикотропный гормон), щитовидной железы (тиреотропный гормон) и оказывают непосредственное влияние на разные стороны метаболизма (соматотропный гормон) [1,10,47,173,188].

Нейрогуморальный контроль и управление аденогипофизом осуществляется посредством регуляции секреции гипофизотропной области гипоталамуса, а также гиппокампа, переднего таламуса и среднего мозга, которые принимают участие в стимуляции или угнетении гипофизарной функции [10,185]. Полученная гипоталамусом из внешней среды информация трансформируется в нейронах, их терминалях и гипоталамических ядрах в нейромедиаторы (рилизинг-гормоны, либерины), действующие на гипофизарные клетки аденогипофиза. При этом секреция гонадотропинов (ФСГ, ЛГ и ЛТГ) управляется и координируется рилизинг-гормоном (гонадолиберин -Гн-РГ) [10,185].

Таким образом, секреция ФСГ, ЛГ, ЛТГ управляется и контролируется регуляторной системой, поддерживающей уровень функциональной активности яичников (овогенез и образование женских половых гамет, секрецию эстрогенов, женских половых гормонов) [12,26,32,179].

Аксоны нейронов гипоталамуса, которые расположены в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах, через ножку гипофиза проникают в его заднюю долю (нейрогипофиз). Данные аксоны в нейрогипофизе формируют многочисленные расширения и ветвления, в этих расширениях (тельца Геринга) хранятся запасы окситоцина и вазопрессина представляющие собой пептидные гормоны [50,155,179]. В гипофизотропной области гипоталамуса на клеточном теле и дендритах каждого нейрона располагаются до 5 тысяч синапсов, посредством которых он получает

информацию от многих сотен других нейронов. Крупноклеточные нейроны продуцируют пептиды предшественники прогормонов высокой молекулярной массы - вазопрессина и окситоцина [26,32,159]. Окситоцин и вазопрессин синтезируются в клеточных ядрах — нейронах, упаковываются в гранулы, которые по аксонам транспортируются к терминалям нейрогипофиза, где они освобождаются рефлекторно под влиянием потенциала действия, характерного для всех нервных проводников [10].

Функция яичников в организме самок заключается в управлении, координации и выполнении сложной и многогранной физиологической роли, которая заключается в проявлении безусловных половых рефлексов, половых циклов, а также генеративной (производство женских половых гамет) и эндокринной (производство женских половых гормонов) функциях, а также образования временной железы внутренней секреции – желтого тела [1,47,185].

Воспроизводительная способность у самок крупного рогатого скота осуществляется овогенезом и эндокринными механизмами регуляции репродуктивной функции, которые на протяжении жизни самок претерпевают изменения отражающиеся проявлением половой цикличности [8,10,20,41,51,104,110,187].

Половой цикл – сложный рефлекторный нейрогуморальный процесс, протекающий в организме самок от одной стадии возбуждения до другой. Начало полового цикла соответствует активации фолликулогенеза в яичниках, где происходит размножение, рост и созревание яйцеклеток, преобладание действия овариальных и гонадотропных гормонов [5,10,47,59, 85,134].

В течение проявления различных стадий полового цикла по данным [10,24,58,67,80,100,116] яичник функционирует ритмично и осуществляет:

- рост, размножение и развитие зародышевых клеток (овогоний);
- формирование и созревание доминирующего фолликула последней волны роста;

– овуляцию, разрыва и выхода овоцита II порядка за пределы фолликула;

– образование, формирование и развитие желтого тела.

На разных стадиях роста, формирования и развития фолликулов, изменяется чувствительность, и восприимчивость клеток внутренней теки и гранулезы фолликула к гипоталамическим и гипофизарным гормонам [10,24,84,107,151]. Кроме того с ростом и формированием фолликулов происходит накопление фолликулярной жидкости, в которой содержатся эстрогены. При этом концентрация наиболее активной фракции эстрогенов - эстрадиола зависит от фазы развития фолликулов и стадии полового цикла.

Одновременно с развитием фолликулов в слизистой оболочке матки, шейки матки и влагалища активируются пролиферативные, секреторные их гистоструктуры, которые функционально проявляются течкой, общим половым возбуждением и охотой [10,18,46,138,186].

После завершения стадии возбуждения полового цикла и овуляции развивается стадия торможения, продолжительность которой соответствует периоду функциональной активности желтого тела, продуцирующего прогестерон [2,10,38,57,98,161].

Исследования [10,61,82,86,166] показали, что рост и формирование фолликулов в яичниках на протяжении стадий полового цикла происходит волнообразно. Одновременно в яичнике может протекать две, три и даже четыре волны роста, развития и формирования фолликула. Причем каждая волна заканчивается образованием доминантного фолликула.

У молочного скота с двух волновым ростом фолликулов продолжительность стадий полового цикла в среднем составляет 21 день. Первая волна роста и созревания фолликулов начинается после регрессии желтого тела (в течение 3 – 5 дней), а вторая начинается на 10 - 11-й день полового цикла [10,64,112,162].

Первые выраженные симптомы регрессии желтого тела наблюдаются на 5 – 7-й день полового цикла, в то время как при трех и четырех волновом

росте фолликулов регрессия желтого тела может продолжаться до 16 дней, о чем сообщают [10,36,68,169].

В то же время по данным Е.У. Байтлесова [10] у мясного скота в основном наблюдается трех и четырех волновой рост фолликулов, в связи с этим продолжительность полового цикла мясных коров в среднем составляет 22,5 дня. Начало созревания фолликулов первой волны отмечается на 5-й день, второй на 9-й день и третьей на 16-й день полового цикла, а регрессия желтого тела происходит на 10 – 11-й день полового цикла. Возникновение третьей и четвертой волны роста и созревания фолликулов, по мнению автора, связано с увеличенной продолжительностью активной фазы функционирования желтого тела у мясных коров, при этом параллельно регрессии и рассасыванию желтого тела, происходит трансформация доминантного фолликула в предовуляторный фолликул [10,24,137,165].

Процесс фолликулогенеза и его морфологические изменения при двух волновом росте не достаточно изучены [10,61,166]. Некоторые авторы [10,85,129,133,179] считают, что рост последней волны развития фолликула, завершающейся овуляцией, происходит в конце охоты стадии возбуждения полового цикла. При этом остальные фолликулы подвергаются регрессии и атрезии.

По полученным Е.У. Байтлесовым [10] и С.А. Семиволосом [109] данным можно предположить, что растущие доминантные фолликулы под непосредственным воздействием фолликулостимулирующего гормона и опосредованного влияния других гормонов аденогипофиза начинают стимулировать выделение женских половых гормонов. Концентрация эстрогенов одновременно с концентрацией лютеонизирующего гормона достигает максимума перед овуляцией, что собственно и стимулирует разрыв фолликула и выброс ооцита II порядка на бахромку яйцепровода.

Метрические параметры пика лютеонизирующего гормона являются основным фактором регуляции процесса овуляции происходящего в яичниках, т.к. в случае их отклонения от нормы происходит нарушение

овуляции в виде преждевременной, например (в конце охоты) или слишком поздней овуляции (более 15 часов после окончания охоты). При ее отсутствии происходит атрезия и жировое перерождение преовуляторного фолликула [10,26,86,110,166]. По данным ряда [10,76,86,110,177] исследований преждевременная или запоздавшая овуляция сопровождается выходом незрелого, или персистентного ооцита II порядка, что исключает возможность образования женских, и мужских пронуклеусов, последующего оплодотворения и развития зиготы.

Данные представленные в работах [10,40,108,110] о сроках наступления полового и физиологического созревания у крупного рогатого скота молочных пород свидетельствуют о том, что ритмичность половых циклов у них зависит от технологий кормления и содержания. У чернопестрого и голштинофризского скота в возрасте 18 – 20 месяцев и более до 30 % телок могут оставаться инфантильными, а у телок симментальской породы половые циклы устанавливаются с 9 – 10-месячного возраста [10,56,170,191]. В то же время, по данным [10,110,158,180,192] половая зрелость у телок молочных пород равна 11 – 13 месяцев при достижении ими живой массы 280 - 350 кг. В этих случаях активность яичников наблюдается за 20 – 40 дней до начала проявления первого полноценного полового цикла.

Анализ доступной научной литературы [10,45,54,110,144] показал, что половой цикл у крупного рогатого скота разных пород и возрастов длится 14 – 28 дней. По данным некоторых зарубежных исследователей [152,188,192], длительность полового цикла у коров и телок при промышленной технологии содержания и кормления моно кормами составляет 16 – 28 дней. У 5,0 % коров он длится 16 дней и менее, у 60,0 % – 17 – 28 дней и у 35,0 % – 29 и более дней.

Исследования, выполненные А.П. Студенцовым [119], В.Б. Розен [105] показали, что у 7,6 % половой цикл продолжается 27 дней и более, у 26 % в пределах 8 – 24 дней. По данным других авторов [86,110,142,180] у 30,0 % коров половой цикл менее или продолжительнее диапазона 17 – 25 дней.

Специальные исследования, проведенные Е.У. Байтлесовым [10] и С.А. Семиволосом [109] показали, что межовуляторный интервал у коров колеблется в пределах 19 - 23 дней. Длительность полового цикла в основном зависит от степени полноценности функционирования желтых тел, формирующихся после овуляции, и интенсивности фолликулогенеза, то есть проявления циркасептальных (околонедельных) ритмов роста полостных фолликулов, именно они приводят к регрессии и рассасыванию желтого тела. Образующиеся полостные фолликулы секретируют эстрогены, что способствует секреции эндометрием матки простогландина F_{2a}, который разрушает лютеальную ткань желтого тела прошлого полового цикла [10,26,50,191]. Однако содержание в крови определенной концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов поддерживает функцию желтого тела [12,32,155]. Секреция этих гипофизарных гонадотропинов в этот период полового цикла, поддерживается гонадотропин-рилизинг-гормоном (Гн-РГ).

Управление и координация гонадотропинами фолликулогенеза меняется под влиянием различных условий внешней и внутренней среды, что отражается на взаимодействии лютеальной ткани желтого тела и гранулезы фолликула. Состояние эндометрия матки, тела и шейки матки в этот период регулирует длительность полового цикла, увеличивая или сокращая его продолжительность [10,32,159,180].

Под воздействием эстрогенов снижается подвижность и порог возбудимости половых центров, в результате чего возникает половая охота. Специфическое влияние на репродуктивный аппарат самок, оказывают эстрогены индуцируя симптомокомплекс феномена течки:

- усиливается прилив крови к половым органам, вызывая гиперемию, отечность наружных половых органов;
- повышается возбудимость мускулатуры яйцепроводов, матки, влагалища, сосудисто-мышечного комплекса клитора;
- повышается секреторная функция слизистой желез матки и шейки

матки, а также митотической активности клеток, способных к делению.

По результатам исследований В.С. Авдеенко [1], Е.У. Байтлесова [10], Т.А. Смирнова [115] и А.В. Панкратовой [83] овогенез или фолликулогенез и овуляция это циклически продолжающийся процесс, который происходит в яичниках до тех пор, пока не иссякнут запасы зародышевых Z клеток.

В работе С.А. Семиволоса [109] отмечается, что у крупного рогатого скота из примерно 100000 полноценных зародышевых Z - клеток, развивается до созревания и овуляции менее 1,0 % фолликулов, остальные овогонии (зародышевые клетки) погибают. На протяжении стадии возбуждения полового цикла у молочного скота по данным [10,85,114,163] фиксируется одна или две волны роста и созревания фолликулов, в связи с этим не более 600 – 1000 примордиальных фолликулов достигают овуляции, из которых только 100 – 300 продуцируют полноценные ооциты II порядка, участвующие в процессе оплодотворения.

Исследования, проведенные Г.А. Харутой [131] и Е.У. Байтлесовым [10] свидетельствуют о том, что в стадию возбуждения полового цикла, фолликулярная волна роста начинается с примордиальных фолликулов, в среднем на один половой цикл от 2-х – 6-ти фолликулов. В течение 1 – 3 суток один из фолликулов этой группы начинает быстро расти и превращается в доминантный фолликул. Остальные фолликулы, как полагает W. Bentele [152] регрессируют и подвергаются жировой дегенерации.

В доминантном фолликуле располагается достаточное количество рецепторов в тека - клетках и гранулезы фолликула, которые становятся восприимчивы к эстрогенам и лютенизирующему гормону и в результате включается процесс овуляции [10,61,82,166].

Исследования Б.В. Липинского [55] и Е.У. Байтлесова [10] показали, что доминантный фолликул менее 20 мм, не имеет достаточного количества рецепторов в тека - клетках и гранулезе, подвергается атрезии, а на фоне повышенных концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона начинается новая фолликулярная волна роста фолликулов.

В течение полноценного полового цикла подъем уровня эстрогенов в крови происходит трехкратно и связан с недельными волнами роста и атрезии фолликулов. Первые две волны роста фолликулов и пика секреции эстрогенов приходятся на высокий уровень прогестерона, и только третий подъем эстрогенов преодолевает прогестероновый блок, стимулируя стадию возбуждения полового цикла, завершаясь овуляцией доминирующего фолликула [10,26,32,50,179].

Процесс формирования желтого тела, первые 5 дней после овуляции является критической ситуацией. Ее особенностью является невосприимчивость желтого тела к препаратам простагландина, вследствие отсутствия соответствующих рецепторов в лютеальных клетках желтого тела [10,12,158,180,192]. В этот период разрушающим действием на секреторную ткань желтого тела обладает окситоцин, так инъекции окситоцина в первые 5 дней после овуляции приводят к регрессии желтого тела [26,50,155].

Полученные данные Х.Б. Баймишевым [4] и С.А. Семиволосом [109] свидетельствуют о том, что если доминантный фолликул не овулирует, то происходит его превращение в фолликулярную кисту.

Материалы исследований, полученные [10,26,74,86,96,136] показывают, что продолжительность и достаточно значительная вариабельность фолликулярной и лютеальной фаз полового цикла у крупного рогатого скота, в отличие от других видов животных, указывают на стабильный характер функционирования желтого тела. Стабильность продолжительности лютеальной фазы и продукции прогестерона связана с формированием гестацидной доминанты и подготовки организма самки к предстоящей стельности [23,37,83].

Стадия течки и охоты завершается овуляцией и формированием новой эндокринной железы — желтого тела. Ее гормон — прогестерон — управляет и координирует порог возбудимости половых центров, в результате секрет яйцеводов загустевает и перестает поступать в матку, маточные железы начинают продуцировать маточное молочко, просвет

цервикального канала сужается и внутри него образуется загустеваящая слизистая пробка, слизистая влагалища и его преддверия бледнеет, отечность исчезает [23,110,153].

Данные представленные С.В. Федотовым [129] показывают, что объективного механизма регуляции стабильности лютеальной фазы, которым можно было бы объяснить эволюцию временной железы внутренней секреции - желтого тела, нет.

Исследования проведенные [10,121,141] свидетельствуют о том, что регуляция внутриовариальных процессов в яичниках крупного рогатого скота в значительной степени автономна и работает по принципу обратной связи. При этом функциональная активность деятельности яичников осуществляется под воздействием гонадотропин-рилизинг-факторов гипоталамуса и гонадотропных гормонов аденогипофиза, которые поддерживают функционирование желтого тела.

Известно [10,74,115,187], что для полноценного функционирования желтого тела необходимо присутствие лютеонизирующего и лютеотропного гормонов. Лютеальные клетки в этот период приобретают рецепторные белки, которые воспринимают и фиксируют простагландин F_{2a}, поэтому инъекции препаратов простагландина вызывают быструю дегенерацию и рассасывание желтого тела [12,55,110,181,190].

Установлено, что цикличность функции яичников у молочного скота регулируется выделением гипоталамических и гипофизарных гормонов, деятельность которых осуществляется доминантным состоянием центральной нервной системы и высшими нервными стимулами как внешними, так и внутренними факторами в рамках системы положительной обратной связи в системе гипоталамус – гипофиз - яичники [10,26,50,74].

Основную роль, по мнению Н.М. Решетниковой [104] и Е.У. Байтлсова [10] в этом процессе играет реакция гипофиза на гонадотропин-рилизинг-фактор нейросекрета гипоталамуса и лимбической части гиппокампа, что

следует рассматривать как обратную связь гонадотропных гормонов с одной стороны, и овариальных, с другой стороны.

В течение проявления полового цикла изменяется гормональный статус организма животного, что отражается на функциональном состоянии яичников. Поэтому исследуя морфологическое и функциональное состояние яичников, можно эффективно управлять процессами репродукции молочного скота [10,23,43,164,159].

В определенные периоды полового цикла имеет место различие в изменениях соотношений концентраций, фолликулостимулирующего гормона, лютеонизирующего гормона, прогестерона и эстрадиола, как по отдельности, так и в сумме друг к другу.

Таким образом, учитывая, что применение гормональных препаратов у молочного скота изменяет процесс роста, развития и созревания фолликулов, то необходимо для фронтальных обработок использовать животных, у которых отсутствует дисфункциональное состояние яичников [10,131,164]. Ключевым моментом, определяющим успех инновационных ветеринарных мероприятий стимуляции и синхронизации половой цикличности у молочных коров, по данным М.И. Прокофьева [101], А.В. Панкратовой [82], Е.А. Горпичиенко [22] и Е.У. Байтлесова [10] является достаточно точная дифференцированная характеристика функционального состояния желтого тела.

Морфологическим критерием, по данным С.А. Семиволоса [109], полноценности желтого тела полового цикла, является возможность результативного начала обработки животного гормонами с целью проявления у них охоты, при этом его размер в середине полового цикла должен быть равен $\approx 1,0 \times 1,0$ см, определяемый на практике методом ректальной пальпации или ультразвуковым исследованием.

Однако, по мнению [66,138,190] оценка воспроизводительной способности молочных коров с использованием морфометрии желтого тела по результатам ректальных исследований не достаточно точна. В этом

отношении достаточно точен метод анализа концентрации прогестерона в молоке на 21 день прогнозируемой стадии возбуждения полового цикла, ее феномена охоты, который в большой доле вероятности позволяет устранять ошибки, возможные при ректальной пальпации яичников, который апробирован А.Г. Неждановым и др. [74].

Отдельные авторы [10,26,133,156,189] предлагают оценивать морфофункциональное состояние яичников у коров после отела по исследованию прогестерона, определяя его концентрацию в молоке с 10-го дня после отела и до проявления стадии возбуждения полового цикла с 5-дневными интервалами.

Анализируя данные полученные Ю.Д. Клинским [48] и А.Г. Неждановым [73] можно установить связь между концентрацией прогестерона в молоке с одной стороны и способностью коров положительно реагировать на гормональные обработки с другой стороны. При этом данными авторами установлена положительная корреляция между концентрацией прогестерона в молоке и оплодотворяемостью животных после осеменения. Г.П. Дюльгер [36], С.А. Семиволос [109] и многие другие исследователи и практические ветеринарные работники апробировали в молочном скотоводстве современный метод диагностики функционального состояния яичников методом УЗИ, который точно позволяет дифференцировать морфофункциональное их состояние.

Таким образом, по данным А.Г. Нежданова [71] овуляция не просто рефлекторный и нейрогуморальный процесс, протекающий в яичниках, а играющий ведущую роль в обеспечении производства полноценной яйцеклетки, пригодной для оплодотворения и обуславливающей гормональную ситуацию, соответствующей плодотворному осеменению и подготавливающую организм к беременности.

Полученные данные [10,78,109,127,149] свидетельствуют о том, что временные и количественные параметры лютеонизирующего гормона являются отправным моментом регуляции функциональной деятельности

яичников, следовательно, их изменение, превышающее физиологическую норму, исключает возможность нормальной оплодотворяемости яйцеклетки и развитие зиготы и эмбриона. Поэтому эффективность гормональной стимуляции и синхронизации половой цикличности у молочного скота, как элемента технологии нормализации репродуктивной функции, зависит от генетической предрасположенности животного, которая проявляется в биологической полноценности фолликулов. Однако данные полученные [10,26,55,83,101,144] указывают на необходимость учета их размеров, которые колеблются как у разных животных, так и у одного и того же животного на протяжении продуктивной жизни.

Таким образом, ретроспективный анализ литературных источников указывает на то, что в инновационной ветеринарной технологии регуляции половой цикличности и повышения плодовитости молочного скота должна быть заложена система применения гонадотропных препаратов, блокирующих возможные негативные изменения параметров пика лютеонизирующего гормона.

В связи с этим разработка, создание и конструирование препаративных форм биологически активных препаратов вполне актуальна для направленного корректирования воспроизводительной способности у самок крупного рогатого скота.

1.2. ЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПЛОДОВИТОСТИ У КОРОВ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Восстановление овуляторной функции яичников в течение трехнедельного периода после отела в учебной и научной периодической литературе принято считать критерием нормы [66]. Однако, у коров при подсосном методе содержания телят (в мясном скотоводстве) послеродовая гипофункция яичников (задержка первой овуляции) продолжается до 2,5-3 месяцев и более, также как и у высокопродуктивных молочных коров, у которых регистрируется вариабельность сроков восстановления овуляторной активности яичников, особенно в различные сезоны года [1,10,109,159].

Отсутствие в период очередной течки признаков охоты (полового возбуждения и рефлекса неподвижности) или овуляции дает основание относить такие циклы к неполноценным (соответственно алибидный цикл — анафродизия и ановуляторный цикл).

В эксперименте [12,26,155] на телках и коровах межовуляторный интервал колебался от 16 до 23 дней, при этом охота и овуляция повторялись через каждые 20 дней. Результативность осеменений оптимальна при длительности полового цикла 21 день с небольшими отклонениями от этого срока (± 3 дня). Принимая во внимание это обстоятельство, можно считать физиологически оптимальной продолжительность полового цикла в пределах 17 - 23 дней. Однако уже после 17-дневных и 23-дневных половых циклов оплодотворяемость снижается на 15,0 – 25,0 %, так что циклы длительностью 17 и 23 дней можно отнести к пограничным состояниям.

Нарушения половой цикличности у лактирующих коров в ранние сроки после отела обусловлены, гипофункциональным состоянием гипоталамо – гипофизарно-овариальной системы, а также незавершенностью инволюционных процессов в матке и половых органов. Формирование неполноценных желтых тел в яичниках в этот период — одна из ведущих причин эмбриональной смертности в самые ранние сроки [12,32,110]. В таких желтых телах отмечается пониженная секреция прогестерона, которая

не способна поддерживать полноценную продукцию эндометриальными железами эмбриотрофа [10,26,74,158].

При полноценных половых циклах морфологические признаки регрессии желтых тел начинают проявляться не ранее 15 - 16-го дня, тогда как у новотельных коров дегенеративные изменения лютеальных клеток в желтых телах начинают регистрироваться в конце беременности [12,27,28].

Сформулированный М.М. Завадовским [37,38] механизм стероидо - негативной обратной связи. Ускорение инактивации и выведения из организма стероидов ведет к усилению базальной секреции гипофиза, опосредованного через гипоталамус, повышению интенсивности роста фолликулов. Становление полноценного полового цикла у лактирующих коров вскоре после отела связано с формированием эстроген - позитивной связи, обеспечивающей появление периодических пиков секреции лютеонизирующего гормона, достаточных по величине и продолжительности для перестройки функции яичников (лютеинизации) и лизису стенок фолликулов (овуляции) [10,27,155].

Эстроген - позитивная реакция гипоталамо - гипофизарной системы при пониженном уровне синтеза Гн-РГ и лютеонизирующего гормона. Включение в регуляцию половой функции временной эндокринной железы — желтого тела — способствует, благодаря секреции прогестерона, накоплению в гипофизе резервов гонадотропинов, сенсibiliзирует циклические центры гипоталамуса к последующему воздействию эстрогенов, обеспечивая, таким образом, циклическую активность системы — гипоталамуса, гипофиза и яичников [1,10,109,159].

Применение гонадотропинов в практике животноводства стала возможной исследованиям:

- американских ученых, которыми в середине прошлого столетия было выявлено в сыворотке, полученной из крови жеребых кобыл, хорионических гонадотропинов, регулирующих рост, созревание и овуляцию фолликулов, данные S. Hamilton [166];

- английских и швейцарских ученых открывших новый класс веществ - простагландинов, данные J. Saumaude [181];

- датских и германских ученых, открывших рилизинг-фактор гормонов гипоталамуса, и создавших синтетические препараты на основе клопростенола, данные L. Seblak [183] и Г.А. Черемисинова [134].

В настоящее время по данным [10,61,82,86,166] создано промышленное производство и налажен выпуск синтетических простагландинов (эстрофан, эстрафантин, эстуфалан, энзопрост и др.).

Многочисленные исследования, проведенные Э.Л. Горевым [25], Е.А. Горпичиенко [22], М.Г. Зухрабовым [42], А.Г. Неждановым [73], А.В. Панкратовой [86] и С.А. Семиволосом [109], посвященные изучению влияния гонадотропных и овариальных гормонов, контролирующих процесс воспроизводства. В связи с этим был накоплен большой опыт регуляции репродуктивной функции крупного рогатого скота на основе применения синтетических простагландинов.

Однако, полученный результат по экономической и экологической целесообразности этих препаратов неоднозначен и противоречив [10,47], но в тоже время многолетней практикой подтверждена их достаточно высокая эффективность [10,74,142].

В опытах проведенных [10,23,43,83] показано, что после применения препарата «Эпопростенол» увеличивалась концентрация прогестерона в крови, а после применения ингибитора ПГФ-2- α , прекращалась функция желтого тела, которое впоследствии подвергалось регрессии и рассасыванию.

Исследования J. Britt [155] показали, что в желтом теле, кроме прогестерона, синтезируется в конце беременности гормон – релаксин, который является полипептидом, состоящим из 48 аминокислот. В тоже время по данным [10,57,111] релаксин вырабатывается не только в желтом теле, но и в плаценте. Основная функция данного гормона заключается в размягчении и расслаблении связочного аппарата таза, а также лизиса хряща лонного сращения [10,61,82,86,166].

Таким образом, желтое тело в яичнике является временной железой внутренней секреции, которая секретирует разнообразные по своей направленности гормоны и биологически активные вещества, преобразующие функцию яичников, а также эндометрий в состояние, создающее условия для развития эмбриона и формирования плаценты.

В процессе формирования женских половых гамет по материалам исследований [10,26,83,89,135] выделяется три периода:

- первый характеризуется формированием и ростом фолликулов, в которых происходит процесс овогенеза;
- второй сопровождается созреванием фолликулов, когда ооцит II порядка достигает дефинитивных размеров;
- третий характеризуется овуляцией фолликула и формированием желтого тела.

По данным V.M. Cassone [156] растущий полостной фолликул изменяет восприимчивость и чувствительность к гонадотропным гормонам, в тоже время как [10,61,82,86,166] полагают, что концентрация эстрогенов в фолликулярной жидкости фолликулов зависит от дня полового цикла.

Исследования, проведенные [10,58,80] показали, что фолликулярная и лютеальная фазы в яичниках являются центральным контролирующим и управляющим звеном периодичности процессов овуляции, которые разделяются морфологическими изменениями [10,61,82,86,166].

Исследования Е.У. Байтлесова [10], Э.Л. Горева [25], Е.А. Горпичиенко [22], М.Г. Зухрабовой [42], А.Г. Нежданова [74], А.В. Панкратовой [83] и С.А. Семиволоса [109] показали, что для технологии повышения плодовитости молочных коров, большое значение, имеет механизм течения и продолжительность полового цикла, и его отдельных стадий. Эффективного воздействия гормональными препаратами можно достичь только в стадию возбуждения полового цикла и в оптимальные сроки осеменения [10,115].

В литературе сложились противоречивые данные о продолжительности полового цикла, особенно при стимуляции и

синхронизации гормональными и биологически активными препаратами [10,140,142,175].

В опытах И.И. Соколовской [116] было установлено, что при обеспечении привесов до 800 г/суток у телок швицкой породы полноценная половая цикличность проявляется в возрасте 12 – 14 месяцев. Период становления половой функции у телок В.С. Шипилов [137] и Е.У. Байтлесов [10] подразделяют на три стадии:

- первичное проявление безусловных половых рефлексов;
- становления половой зрелости, формирование отдельных стадий полового цикла и фолликулогенеза;
- наступление физиологической зрелости, становление овогенеза и формирования полноценных женских половых гамет, способных к оплодотворению.

Следовательно, появление безусловных половых рефлексов опережает наступление течки и овуляции. По данным [15,83,110] половая зрелость, под которой понимается способность проявлять отдельные феномены стадии возбуждения полового цикла, наступает у телок черно-пестрой породы в возрасте 9 – 15 месяцев. Исследования [27,48] показали, что у алатауских телок овуляция наступает в возрасте 12 – 15 месяцев.

Материалы исследований А.М. Белобороденко [7] и П.В. Дунаева [33] свидетельствуют о том, что механизм полового созревания у телок сводится к активации образования гипофизарных гормонов под координацией гонадотропин - рилизинг факторов гипоталамуса.

Данное обстоятельство, по мнению [10,58,80] приводит к секреции эстрогенов яичниками, которые тормозят секрецию гипофизарных гормонов, что блокирует рост и развитие фолликулов. Однако, по данным Е.У. Байтлесова [10] желтые тела в таких яичниках не обнаруживаются.

По данным исследований В.С. Шипилова [139] и Н.И. Полянцева [96] непременным условием полноценной продолжительности стадий полового цикла, является функционирование маточных желез слизистых оболочек, а

также морфологических и топографических параметров матки, шейки матки и влагалища, что обеспечивает процесс оплодотворения и эмбриогенеза.

Исследования проведенные [10,20,53,76] показывают, что регенерация покровного эпителия слизистых оболочек матки, шейки матки, влагалища и формирование новых желез происходит через 3 – 4 недели после отела. В тоже время полное освобождение половых органов от микрофлоры происходит лишь к концу 2-го месяца после отела [10,83].

Данные полученные [10,133] свидетельствует о том, что функция яичников после отела возобновляется быстрее, чем восстановление эндометрия матки. В случае осеменения плодотворные яйцеклетки погибают, т.к. не находят в матке необходимых условий для развития. Это обстоятельство в некоторой степени объясняет точку зрения ряда исследователей [10,29,95,103,164], согласно полученными ими данных только у 17,8 % коров, осемененных в первый месяц после отела, оплодотворяются.

В тоже время исследованиями В.С. Авдеенко [1] установлено, что осеменение коров на 3 – 5 день после отела приводит к плодотворному осеменению при проявлении полноценного полового цикла и наоборот отсрочка или пропуск первой после отела стадии возбуждения полового цикла приводит к длительному бесплодию и нарушению функции яичников у лактирующих коров.

Решение проблемы плодовитости при проведении раннего плодотворного осеменения, по данным исследований [10,60,89,128] заключается в повышении эффективности репродуктивных возможностей, которое связано:

- с выявлением причин, приводящих к снижению оплодотворения самок;
- применением биологически активных веществ, для коррекции воспроизводительной способности у животных;

- разработкой и внедрением высокоэффективных инновационных биомедицинских и ветеринарных технологий интенсивного воспроизводства сельскохозяйственных животных.

В настоящее время [10,61,173] создан арсенал фармакологических средств, из которых наиболее широкое применение в практике молочного скотоводства нашли сывороточные, гипофизарные и плацентарные биологически активные препараты. Гонадотропные (ГСЖК, ФСГ, ХГЧ), препараты используются для стимуляции и синхронизации полового цикла, а также для индукции овуляции, из них самым популярным является ГСЖК.

Полученные данные [10,25,119] свидетельствуют о том, что при сравнительной оценке эффективности ГСЖК, СЖК и КЖК была получена высокая реакция яичников на введение препаратов в связи с возникновением анафилактической реакции и сенсибилизации организма. Достаточно хорошие результаты по оплодотворяемости, индексу осеменения и количеству дней бесплодия [118,186] были получены при применении стандартных препаратов СЖК высокой степени очистки.

Материалы исследований Е.У. Байтлесова [10] и С.В. Третьякова [123] свидетельствуют о том, что реакции яичников коров на сывороточные гонадотропины связана с различной степенью зрелости фолликулов. Поэтому по данным [10,97] стимуляция и синхронизация половой функции применением сывороточных гонадотропинов может привести к нежелательным последствиям.

Наиболее широко в отечественной ветеринарной практике [10,23,83,132] используются препараты, различающиеся по соотношению ФСГ и ЛГ. До последнего времени оптимальным считается соотношения ФСГ/ЛГ 5 к 3, которое определяет их эффективность.

Для отечественных гипофизарных гонадотропинов [10,26,74,110] характерно соотношение ФСГ и ЛГ, как 2:1. Наиболее высокоэффективным и дорогим препаратом считается ФСГ - супер (производства США) [192], что связано с очень высокой степенью очистки. Фактор экономической

нецелесообразности лимитирует использование данных препаратов в практике молочного скотоводства [10].

В ряде публикаций [9,10,27,32,137,168] авторы сообщают, что высокое содержание лютеонизирующего гормона в гипофизарных гонадотропных препаратах лимитирует эффект применения их для интенсификации воспроизводства молочного скота.

Кроме того, исследования [10,25,87,106] доказывают отрицательное влияние высокого содержания лютеонизирующего гормона, который приводит к преждевременной овуляции, нарушению цитоплазматического и ядерного созревания ооцитов, что по данным [10,143,175] вызывает, лютеинизацию клеток внутренней теки гранулезы овулировавшего фолликула.

Полученные данные дают основание полагать, что высокоочищенные препараты с минимальным содержанием лютеонизирующего гормона и его отношением к фолликулостимулирующему гормону как 3 к 5 будут наиболее эффективны [10,151].

Данное предположение подтверждают опыты, проводимые на лабораторных животных [10,24,83,140], в которых высокоочищенные гонадотропные препараты эффективно индуцировали овуляцию.

Достаточно широкий разброс результатов, полученных при работе с гипофизарными гонадотропинами [10,82,143,187], данные авторы объясняют изменением гормонального статуса, в результате которого происходит секреция лютеинизирующего гормона при его общей секреторной недостаточности в крови. Данное обстоятельство обуславливает задержку во времени процесс овуляции, в то же время высокая концентрация эстрадиола создает неблагоприятные условия для процесса оплодотворения [163].

В исследованиях [10,24,111,126,176] по стимуляции половой функции были получены результаты применения хориогонического гонадотропина, который показал хороший эффект при фолликулярных кистах,

неполноценных половых циклов, анафродизии, ациклии и гипофункции яичников.

После химического синтеза простагландинов и выяснения их физиологической роли в организме животных и человека, началось интенсивные исследования, направленные на изучение механизма их действия и возможностей применения в экспериментальной биологии, медицине и животноводстве [10,57,80].

Известно [10,184], что к 15 – 17-му дню полового цикла в клеточных мембранах желез эндометрия матки, расположенных вдоль средней маточной вены, у лактирующих коров образуется простагландин из арахидоновой и линолевой кислот. Эндогенный простагландин попадая в маточную вену, и благодаря анастомозам яичниковой сети сосудов из венозных, артериальных и лимфатических сосудов проникает в маточную артерию и достигает яичника и желтого тела [73,74].

По данным О.В. Волковой [18] и Е.У. Байтлесова [10] простагландин воздействует на тонус артерий яичников, оказывает непосредственное действие на крупные и мелкие лютеоциты, тем самым нарушает трофику лютеальной ткани. Лютеоциты подвергаются дегенерации, происходит снижение числа митозов, в то же время увеличивается число клеток с пикнотическими ядрами и в цитоплазме клеток накапливаются липидные капли.

В результате на первый план выступают эстрогены, которые усиливают дегенеративные процессы в лютеоцитах, усиливаются васкуляризационные процессы в соединительной ткани, в итоге происходит окончательное расплавление лютеальной ткани протеолитическими ферментами нейтрофилов и ее окончательное рассасывание [10,22,156].

Определенная часть простагландина, [10,57] которая не подвергнута метаболическому разрушению, выводится из организма, другая часть подвергается метаболизму и в виде метаболитов выводится с мочой.

Для регуляции воспроизводительной способности молочных коров наибольший интерес по данным исследований [10,43,80,89] представляет простагландин $F_2\alpha$, который применяется в молочном скотоводстве для интенсификации воспроизводства маточного стада в виде синтетических аналогов, которые намного активнее естественного простагландина $F_2\alpha$ и в терапевтических дозах не обладают побочным действием.

По данным Г.А. Черемисинова [134] и Е.У. Байтлесова [10] препараты простагландина $F_2\alpha$ широко используются для искусственного осеменения животных. Через 12 часов после введения простагландина происходит лизис желтого тела.

Исследования З.П. Косаревой [50] и Е.У. Байтлесова [10] свидетельствует о том, что реакция генеративных структур яичников на биологически активные вещества, регулирующие фолликулогенез, приходится на середину полового цикла, и он является оптимальным для стимуляции фолликулогенеза.

Материалы исследований Г.П. Дюльгера [34], Е.У. Байтлесова [10] и С.А. Семиволоса [109] показали, что у молочных бесплодных коров чувствительность яичников к препаратам простагландина $F_2\alpha$ отмечается на 6 – 16-й день после созревания и формирования желтого тела.

В настоящее время известно [10,48,62] множество торговых и фирменных названий простагландина $F_2\alpha$:

- в России – анипрост, суперфан, эстуфалан, клатрапростин;
- в США – динопрост, динолитик, лютализ;
- в Великобритании – клопростенол, эструмат;
- в Японии – панацелян;
- в Венгрии – энзапрост;
- в Чехии – эстрофан, ремофан.

Некоторые исследователи считают [10,74], что возникла необходимость разработки и принятия, единых правил наименования

препаратов. Это повысило бы ответственность фирм за качество и биологическую безопасность препаратов.

По мнению [10,43,110] использование различных препаратов простагландина $F_2\alpha$ в дозе 500 мкг, не влияет на синхронность проявления охоты и оплодотворяемость. Авторы считают, что улучшение лютеолитических свойств простагландина $F_2\alpha$, за счет использования пролонгаторов, не даст преимущества перед аналогами.

Как установлено рядом отечественных и зарубежных исследователей [10,56,103,106,155] в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе обратная отрицательная связь механизма управления, координации и регуляции половой функции гипоталамус является ведущим звеном в системе гипоталамус - гипофиз - яичники.

По данным [10,22,100,127,135] препарат сурфагон – относится к классу синтетических аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, обладающего высокой биологической активностью, который стимулирует секрецию ФСГ и ЛГ, и таким образом обеспечивает функционирование яичников и процесс формирования полноценного желтого тела яичников.

Между тем исследователи [10,43,109] утверждают, что отечественный сурфагон, вызывает овуляцию недостаточно зрелых фолликулов. Поэтому авторы считают целесообразным применение препарата сурфагон для стимуляции фолликулогенеза и овуляции в конце охоты, когда доминантный фолликул находится в преовуляторной стадии.

Изучение сравнительной эффективности влияния отечественных синтетических гонадотропных препаратов на оплодотворяемость молочных коров в спонтанную и синхронизированную охоту является актуальным. Этому посвящены работы [10,23,83,109] в которых установлено, что на 8-й день после овуляции желтое тело достигает расцвета, зрелости и наивысшей функциональной активности.

В работах [10,18,185] показано, что прогестерон образуется клетками желтого тела, а также плацентой и надпочечниками. С функциональной

точки наиболее важным гормоном в организме самок является прогестерон. Прогестерон, синтезируется в желтом теле яичников из холестерина [10].

Исследованиями [10,26,58,180] установлено, что прогестерон действует на яичники:

- косвенно – путем блокады производства нервными ядрами гипоталамуса нейросекрета;

- непосредственно – замедляя рост и разрыв зрелого фолликула.

Кроме того, общеизвестно [2,10,42,103], что прогестерон способствует структурным преобразованиям слизистой матки и снижает тонус мышц яйцепроводов и матки, тем самым создавая оптимальные условия для оплодотворения и развития беременности.

В рамках инновационных ветеринарных мероприятий синтетические прогестины повышают эффективность гонадотропных препаратов и гонадолиберинов [10,89,90]. Имеющиеся фармакологические препараты прогестагенового ряда, как это представлено в работах [10,43,91,103] предназначены для орального или парэнтерального введения в виде подкожного, внутримышечного, внутривенного введения, вагинальных пессариев и подкожных имплантатов.

Основными недостатками применения таких препаратов, как полагают ряд исследователей [1,10,24,109,154,168,176] является трудоемкость, обусловленная необходимостью многократных инъекций или скармливанием препарата с кормом, что вызывает проблему точных дозировок. При этом отмечается снижение оплодотворяемости лактирующих коров по причине старения яйцеклеток, неудовлетворительных свойств среды влагалища, шейки матки и слизистой оболочки матки во время синхронизированной течки и индуцированной овуляции, а также преждевременное поступление яйцеклеток из яйцепроводов в матку.

Таким образом, ретроспективный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что в физиологии и патологии функции размножения крупного рогатого скота не сложилось единого мнения

относительно эффективности фармакологических синтетических гормональных препаратов, применяемых для лечения и профилактики овариальных дисфункций у молочного импортного скота. Кроме того, несмотря на большое внимание, уделяемое учеными и практикующими ветеринарными врачами изучению и исследованию морфофункционального состояния яичников у коров, проблема восстановления плодовитости в молочном скотоводстве до конца не решена.

1.3. ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ПЛОДОВИТОСТИ У КОРОВ ПРИ АЦИКЛИИ

Достижения, достигнутые в последнее время ветеринарной и биологической наукой в области физиологии размножения животных в силу ряда объективных и субъективных обстоятельств, внедряются в хозяйствах товаропроизводителях молочной продукции далеко не в полной мере [90]. При этом у высокопродуктивного молочного скота генетическая потенциальная плодовитость не реализуется, что в значительной степени приводит к снижению интенсификации воспроизводства маточного стада и связано с нарушением воспроизводительной функции у коров и телок случного возраста [56,109].

В настоящее время у коров хозяйств различных организационно-правовых форм собственности Волгоградской области дисфункциональное состояние яичников выражается в ациклии после отела и сопровождается анафродизией или неполноценностью половых циклов. Наиболее широкое распространение получила гипофункция яичников, под которой следует понимать дисфункциональное состояние половых желез [10,56,190].

В.В. Ельчанинов [44] считает, что поскольку яичники парный орган, то функционируют они как единый орган, поэтому термин «гипофункция яичников» должна обозначать состояние обоих яичников, и возникшее состояние является следствием снижения активности гипоталамо – гипофизарно - овариальной системы. Поэтому состояние гипофункции яичников следует отнести как к нарушению гормональной секреции (прогестерона желтым телом и эстрогенов фолликулами), так и формированию фолликулов (фолликулогенеза и овуляции).

Понижение функции яичников происходит постепенно и зависит от множества как внутренних, так и внешних факторов. В большинстве случаев в яичниках уменьшается количество формирующихся и созревающих фолликулов, а затем на второй волне роста прекращается их рост, в следствии воздействия внутренних факторов [12,43,45]. В других случаях

возникает депрессия функции яичников, тормозится формирование, рост и развитие фолликулов, которые могут возникать вследствие стрессовых ситуаций и резкого влияния неблагоприятных факторов внешней среды [1,56,90].

Клинические симптомы гипофункции яичников у лактирующих бесплодных коров после отела характеризуются депрессией функции половых желез, ациклической, анафродизией и проявлением неполноценных половых циклов со слабовыраженными признаками течки и охоты [12,50,189,190]. При ректальной пальпации яичников, прощупываются они небольшими, уплотненной консистенции образованиями, в которых нет фолликулов и желтых тел, при этом ригидность матки ослаблена или отсутствует [1,35,10,50]. Применение УЗИ в этот период времени нецелесообразно [36,109], при этом неполноценные половые циклы сменяются анафродизией, которая приводит к длительному бесплодию и яловости самок. В весенне - летний период у отдельных коров наблюдается восстановление половой цикличности, но, как правило, в виде неполноценных половых циклов [43]. В зимний период у лактирующих коров после родов при возникшей стрессовой депрессии функции яичников, анафродизия является одним из основных признаков дисфункции половых желез [110].

У коров молочных пород правый яичник включается в работу чаще, чем левый, потому что у этих животных генетически предусмотрен левосторонний механизм подавления фолликуло - и стероидогенеза, при этом левосторонняя локализация доминирующего фолликула и его овуляция происходит с запозданием [37,45].

Как показали исследования В.В. Землянкина [42] в левом яичнике чаще регистрируются гипофункциональные желтые тела, в результате их регрессии происходит ранняя гибель эмбрионов вследствие неполноценности желтого тела и недостаточной секреции эмбриотрофа эндометриальными железами, что приводит к сокращению продолжительности полового цикла.

Однако, основной причиной гипофункционального состояния яичников является недостаточная секреция гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), вследствие стрессовых ситуаций содержания лактирующих коров [56]. Нарушения в процессе управления и координации секреторной функции супраоптических и паравентрикулярных ядер разных областей гипоталамуса приводит к снижению чувствительности эстрогенпозитивной реакции, что провоцирует ановуляторные половые циклы [44,47]. Снижение преовуляторного пика секреции ЛГ приводит к лютеинизации стенок доминирующего гипертрофированного фолликула, которая утолщается, а образовавшаяся внутри лютеальная ткань может продуцировать прогестерон [12,32,170]. При проявлении следующих половых циклов регистрируется укороченные течка и охота, а также стадии торможения и уравнивания (менее 17 дней).

При недостаточности овуляторных пиков ЛГ наступает течка и охота вследствие персистирования доминирующих фолликулов, которые превращаются в гипофункциональные кисты, с отсутствием проявления охоты и овуляции, так называемые алибидные и ановуляторные половые циклы [25,36,158].

Как полагает К.А. Лободин [55] в дальнейшем происходит снижение чувствительности и восприимчивости тонических регуляторных центров гипоталамуса, что приводит к снижению базальной секреции ФСГ и ЛГ, при этом сокращается частота циркосептальных волн роста фолликулов. В дальнейшем процессы атрезии полостных фолликулов в яичниках преобладают, в результате исчезают фолликулы всех размеров. При ректальной пальпации объем таких яичников уменьшается до размера лесного ореха, фасоли и клинически выражается анафродизией.

Поэтому прогноз при гипофункции у лактирующих коров от благоприятного до сомнительного и зависит от причины. При этом надо учитывать состояние всего организма и наличие растущих фолликулов в яичниках их величину и консистенцию.

Степень недостаточности и дисбаланса гипоталамо – гипофизарно - овариальной системы, которая проявляется ациклией, как полагает В.В. Ельчанинов [44], можно представить в следующем виде:

- анафродизия - овуляторные циклы сохранены, но течка не сопровождается признаками полового возбуждения и охоты, наиболее часто проявляются у коров в начале лактации;

- ановуляторные циклы появляются при персистенции лютеинизированных фолликулов с отсутствием течки и овуляции;

- нарушение фолликулогенеза, с проявлением «тихой» течки и расщепленных циркаепитальных волн роста фолликулов;

- прекращение образования полостных фолликулов и атрезия примордиальных фолликулов, ациклия проявляющаяся уменьшением объема обоих яичников;

- гипофункциональные желтые тела возникают в результате влияния неблагоприятных внутренних и внешних факторов, которые ингибируют фолликуло - и стероидогенез после овуляции с проявлением ациклии.

Нарушения репродуктивной функции у молочных коров, которые снижают плодовитость и сдерживают интенсификацию воспроизводства маточного стада, как показывают данные [10,12,44,55,109], связаны с дисфункциональным состоянием яичников и с гормональным дисбалансом гипоталамо – гипофизарно – овариальной системы и проявляются ациклией. Кроме гипофункции яичников существенное значение в причинах нарушений половой цикличности у лактирующих коров отводится фолликулярным и лютеиновым кистам, персистентному желтому телу, склерозу и атрофии яичников, которые образуются в результате нарушения регуляторной системы гипоталамо-гипофизарно-овариальной.

При этом в настоящее время разработано большое количество различных схем применения фармакологических средств, гормональных препаратов и биологически активных веществ, для восстановления плодовитости у лактирующих коров. Так, Б.В. Липинский [53] применял

прогестерон в дозе 5 мл (25 мг) 0,5 % масляного раствора, трехкратно с интервалом 24 часа. У опытных коров установлено повышенное содержание в суточной моче эстрогенов и в течение месяца наблюдалось восстановление половых циклов.

Применение гормональных препаратов (фолликулин, эстрадиол дипропионат и СЖК), по данным А.Н. Турченко [124], у коров с гипофункцией яичников стимулирует в 67,0 % случаев охоту и течку с последующим оплодотворением (87,3 %). По мнению автора, исследованные препараты не оказывают отрицательного влияния на дальнейшее проявление воспроизводительной функции лактирующих коров. Исследования Е.У. Байтлесова [10] свидетельствуют о том, что сочетанное применение эстрофана и окситоцина, способствует сокращению продолжительности сервис - периода у коров более чем на 100 дней.

Горпиченко Е.А [22], Нежданов А.Г. [70,73], Полянцев Н.И. [91,96] и Панкратова А.В. [81,86] считают хорошим стимулирующим эффектом при гипофункции яичников у крупного рогатого скота обладает молозиво в сочетании с прозеринном и витаминами группы В, А, Д и Е.

Достаточно много авторов [25,34,42,71,83,92] рекомендуют применение эстрадиола через 3 суток после последнего введения прогестерона или СЖК при достаточно хорошей оплодотворяемости, которая составляет в среднем по авторам 70,0 %.

Байтлесов Е.У. [10], Горев Э.Л. [24], Нежданов А.Г. [71,72], Панкратова А.В. [84,85], Полянцев Н.И. [92,93] считают, что при гипофункции яичников гонадотропный препарат клатрапростин наиболее эффективен, поскольку стельность после осеменения достигает 87,0 - 92,0 %.

Из физиотерапевтических методов лечения и профилактики гипофункции яичников применяют массаж яичников ректальной пальпацией, магнито-инфракрасное-лазерное и электромагнитное излучение и грязелечение. Так, ряд авторов [1,22,49,73,98] предлагают для восстановления функции яичников магнито-инфракрасное-лазерное и

электромагнитное излучение. По данным авторов эффективность немедикаментозного метода составляет 75,7 - 77,9%.

Белобороденко А.М. [7] предлагает для грязелечения использовать любую лечебную грязь, способ интравагинального введения грязи для восстановления плодовитости у коров при гипофункции яичников. Осетров, А.А. [78] и Тяпугин Е.А. [126] проводили интравагинальные аппликации сапропеля. Проведение 5 - 7 процедур восстанавливает функцию яичников у 84,3% коров.

Ряд авторов [7,10,73,55,84,95] изучали сравнительную эффективность различных методов восстановления функции яичников у коров при гипофункции. Так они проводили внутриматочное применение раствора Люголя, ваготила, однократное внутримышечное применение сывороточного гонадотропина и ректальный массаж матки и яичников, получены достаточно убедительные положительные результаты.

По данным полученным Богдановой Н.Е. [11] назначение коровам с гипофункцией яичников препарата фоллимаг обеспечило восстановление половой цикличности у 97,1 % и оплодотворение 88,4% животных. В то время как применение гипофизарного гонадотропина ФСГ-супер половая цикличность восстанавливалась у 91,7 % животных при оплодотворяемости 72,7 %.

Многочисленными исследованиями [14,16,20,24,28,52,68,96] доказано, что препараты, полученные из плаценты, не обладают фармако-токсикологическими свойствами в частности: раздражающими, аллергенными, иммунотоксическими, мутагенными свойствами, не проявляют эмбриотоксического, тератогенного действия и обладают выраженным иммуностимулирующим действием.

О положительном эффекте при акушерско-гинекологической патологии у коров в своих работах указывают [21,29,48,67,78], которые применяли препарат Пометин (тканево-гормонального из плаценты крупного рогатого

скота), и после изучения пришли к выводу, что он обладает кроме того высоким стимулирующим эффектом при гипофункции яичников.

Исследования Безбородова Н.В. и Безбородова П.Н. [6] показали, что при гипофункции яичников использование массажа матки и яичников ректальной пальпацией в сочетании с введением гонадотропных препаратов достаточно эффективно. Этот эффект оказался положительным, так из 368 осемененных коров остались бесплодными 26,0 % животных.

Лободин К.А. [55] провел исследования препарата «Плацента активное начало» на высокопродуктивном молочном скоте красной степной породы, оказалось, что препарат оказывает положительное влияние на синтез и метаболизм половых стероидов, обеспечивая повышение в крови эстрадиола, снижает содержание прогестерона и повышает оплодотворяемость на 19,8%.

Нежданов А.Г. [73], Лободин К.А. [55] эффективность препарата «Плацента активное начало» испытали на 101 корове с гипофункцией яичников. Применение препарата обеспечивало восстановление у 69,2 % животных функции яичников, при повторном применении препарата у 100,0 % коров восстанавливалась половая цикличность.

Таким образом, ретроспективный анализ литературных данных свидетельствует о том, что дисфункция яичников у лактирующих коров после отела имеет широкое распространение и наносит хозяйствам значительные убытки. Гистофункциональные расстройства яичников по свидетельству многочисленных авторов является многофакторным следствием, обуславливающим нарушения нейрогормонального статуса животного. В настоящее время современная ветеринарная фармация и фармакология обладает существенным арсеналом биологических и химических веществ, восстанавливающих функцию яичников. Однако эффективность отечественных препаратов желает лучших результатов, а импортных не адекватна цене, поэтому возникает необходимость изыскания новых подходов при создании и конструировании препаративных форм препаратов из доступного дешевого отечественного сырья.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре «Акушерство и терапия» ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный аграрный университет» в 2009–2014 гг., а также в хозяйствах различных организационно-правовых форм собственности (ОАО «Семеновское» Камышинского, ООО СП «Донское» Калачевского, СПК имени «Кирова» Старополтавского, ООО «Николаевское» Николаевского районов) Волгоградской области. Снижение плодовитости у лактирующих бесплодных коров устанавливали на основании анализа данных первичного зоотехнического и ветеринарного учетов, а также вагинального, ректального и эхографического исследований.

Исследованию было подвергнуто 1239 лактирующих бесплодных коров разного возраста, различного уровня молочной продуктивности чернопестрой и симментальской пород с овариальными дисфункциями, импортированных из Европейских стран и Канады в хозяйства Волгоградской области по лизингу.

В ходе экспериментальных исследований проводили сравнительную оценку различных методов восстановления воспроизводительной способности при нарушении функции яичников у коров. Для этого по принципу аналогов были сформированы три подопытные и одна контрольная группы.

Коровам первой подопытной группы ($n=26$) применяли биологически активный препарат «ПК» в дозе 20 мл подкожно, с трехдневным интервалом.

Коровам второй подопытной группы ($n=23$) применяли препарат «ПДЭ» (плацента, денатурированная эмульгированная производства Самарской научно-исследовательской ветеринарной станции) в дозе 20 мл, который вводили подкожно, с трехдневным интервалом.

Коровам третьей подопытной группы ($n=20$) вводили гормональный препарат «Фоллимаг» в дозе 1000 ЕД подкожно, однократно.

Коровам четвертой группы ($n=20$) не применяли препаратов для активизации половой функции, она служила контрольной.

Контроль состояния половых органов после применения препаратов осуществляли общепринятыми в ветеринарии и зоотехнии методами.

Эффективность применяемых методов повышения плодовитости оценивали по продолжительности восстановления функции яичников, срокам проявления стадии возбуждения полового цикла, проценту оплодотворения, индексу осеменения и продолжительности бесплодия. У коров с ациклической ооциклической функцией яичников, гормональный статус по содержанию в сыворотке крови эстрадиола, прогестерона, ЛГ, ФСГ.

Технология создания и конструирования препаративной формы биологически активного плацентарного препарата, полученного из плодных оболочек, пупочного канатика и околоплодных вод, а также методы и методики фармако - токсикологической характеристики препарата описаны в соответствующем разделе диссертации.

После восстановления плодовитости проводили обследование всех животных с гипофункцией яичников. Исследовали:

а) физиологический статус животного, осуществляли гинекологическое и ультразвуковое исследование после окончания периода наблюдения;

б) гистологические показатели. При этом определяли соотношение долей атрофического и функционального состояния яичников.

На втором этапе работы ретроспективно по данным клинического, гематологического и гормонального исследования выявляли пределы, значимые для прогнозирования благоприятной переносимости каждого из препаратов, определяли их эффективность применения.

При выполнении работы фиксировали данные, которые затем анализировали по следующим показателям:

- возраст животного;
- время проявления полового цикла после отела;
- длительность сервис - периода;
- количество дней бесплодия;
- индекс осеменения;

- процент оплодотворения;
- особенности проявления ациклии;
- эхографические и морфометрические данные яичников;
- морфологические и биохимические показатели крови.

Для гематологических исследований применяли ветеринарный автоматический гематологический анализатор крови Абакус Джуниор Pse 90 Vet (Automatic Veterinary производство Германия) и биохимический анализатор крови Chem Well combi Models 2902 and 2910 (производства USA, Florida).

Для гистологического исследования кусочки яичников фиксировали в растворе 10,0%-го нейтрального формалина в соотношении 1:9, после соответствующей обработки заливали в парафин. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Для гормонального скрининга состояния коров с гипофункцией яичников использовали набор реагентов для иммуноферментного определения ЛГ, ФСГ, прогестерона, эстрадиола, тестостерона (Алкор Био, Санкт-Петербург). Забор крови производили из вены утром до и после курсового лечения.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате DRAMINSKI iScan Стандарт, Польша.

Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрических критериев Манна – Уитни. В диссертации данные величины представлены в виде среднего значения и стандартной ее ошибки.

Наличие эффектов, связанных с применением различных методов лечения, оценивали с помощью корреляционного анализа.

Статистическое сравнение величин с оценкой достоверности различий выполняли с учетом поправки Йетса. Статистическая биометрическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» [62].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 ЧАСТОТА РАСПРОСТРАНЕНИЯ И МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОВАРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У БЕСПЛОДНЫХ КОРОВ

Изучение функционального состояния яичников проводили методом ректальной пальпации в сочетании с эхографией на коровах черно-пестрой и симментальской породы, принадлежащих хозяйствам различных организационно-правовых форм собственности Волгоградской области. С 2010 по 2013 гг. исследованию было подвергнуто 1239 лактирующих бесплодных коров разного возраста, различного уровня молочной продуктивности с отсутствием проявления полноценного полового цикла. Различное функциональное состояние яичников выявлено у 523 лактирующих бесплодных коров и 126 телок случного возраста при ациклии или проявления неполноценного полового цикла (рисунок 1).

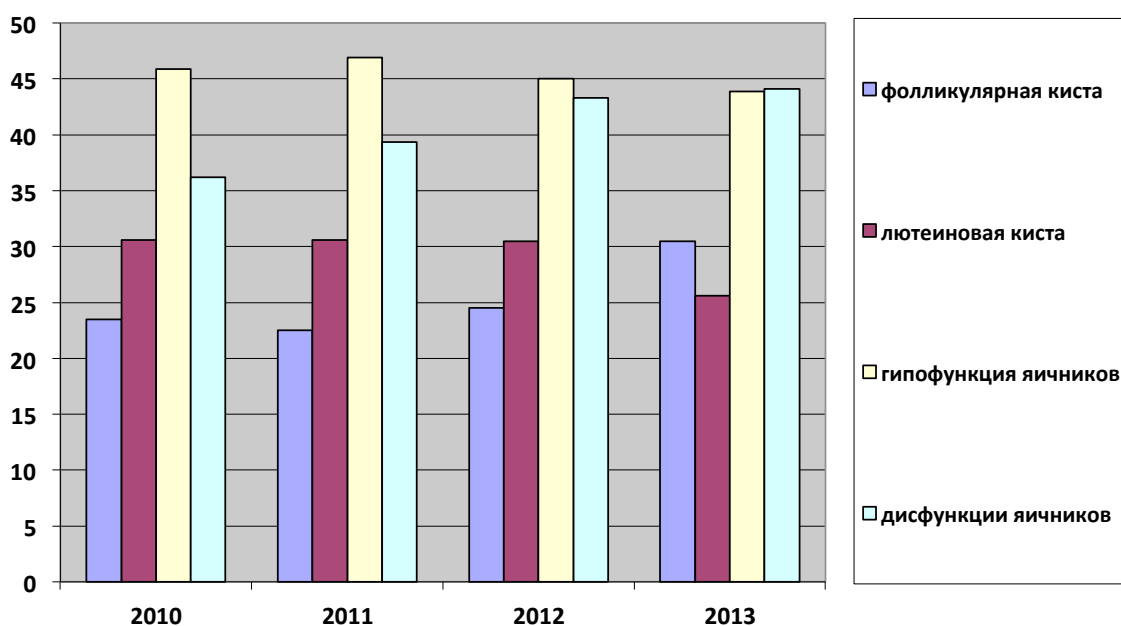


Рисунок 1 – Частота овариальных дисфункций у лактирующих бесплодных коров

Анализ полученных материалов и их биометрическая обработка свидетельствует о том, что коэффициент снижения плодовитости в

обследованных хозяйствах различных организационно-правовых форм собственности Волгоградской области составила 40,74 % популяции этих животных. Если в 2010 г. ациклия, анафродизия и неполноценные половые циклы были выявлены только у 36,22 % лактирующих бесплодных коров, в 2011 г. – у 39,37 %, в 2012 г. – у 43,3 %, то в 2013 г. – у 44,09 %.

Таким образом, инцидентность снижения плодовитости в зависимости от дисфункционального состояния яичников составила 29,7 % и за три последних года увеличилась в 1,22 раза. В целом инцидентность лютеиновой кисты составила $5,98 \pm 0,21$ % от общего количества обследованных лактирующих бесплодных коров. При этом инцидентность фолликулярных кист яичников составила $2,29 \pm 0,76$ % от общего количества обследованных животных.

Чаще всего гипофункцию яичников регистрировали у животных принадлежащих ОАО «Семеновское» и ООО «Николаевское» (29,88 %), по сравнению с лактирующими бесплодными животными (23,0 %) в СПК колхоз «Кирова» (рисунок 2).

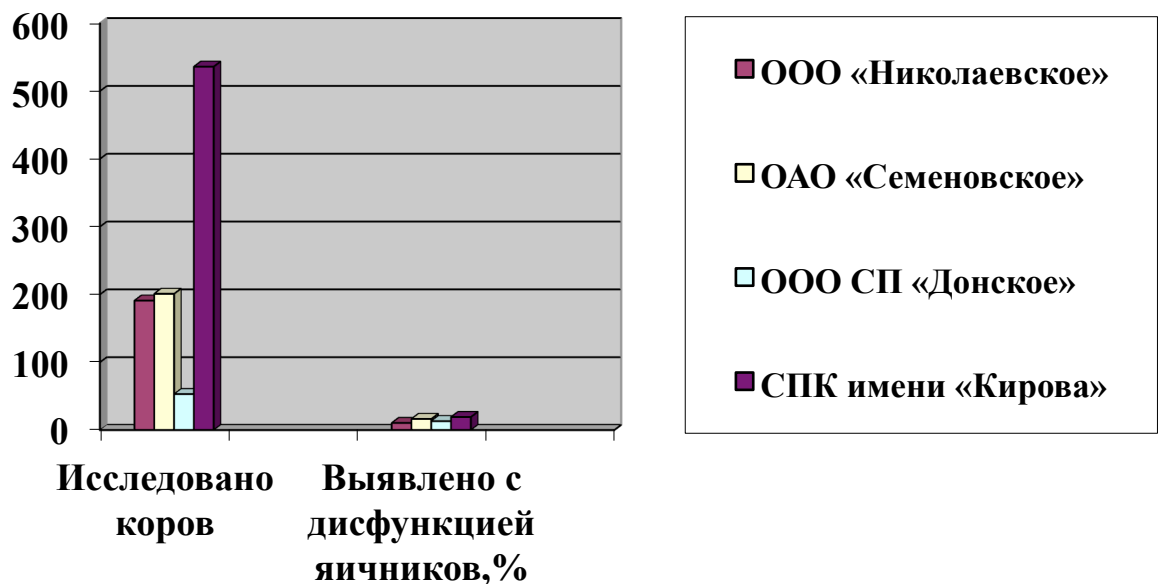


Рис. 2 – Частота распространения и возникновения гипофункции яичников у коров в хозяйствах различных форм собственности Волгоградской области

Анализ исследований, проведенных на бесплодных животных при гипофункции показал, что ациклия и проявление неполноценного полового цикла встречается в среднем у $23,24 \pm 9,35$ % молочных коров от числа обследованных. При этом нарушение плодовитости у бесплодных коров на почве гипофункции яичников регистрировали у 19,81 % животных СПК колхоз «Кирова», в 2012 г и 23,0 % в 2013 г.

В то время как у животных ОАО «Семеновское», где содержался импортный скот из Канады симментальской породы, гипофункция яичников обнаруживалась в 16,41 % случаев, тогда как у животных ООО «Николаевское», где содержался скот симментальской породы отечественной селекции, только в 10,47 % случаев. У молочных лактирующих коров ООО СП «Донское», где содержался черно-пестрый скот венгерской селекции, гипофункция яичников встречалась в 13,21 % случаев.

Исследование состояния яичников у молочных бесплодных коров с ациклией и проявлением неполноценного полового цикла в послеродовой период лютеиновая киста установлена у $5,08 \pm 0,21$ % обследованных животных, а вариабельность данного показателя не превышала 2,09–7,74 % (рисунок 3).

Причем у бесплодных животных ОАО «Семеновское», где содержался импортный скот из Канады симментальской породы, лютеиновая киста регистрируется в 4,97 % случаев, тогда как у животных ООО СП «Донское», где содержался черно-пестрый скот венгерской селекции, в 5,66 % случаев, что, по нашему мнению, связано с отсутствием активного моциона у коров в сухостойный и ранний послеродовой период.

Следует отметить если в СПК колхоз «Кирова», где содержался скот симментальской породы отечественной селекции, в 2012 г данное нарушение функции яичников встречалось в 7,74 % случаев, то в процессе нашей работы по диагностике и терапии лютеиновой кисты данный показатель снизился до 3,76 %.

Данный факт свидетельствует о достаточно объективной дифференциальной диагностики данного дисфункционального состояния яичников.

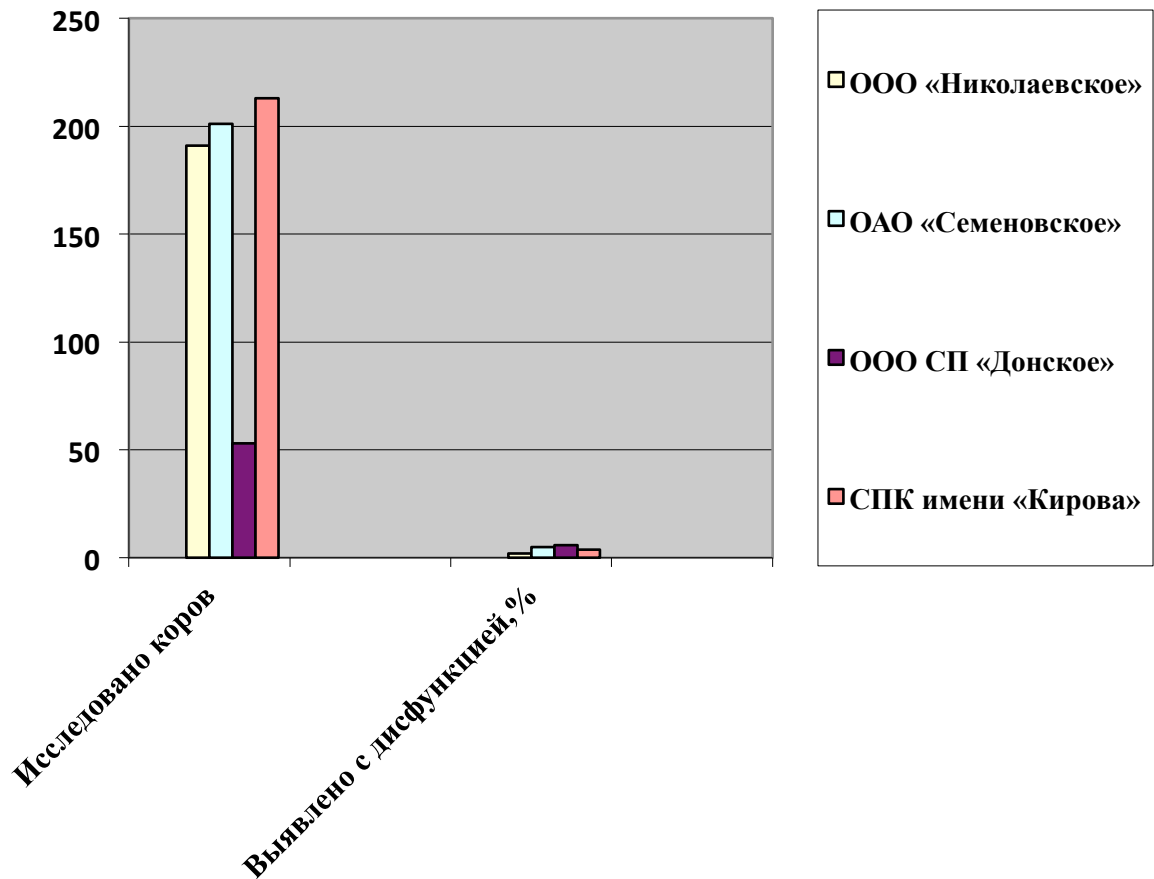


Рис. 3 – Частота распространения лютеиновых кист у коров в хозяйствах различных форм собственности Волгоградской области

У бесплодных коров ОАО «Семеновское», где содержался импортный скот из Канады симментальской породы и у коров СПК колхоз «Кирова», где содержался скот симментальской породы отечественной селекции, с ациклической или проявлением неполноценного полового цикла фолликулярные кисты яичников регистрировали у $1,29 \pm 0,76$ % обследованных животных, причем у животных ООО СП «Донское», где содержался черно-пестрый скот венгерской селекции, данный показатель не превышал 5,66 %, (рисунок 4).

Причем у обследованных бесплодных лактирующих животных в большинстве случаев (65,78 %) регистрировали одиночные фолликулярные кисты, в то время как множественные кисты обнаруживали у 34,22 % животных, диагноз был подтвержден при помощи эхографического исследования, что свидетельствует об объективности исследования.

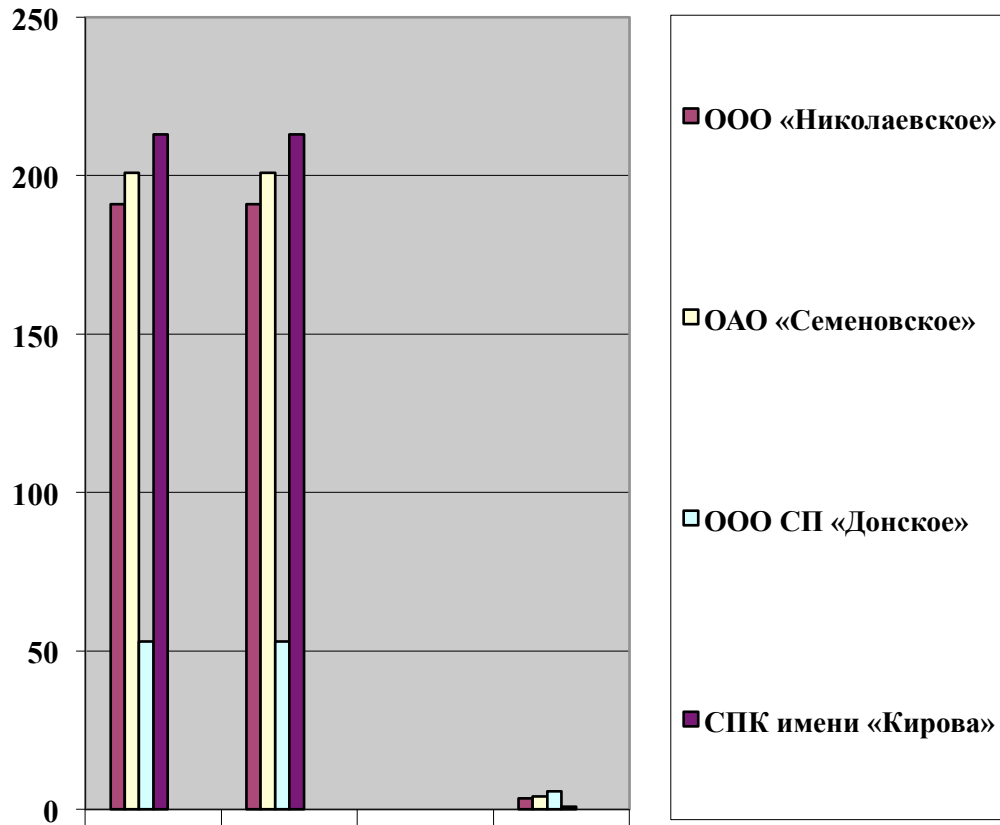


Рис. 4 – Частота распространения и возникновения кист яичников у коров в хозяйствах различных форм собственности Волгоградской области

Анализ полученных данных представленных на рисунке 5 свидетельствует о том, что ациклия у лактирующих коров имеет достаточное распространение у животных в хозяйствах различных организационно-правовых форм собственности.

Данный показатель во многом определялся технологией содержания и кормления коров и находится в пределах 12,56 % - 28,17 % и зависит от породы и импортированной страны.

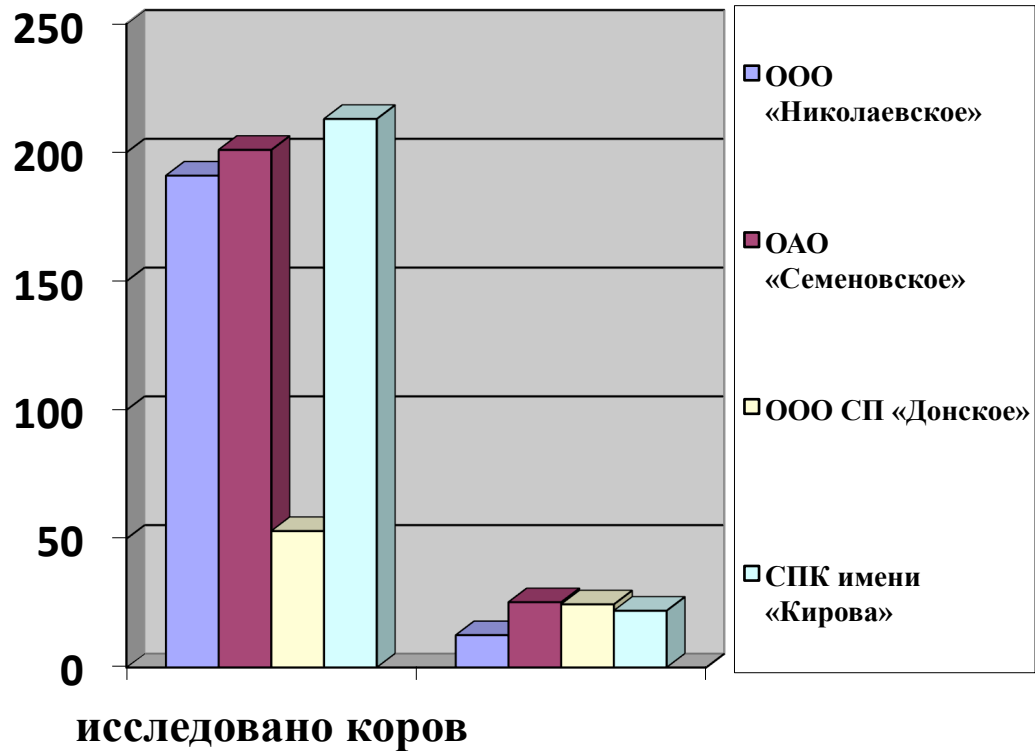


Рис. 5 – Частота распространения и возникновения ациклии у лактирующих бесплодных коров в хозяйствах различных форм собственности Волгоградской области

Данное обстоятельство, на наш взгляд, связано с инволюционными процессами в послеродовой период и обработкой бесплодных лактирующих животных гормональными гонадотропными препаратами без учета физиологического состояния яичников.

В целом функциональные нарушения у коров в хозяйствах различных организационно-правовых форм собственности, где проводили исследования, были распространены в $19,21 \pm 7,63$ % случаев.

Особенно важным было установление степени распространения ациклии у лактирующих бесплодных коров (рисунок 6).

Анализ полученных данных свидетельствуют о том, что в $55,11 \pm 2,29$ % случаев причиной бесплодия молочных коров является функциональное состояние яичников.

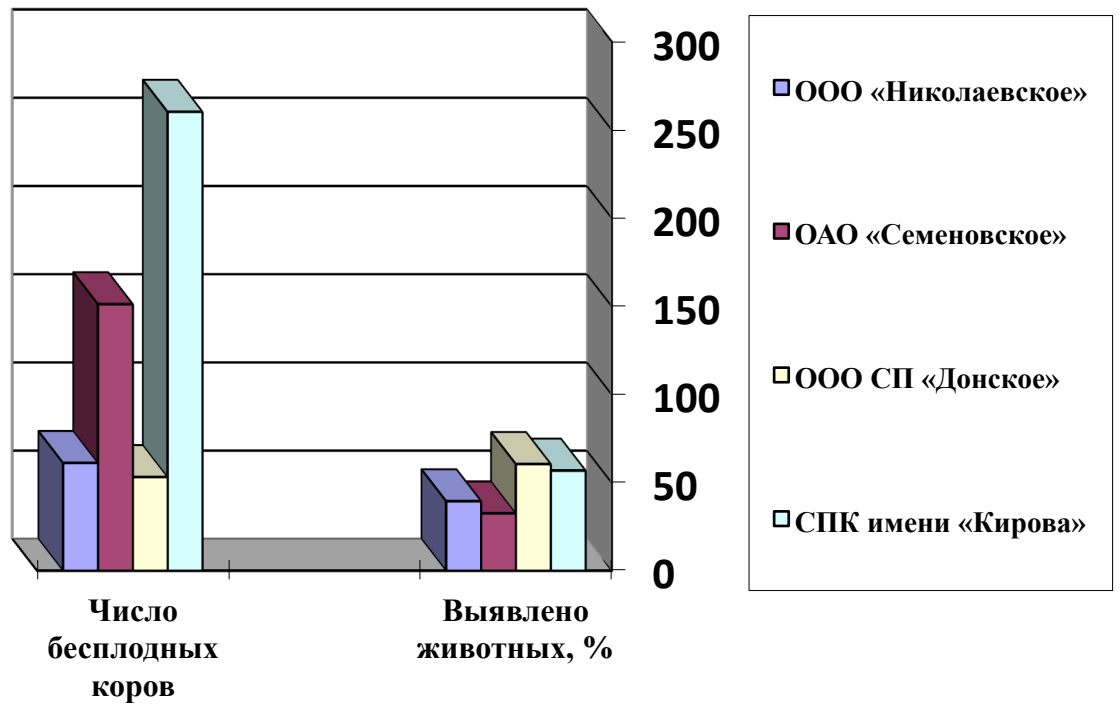


Рис. 6 – Частота распространения и возникновения дисфункции яичников у бесплодных коров в хозяйствах различных форм собственности Волгоградской области

Статистический анализ полученного материала свидетельствует о том, что из выбракованных из маточного стада коров от общего числа обследованных бесплодных животных, у 18,52 % животных имелись морфофункциональные нарушения яичников.

Следует отметить, что у лактирующих бесплодных коров более часто регистрировалась гипофункция яичников – 40,91 % животных, от числа бесплодных коров с ациклией или проявлением неполноценного полового цикла ($55,11 \pm 2,29$ %).

Гипофункция яичников у обследованных бесплодных животных, установленная с помощью ректальной пальпации и ультразвукового исследования, встречалась у 60,38 % коров ООО СП «Донское», где содержался черно-пестрый скот венгерской селекции, у 39,34 % животных ООО «Николаевское», где содержался скот черно-пестрой породы отечественной селекции, у 51,08 % коров ОАО «Семеновское», где содержался импортный скот канадской селекции симментальской породы,

тогда как у 56,70 % в 2012 и у 61,46 % животных в 2013 СПК колхоз «Кирова», где содержался черно-пестрый скот венгерской селекции.

В среднем гипофункцию яичников регистрировали у 55,11 % лактирующих бесплодных коров. У 11,36 % бесплодных коров с ациклией регистрировали лютеиновые кисты яичников от общего числа обследованных животных с ациклией, процент которых не превышал 5,25.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что гипофункция яичников наиболее часто возникала у коров при беспривязной технологии содержания молочных коров. Существенной оказалась разница в распространении фолликулярных кист яичников. Так, если в среднем по хозяйствам кисты яичников были зарегистрированы у 5,25 % животных, тогда как в ООО СП «Донское», где содержался черно-пестрый скот венгерской селекции – 41,51 %, или в 7,9 раза больше, чем в ООО «Николаевское», где содержался скот черно-пестрой породы отечественной селекции, и в 22 раза, чем в ОАО «Семеновское», где содержался импортный скот из Канады симментальской породы.

Существенное распространение фолликулярных и лютеиновых кист яичников у бесплодных коров в ООО СП «Донское», где содержался черно-пестрый скот венгерской селекции можно объяснить тем, что в данном хозяйстве сервис - период составляет более 150 дней и связан с технологией содержания животных (круглогодное стойловое содержание).

Одной из причин ациклии (гипофункции, кисты яичников, анафродизия) и проявления неполноценных половых циклов у лактирующих бесплодных коров является применение гормональных препаратов без должных показаний и научного обоснования, поэтому для стимуляции стадии возбуждения полового цикла возникает необходимость учитывать функциональное состояние яичников каждого конкретного животного.

3.2. ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЯИЧНИКОВ У ЛАКТИРУЮЩИХ БЕСПЛОДНЫХ КОРОВ ПРИ ОВАРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЯХ

Применение в ветеринарной практике современного эхографического оборудования в сочетании с ректальной пальпацией половых органов позволяет объективно судить о функциональном состоянии яичников и матки у бесплодных коров в начале лактации.

Проведенными эхографическими исследованиями бесплодных коров были отчетливо выявлены, прежде всего, фолликулярные кисты в яичниках (рисунок 7).

При анализе полученных эхограмм и контрольной ректальной пальпацией яичников было установлено, что в 72,73 % случаев наблюдаются одиночные, а в 27,27 % случаев множественные фолликулярные кисты. При ректальной пальпации фолликулярные кисты яичников представляли собой флюктуирующей консистенции тонкостенные полости, диаметр которых составлял от 1,5 до 3,0 см.

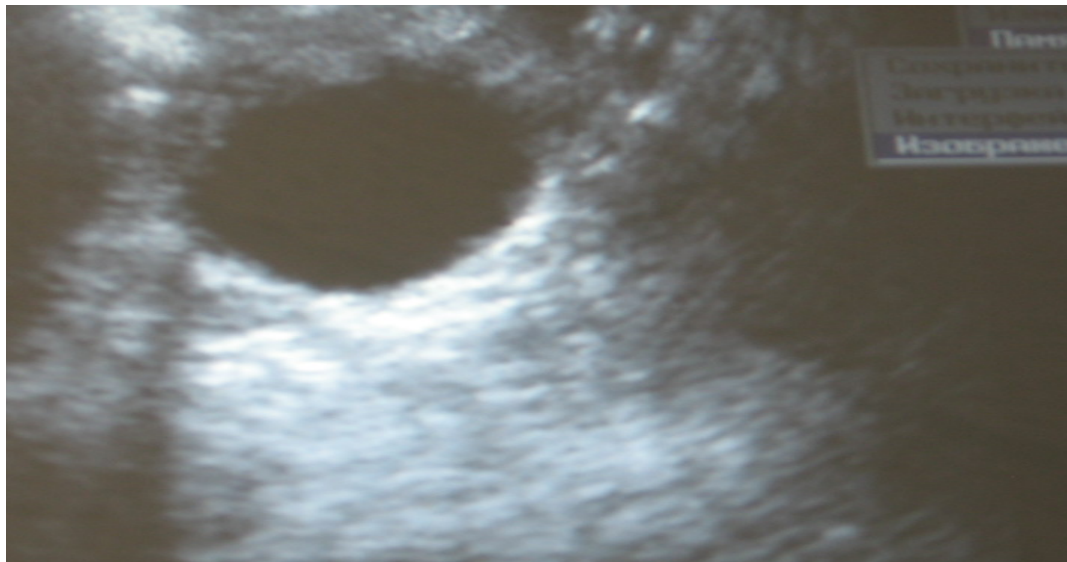


Рисунок 7– Эхограмма одиночной фолликулярной кисты яичника

Изучение эхограмм, на которых представлены фолликулярные кисты показало, что фолликулярные кисты были овально-округлой формы с тонкими стенками, с однородным аэхогенным содержимым.

При этом отмечали, что для одиночных фолликулярных кист присуща овальная форма, тогда как для множественных неправильно овальные, со значительно меньшим диаметром по сравнению с одиночными фолликулярными кистами (рисунок 8).

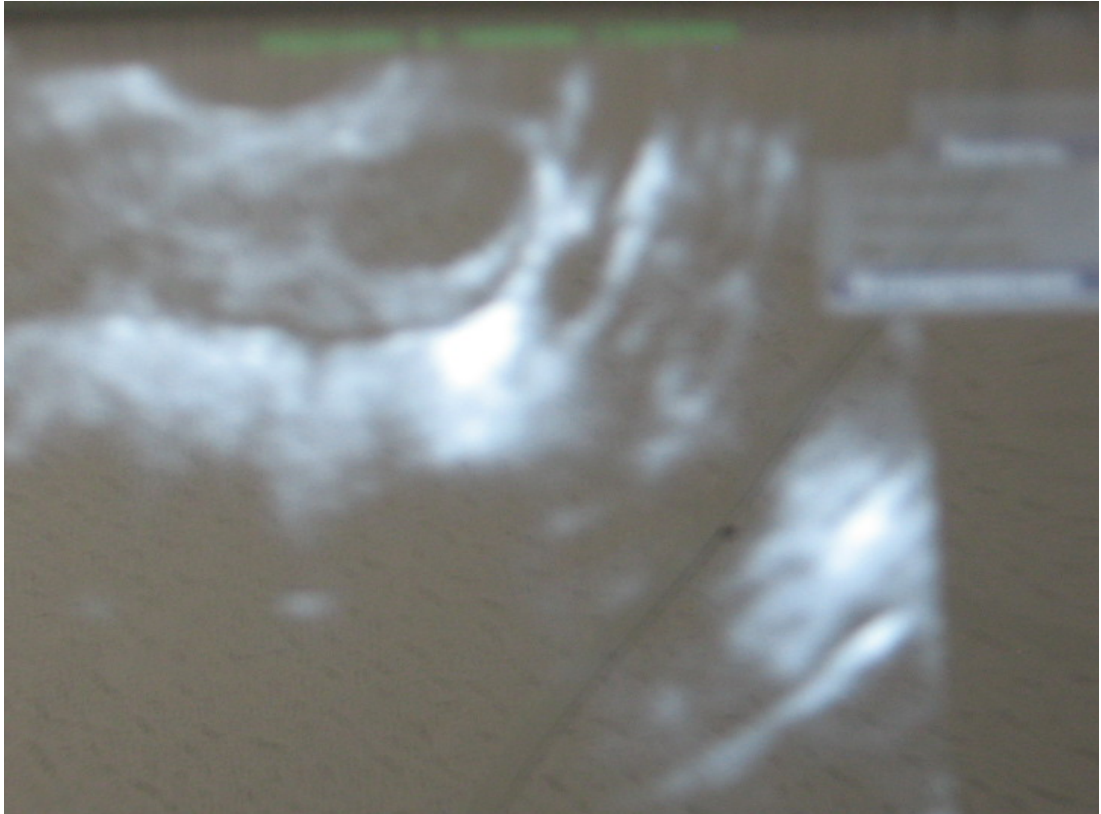


Рисунок 8 – Эхограмма множественной фолликулярной кисты яичника

Исследования яичников ректальной пальпацией показали, что лютеиновые кисты встречались у 5,66 % бесплодных лактирующих коров с ациклической. При УЗИ обследовании яичников с лютеиновыми кистами и последующим анализом эхограмм наблюдали зоны усиления эхосигнала в области кист желтого тела без направленной их локализации (рисунок 9).

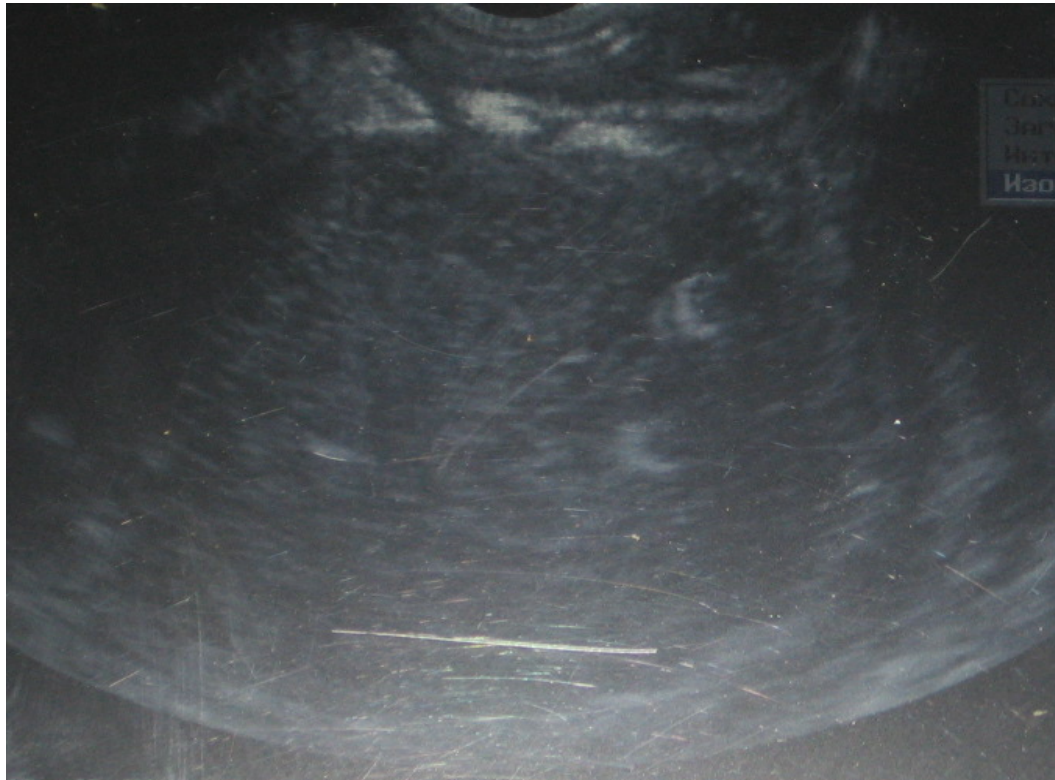


Рис. 9 – Эхограмма остаточных желтых тел яичника

У животных с лютеиновыми кистами регистрировалась анафродизия с проявлением длительного отсутствия полноценной половой цикличности, более 160 дней. При ректальной пальпации яичник был увеличен в размерах, желтое тело упругой, плотной консистенции, бобовидной слегка вытянутой формы. На эхограммах лютеиновые кисты идентифицировались как полости округлой слегка эллипсоидной формы.

Проведенные морфометрические измерения показали, что диаметр лютеиновых кист, в среднем составлял $20,67 \pm 5,62$ мм. При этом в лютеиновых кистах наблюдается эхопозитивная ткань толщиной 3 – 7 мм. Манипуляции датчиком УЗИ в области лютеиновой кисты приводили к незначительным изменениям ее формы, что служило косвенным подтверждением правильности постановки диагноза.

Кроме того проведение ультразвукового сканирования яичников позволяет исследователю видеть в режиме реального времени полость в

желтом теле на поверхности яичника, что практически невозможно при ректальной пальпации желтого тела (рисунок 10).



Рис. 10 – УЗИ диаграмма лютеиновой кисты яичника



Рис. 11 – Эхограмма гипофункции яичников

При ректальной пальпации, яичники у бесплодных коров с ациклической были небольших размеров, плотной консистенции, при этом не обнаруживали фолликулов и желтых тел в яичниках. Эхографическое исследование показало, что яичники при гипофункциональном состоянии не имеют эхогенного образования (рисунок 11).

Манипуляции датчиком в тазовой области, где расположен яичник не приводило к усилению эхосигналов. В связи с этим по сравнению с кистами яичников, при УЗИ исследовании не всегда удается установить форму и размеры яичников, которые позволили бы ставить диагноз на гипофункцию яичников.

Следовательно, применение эхографического исследования яичников при гипофункции требует более тщательного исследования обязательно обоих яичников, поскольку они работают в гипоталамо – гипофизарно - овариальной системе как один орган. В связи с этим диагноз на гипофункцию яичников следует ставить только после обследования обоих яичников. Использование УЗИ для дифференциального обследования яичников при фолликулярных и лютеиновых кистах, а также других дисфункциональных состояниях позволяет достаточно быстро и объективно поставить диагноз и своевременно назначить соответствующее лечение. Применение УЗИ в сочетании с ректальной пальпацией яичников вполне приемлемо для диагностики гипофункционального состояния яичников.

3.3. ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ЛАКТИРУЮЩИХ БЕСПЛОДНЫХ КОРОВ ПРИ ОВАРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЯХ И ВЫЯВЛЕНИЕ ИНФОРМАТИВНЫХ МАРКЕРОВ

Для изучения гомеостаза лактирующих бесплодных животных нами осуществлены исследования крови, которую забирали из яремной вены в вакуумные пробирки в утренние часы до кормления и доения животных.

Анализ и статистическая обработка результатов исследования крови лактирующих коров при ациклии и проявления неполноценного полового цикла свидетельствуют о недостаточно выраженных изменениях в лейкограмме в сравнении с клинически здоровыми животными, у которых фиксировали проявление полноценного полового цикла (таблица 1).

Таблица 1– Лейкограмма лактирующих бесплодных с овариальными дисфункциями коров

Показатели	Лютеиновая киста (n = 15)	Гипофункция яичников (n = 15)	Фолликулярная киста (n = 15)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,23±0,67	8,8±0,67	8,5±0,55
Базофилы, %	0	1	2
Эозинофилы, %	17,6±0,6*	12,16±0,9	21,04±0,32**
Лимфоциты, %	32,4±8,25	41,6±3,76	58,1±7,54
Моноциты, %	11,3±0,8*	7,3±0,4	12,09±0,9*
Миелоциты, %	0	0	0
Нейтрофилы, %:			
юные	0	0	0
палочкоядерные	2,1±0,03	3,4±0,06	4,3±0,03
сегментоядерные	70,2±1,23	75,4±2,87	80,3±4,07

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с гипофункцией яичников, здесь и далее.

Сопоставление результатов лактирующих бесплодных коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла, вызванного гипофункцией яичников показало, что проведенный гематологический

анализ не выявил изменения по количеству лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. На основании лейкограммы установлено, что общее количество лейкоцитов у лактирующих бесплодных коров при фолликулярной кисте в сравнении с другими формами состояния яичников при отсутствии проявления полноценного полового цикла не может служить информативным показателем, поскольку полученные данные отвечали физиологическим нормам клинически здоровых животных соответствующего функционального периода. Лейкограмма крови лактирующих бесплодных коров при гипофункции яичников не претерпевает существенных статистически достоверных отклонений.

Как в случае гипофункции яичников, так и при фолликулярной и лютеиновой кистах по данным показателям не выявляли каких-либо особенностей лейкограммы, кроме показателей эозинофилов и моноцитов, которые были статистически достоверны к показателям крови у коров при гипофункции яичников.

Количество эозинофилов увеличивается в 1,73 раза при фолликулярных кистах ($p < 0,01$) в сравнении с показателями эозинофилов при гипофункции яичников, в то время как содержание эозинофилов у коров с лютеиновой кистой ($p < 0,05$) в сравнении с показателями при гипофункции составило 1,45 раза. Содержание моноцитов возрастает в 1,66 и 1,55 раза соответственно. Возрастание количества эозинофилов и моноцитов в крови коров с кистами яичников на наш взгляд связано с персистенцией эстрогенов и прогестиннов, приводящих к состоянию аллергии организма самок.

Проведенные нами исследования количественного состава отдельных компонентов клеток белой крови свидетельствуют об отсутствии выраженной напряженности системы естественной защиты организма лактирующих бесплодных коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла.

Анализ полученных эритроцитограмм у лактирующих бесплодных

коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла свидетельствует о том, что данные изменения отмечались при исследовании СОЭ, которая, снижалась при фолликулярной кисте в 1,26 раза, а при лютеиновой кисте яичников в 1,25 раза при ($p < 0,05$) достоверной статистической разницы сравниваемых показателей. Количество эритроцитов снижалось в 1,15 раза у лактирующих бесплодных коров при лютеиновой кисте яичников, в то время как при фолликулярной кисте в 1,14 раза (таблица 2).

Таблица 2 – Эритроцитограмма лактирующих бесплодных с овариальными дисфункциями коров

Показатели	Лютеиновая киста ($n = 15$)	Гипофункция яичников ($n = 15$)	Фолликулярная киста ($n = 15$)
Гемоглобин, г/л	112,4±6,41	117,9±5,98	109,3±7,22
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,88±0,53	5,55±0,28	4,85±0,45
СОЭ, мм/ч	15,25±0,72*	18,99±0,67	15,02±0,23*
Ширина распределения эритроцитов, %	12,4±0,41**	17,9±0,98	13,3±0,22*
Средний объем эритроцита, фл	60,5±1,23	68,0±2,56	67,3±2,11
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	20,08±0,23*	23,55±0,28	20,85±0,42*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	300,23±0,67*	310,8±0,67	293,5±0,55*
Цветной показатель	0,3±0,07	0,4±0,06	0,3±0,02

Насыщенность крови гемоглобином снижалась соответственно на 5,5 % ($p > 0,05$) при лютеиновой кисте и 8,6 % ($p > 0,01$) при фолликулярной кисте, в сравнении с гипофункцией яичников. У лактирующих бесплодных коров с ациклией, вызванной гипофункцией яичников отмечено повышение СОЭ, которое наблюдалось у каждого обследованного животного. Таким образом, у 29,4 % животных СОЭ была в границах нормы. У 50,0 % животных наблюдали выраженное повышение СОЭ.

При этом дополнительно обращали внимание на количество эритроцитов. Следует отметить, что у обследованных лактирующих бесплодных коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла выявили в равных соотношениях как умеренное, так и слабовыраженное повышение СОЭ.

Когда у лактирующих бесплодных коров устанавливали ректальным и эхографическим методами фолликулярную кисту, эритроцитограмма выглядела не стабильно со значительным разбросом показателей. Концентрация гемоглобина в крови животных с гипофункцией яичников была в границах физиологической нормы в 63,4 % случаев. Количество коров с гипофункцией яичников с эритропенией составляло 36,6 %. Повышения количества эритроцитов не отмечалось. При фолликулярной кисте в границах нормы было только 8,5 % эритроцитов, повышение выявили у 30,7 %, а снижение у 60,8 %.

Содержание тромбоцитов у лактирующих бесплодных коров при ациклии вызванной лютеиновой кистой яичников снижалось на 17,79 %, а при фолликулярной кисте – на 36,14 % со значительным разбросом показателей в каждой исследованной группе, поэтому биометрическая обработка данных не выявила статистически достоверной разницы (таблица 3).

Таблица 3 – Тромбоцитограмма лактирующих бесплодных с оворальными дисфункциями коров

Показатели	Лютеиновая киста (n = 15)	Гипофункция яичников (n = 15)	Фолликулярная киста (n = 15)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	300,7±58,43	409,4±45,32	347,3±41,32
Средний объем Тромбоцитов, фл	8,99±1,17	10,25±1,22	7,02±1,03*
Ширина распределения тромбоцитов, %	17,9±0,98*	15,4±0,41	19,3±0,22*
Тромбокрит, %	0,18±0,02	0,19±0,03	0,17±0,01

Анализ тромбоцитограммы свидетельствовал о статистически достоверных данных по среднему объему тромбоцитов и ширине распределения тромбоцитов у коров, с установленной гипофункцией яичников по отношению к кистам фолликулярного и лютеинового происхождения.

Проведенные гематологические исследования у лактирующих бесплодных коров с ациклической вызванной гипофункцией яичников свидетельствуют о том, что в крови лактирующих коров происходят определенные биохимические изменения, которые представлены в данных таблицы 4.

Таблица 4 – Биохимические показатели крови лактирующих бесплодных коров с овариальными дисфункциями

Показатели	Гипофункция яичников	Лютеиновая киста	Фолликулярная киста
Альбумины, г/л	30,4±20,9	22,7±3,23*	15,3±2,27**
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,05	4,1±0,06*	2,8±0,09**
Холестерин, ммоль/л	3,13±0,53	4,42±0,54*	5,82±0,87*
Мочевина, ммоль/л	2,5±0,04	3,9±0,05*	4,7±0,06**
Креатинин, мкмоль/л	88,23±1,27	119,61±8,16**	131,1±1,06**
АлАТ, Ед/л	71,6±10,9	47,8±11,3	39,7±12,9*
АсАТ, Ед/л	93,96±11,2	95,9±10,4	93,5±12,2
ЛДГ, Ед/л	165,4±19,67	82,3±14,17*	88,3±12,74*

Сравнительный анализ полученных данных показал снижение содержания альбуминовой фракции в крови лактирующих бесплодных коров с ациклической, вызванной кистами яичников. Так, при лютеиновой кисте в сравнении с гипофункцией яичников в 1,34 раза ($p>0,05$), а при фолликулярной кисте в 1,99 раза, при статистически достоверной разнице ($p>0,01$). Полученные данные свидетельствуют об ослаблении компенсаторных защитных сил организма, затратами запасных белков,

вызванных лактацией и завершением инволюционных процессов в половых органах.

Содержание глюкозы связано с падением глюколитической функции печени у лактирующих бесплодных коров с ациклией, вызванной лютеиновой кистой яичников в 1,27 ($p < 0,05$) и 1,86 раза при фолликулярной кисте ($p > 0,01$) в сравнении с показателями глюкозы у коров с ациклией при гипофункции яичников.

Из полученных данных следует, что уровень холестерина лактирующих бесплодных коров с ациклией при фолликулярной кисте оказался выше по сравнению с гипофункцией яичников на 53,78 % ($p < 0,05$), а при лютеиновой кисте на 41,21 % ($p < 0,05$). Содержание креатинина в сыворотке крови лактирующих бесплодных с ациклией коров составляло $88,23 \pm 1,27$ мкмоль/л. При лютеиновой кисте яичников данный показатель оказался в 1,36 раза, а при фолликулярной кисте – в 1,49 раза выше ($p < 0,01$, соответственно).

Отмечали увеличение креатинина у лактирующих бесплодных коров с ациклией, вызванной гипофункцией яичников в сравнении с клинически здоровыми животными, у которых регистрировали проявление полноценного полового цикла. Последовательность не проявления феноменов полноценного полового цикла и соответствующие изменения биохимических показателей крови у лактирующих бесплодных коров свидетельствует о преобладании на начальных этапах аллергического компонента.

Содержание мочевины повышалось до $4,7 \pm 0,06$ ммоль/л у бесплодных коров с ациклией вызванной фолликулярными кистами яичников ($p > 0,01$) и до $3,9 \pm 0,05$ с лютеиновыми кистами ($p > 0,05$).

В результате при фолликулярной кисте развивался ситуация, обусловленная сенсibilизацией организма антигеном кистозного фолликула. Гипофункция яичников связана с развитием иммунокомплексного повреждения тканей, в первую очередь гормоностероидозависимых.

Были выявлены незначительные изменения по следующим показателям: щелочная фосфатаза – только у 1 животного (14,28 %). Существенные изменения наблюдали при исследовании концентрации ферментов аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Практически у всех животных с ациклией и проявлением неполноценного полового цикла (85,71 %) эти показатели были повышены, в сравнении с клинически здоровыми коровами у которых наблюдали полноценные половые циклы. АсАТ и АлАТ необходимо рассматривать совместно, так как они отвечают за функциональное состояние печени.

Таким образом, у лактирующих бесплодных коров с ациклией и проявлением неполноценного полового цикла отмечается переизбыток креатинина, холестерина, мочевины (при лютеиновой и фолликулярной кистах), снижения глюкозы (при фолликулярной кисте), АлАТ и ЛДГ, способствующий либорилизации функции эозинофилов; в результате развивается симптом, обусловленный сенсibiliзацией организма и антигеном измененных яичников.

Исходные показатели уровня гормонов крови у лактирующих коров с гипофункцией яичников отражены в данных таблицы 5.

Таблица 5 – Изменения уровня гормонов в крови лактирующих бесплодных коров с овариальными дисфункциями

Показатель	Гипофункция яичников	Лютеиновая киста	Фолликулярная киста
ФСГ, мЕд/мл	9,6±1,3	14,8±1,2*	15,4±1,9*
ЛГ, мЕд/мл	11,6±1,2	14,3±1,2	12,8±1,7
Прогестерон, нмоль/л	1,6±2,7	6,9±3,1*	1,9±2,4*
Эстрадиол, пмоль/л	135,5±23,4	278,9±34,7**	650,7±27,8**
Тестостерон, нмоль/л	0,85±0,06	0,94±0,09	0,87±0,05

Изменение концентрации фолликулостимулирующего гормона оказывает статистически достоверное влияние на развитие у лактирующих бесплодных коров с ациклией вызванной гипофункцией яичников. При формировании и созревании фолликулов секреция ими эстрогенов повышается, поскольку при недостатке фолликулостимулирующего гормона фолликулы могут не достигают конечной фазы развития, но в то же время способны синтезировать эстрогены в достаточной концентрации. Затем при достижении определенной концентрации эстрогены блокируют выработку фолликулостимулирующего гормона. Так при лютеиновой кисте концентрация ФСГ в крови составила $14,8 \pm 1,2$ мЕд/мл и в 1,54 раза превышала показатель ФСГ у коров с ациклией при гипофункции яичников ($p > 0,05$). У коров с неполноценным половым циклом при фолликулярной кисте содержание в крови ФСГ превышало этот показатель при гипофункции яичников в 1,6 раза ($p > 0,05$).

В случае же повышения содержания фолликулостимулирующего гормона в крови происходит формирование и развитие избыточного количества фолликулов, что, в свою очередь, также может приводить к повышению концентрации эстрадиола. Избыточную концентрацию эстрадиола наблюдали при наличии фолликулярных кист разной этиологии в яичниках. Так концентрация эстрадиола в сыворотке крови коров с ациклией при лютеиновых кистах в 2,05 раза выше, чем при гипофункции яичников ($p > 0,01$). Содержание в крови эстрадиола при фолликулярной кисте. в 4,8 раза выше, в сравнении с гипофункцией яичников ($p > 0,01$) и тесно связана с активизацией передней доли гипофиза и синтезом лютеинизирующего гормона.

Следовательно, гипоестрогемия является причиной гипофункции яичников, что сопровождается изменениями в толщине эндометрия, чрезмерной складчатости и гиперемии. Гипоестрогемия, вызванная нарушениями непосредственно в клетках гипофиза, приводит к уменьшению

количества лютеинизирующего гормона, следовательно, к задержке или неполной овуляции.

Таким образом, выстраивается достаточно стройная патогенетическая картина развития гипофункции яичников, в которую четко вписывается полученные нами данные.

Сравнительный анализ содержания гормонов в крови лактирующих бесплодных коров с ациклией, вызванной гипофункцией яичников показал, что у животных с гиперпластическими процессами эндометрия содержание эстрадиола было выше на 34,5 % ($p < 0,05$), ЛГ – на 25,5 % ($p < 0,05$), а содержание прогестерона было снижено на 25,1 % ($p < 0,05$).

Понижение функции яичников происходит постепенно и зависит от множества как внутренних, так и внешних факторов. В одних случаях в яичниках уменьшается количество формирующихся и созревающих фолликулов, а затем прекращается их рост, вследствие негативного влияния внутренних факторов, связанного с гормональным дисбалансом гипоталамо – гипофизарно – овариальной системы. В других - наступает депрессия функции яичников вследствие стрессовых ситуаций и резкого влияния неблагоприятных факторов внешней среды на фолликулогенез и стероидогенез.

3.4. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЯИЧНИКАХ У ЛАКТИРУЮЩИХ БЕСПЛОДНЫХ КОРОВ ПРИ ОВАРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЯХ.

Материалом для морфологических исследований служили яичники лактирующих бесплодных коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла.

У коров с гипофункцией яичников проводили резекцию по методике, описанной в работе В.В. Землянкина [42]. Для этого использовали овариорезектор, разработанный им. Яичники после резектомии помещали в 10,0 %-й раствор формалина с последующим гистологическим исследованием по общепринятой методике.

Яичники при гипофункции имели форму фасоли, гладкую поверхность, лишённую фолликулов и желтых тел. При этом длина яичников в среднем составляла $3,1 \pm 0,13$ см, а ширина $1,5 \pm 0,09$ см. Толщина яичников имела бобовидную плоскую форму, плотную и однородную консистенцию.

Проведенный анализ гистопрепаратов показал, что корковый слой яичников представлен однослойным плоским эпителием их ядра и цитоплазма размытая и не прозрачная. В поле зрения гистопрепарата видны разрыхления связи между клетками покровного эпителия, при этом наблюдается десквамация отдельных клеток, в которых наблюдается вакуольная и зернистая дистрофия.

На гистопрепаратах строма яичников представлена коллагеновыми волокнами и веретенообразными соединительнотканными клетками, между которыми располагаются кровеносные сосуды с запустевшими и узкими просветами. В поле зрения гистопрепарата просматриваются дистрофические изменения в корковом слое яичника, характеризующиеся скоплением в центральной части зернистой массы, не содержащих клеточных элементов, отсутствуют фолликулы и желтые тела (рисунок 12).

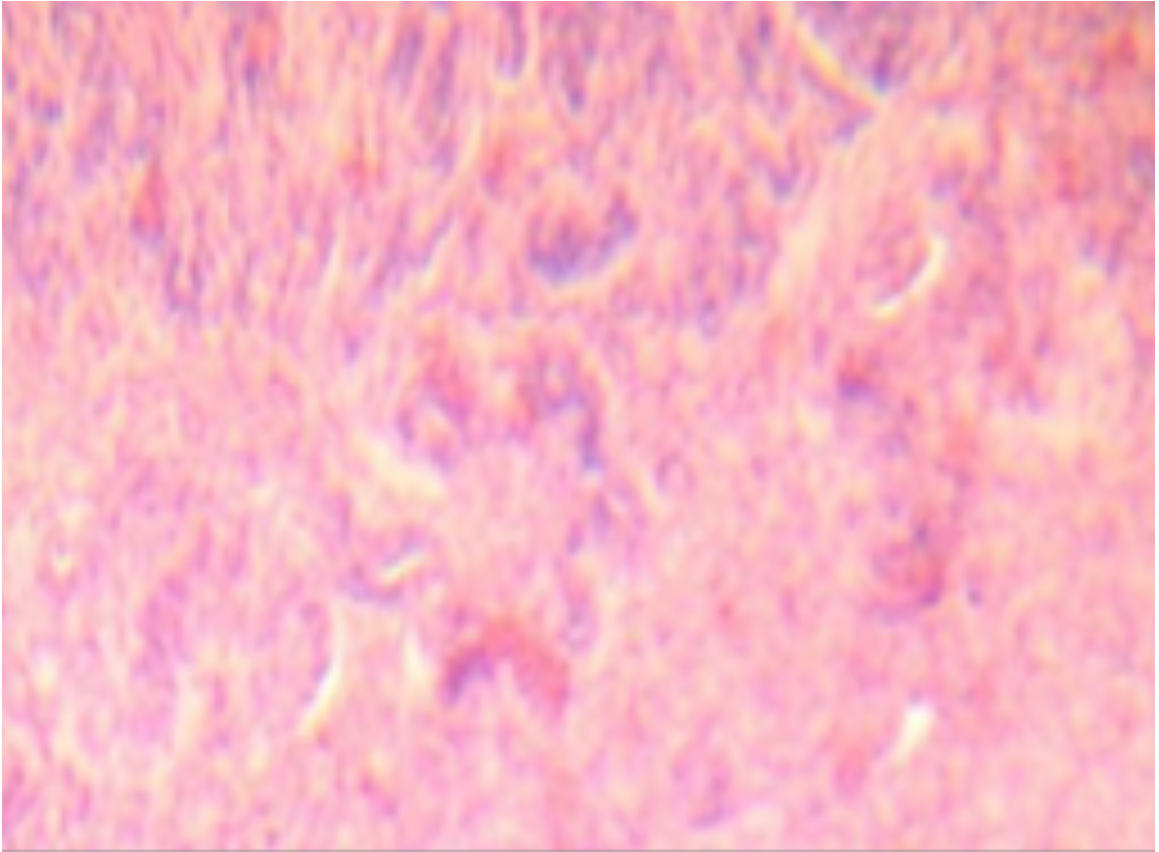


Рис. 12 – Гипофункция яичника
Гем. – Эоз. Ув. 120

В корковом веществе яичника отмечали гипоплазию соединительнотканых элементов. Фолликулы подвергнуты атрезии по облитерационному типу (67,64 %). Установлено, что облитерационная атрезия происходила преимущественно в фолликулах мелких и средних размеров.

Следовательно, анализ гистопрепаратов и их морфологические исследования свидетельствуют о том, что при гипофункция яичников у бесплодных коров с ациклией отмечается уменьшение общего количества фолликулов в яичниках с ясно выраженными в них дистрофическими изменениями и массовой атрезией.

В связи с выявленными нами морфометрическими изменениями в яичниках у коров с ациклией достаточно затруднительно в организме самок сформировать необходимый гормональный фон для активации функции яичников и проявления полноценной стадии возбуждения полового цикла.



Рис. 13 – Киста желтого тела
Гем. – Эоз. Ув. 120

На гистопрепарате (рисунок 13) представлен снимок лютеиновой кисты желтого тела. При этом яичники имели эллипсоидную форму с мелкобугристой поверхностью, различного размера. В лютеиновых клетках отмечены кистозные изменения. Лютеоциты подвергнуты десквамации и жировой дистрофии, кровеносные сосуды сужены и запустевшие.

В срезе некоторых гистопрепаратов с лютеиновой кистой яичников обнаруживаются мелкие желтые тела предыдущего полового цикла, которые придавали им на этих участках яичника не только бугристую поверхность, но и плотную консистенцию беловатого цвета с серым оттенком.

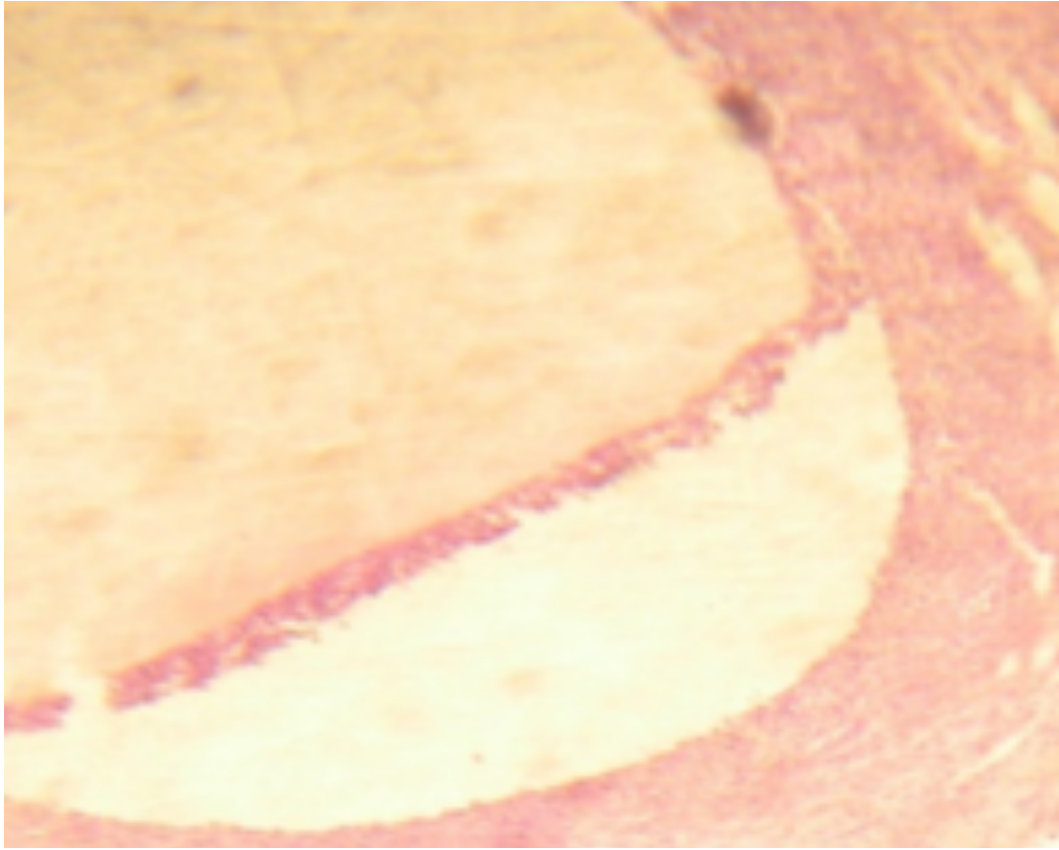


Рис. 14 – Фолликулярная киста яичника.

Гем. – Эоз. Ув. 120

На гистопрепарате (рисунок 14) с фолликулярной кистой наблюдается атрезия по облитерационному типу, которая характеризуется дистрофическим разрыхлением гранулезы с четко выраженной десквамацией фолликулярных клеток, заполняющих полость кистозного фолликула с последующим образованием фиброзного атретического тела. Между внутренней текой и гранулезой появляются щелевидные образования с процессами разрыхления и десквамации фолликулярных клеток, что характерно для кистозной атрезии.

Кроме того, в поле зрения гистопрепарата устанавливали, кистозные изменения фолликулов, в корне отличные от облитерационной атрезии. В фолликулах атрезия происходила как по кистозному, так и по облитерационному типам.

Персистирующее желтое тело предыдущего полового цикла было четко отграничено от окружающей ткани гиалинизированной, фиброзной

соединительнотканной капсулой, содержащей значительное количество коллагеновых волокон, от которой к центральной части железы отходят тонкие тяжи соединительной ткани (рисунок 15).

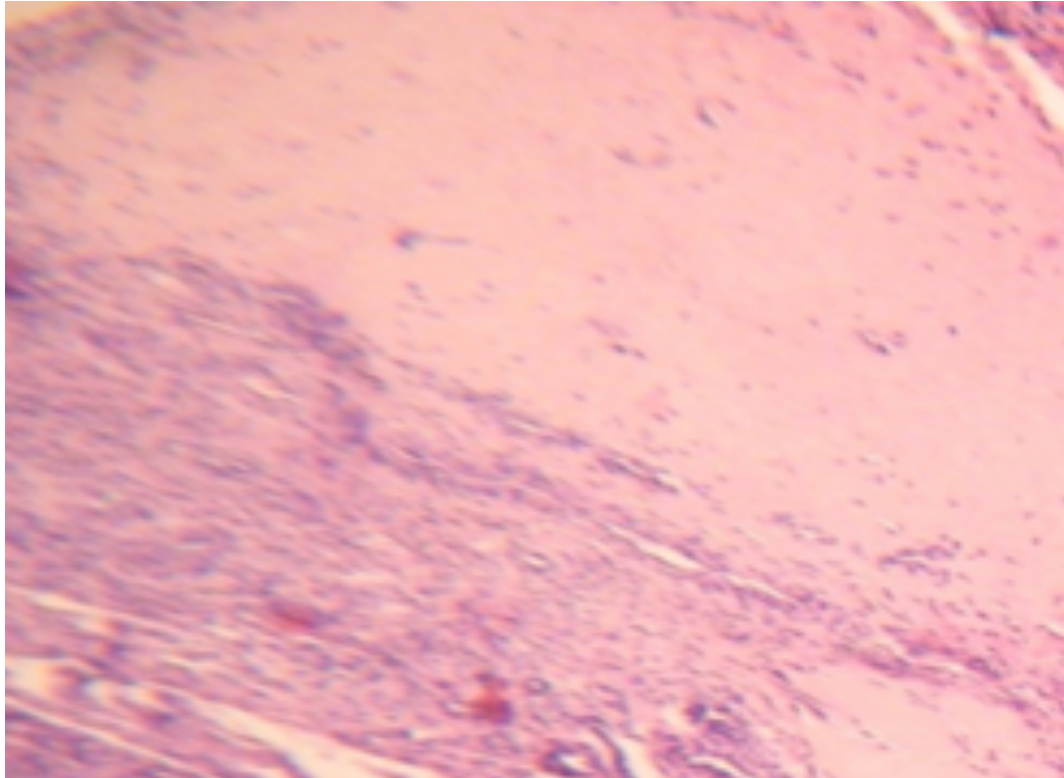


Рис. 15 – Желтое тело полового цикла
Гем. – Эоз. Ув. 120

На гистопрепарате лютеоциты представлены светлой, несколько рыхловатой цитоплазмой, округлыми светлыми ядрами, окрашенными в темный цвет. В центре желтого тела располагается зона инфильтрованная диффузно эозинофилами и моноцитами. Соединительная ткань снабжена кровеносными сосудами и состоит из клеток с веретенообразной формой.

Таким образом, при гипофункциональном состоянии яичников и фолликулярными кистами (как одиночными, так и множественными) яичников происходит атрезия по облитерационному типу, в то время как при персистентном желтом теле и лютеиновой кисте атрезия клеток внутренней теки и гранулезы проходит по кистозному типу.

3.5. . РАЗРАБОТКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ПЛАЦЕНТАРНОГО ПРЕПАРАТА (ПК) И ЕГО ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Сырьем для изготовления плацентарного препарата служили плодные оболочки, пуповинная кровь, вартанов студень, амниотическая жидкость, взятая из матки коров 4 – 5-ти месячной стельности в условиях скотобойни.

Дальнейшие исследования проводили в лаборатории кафедры (рисунок 16).

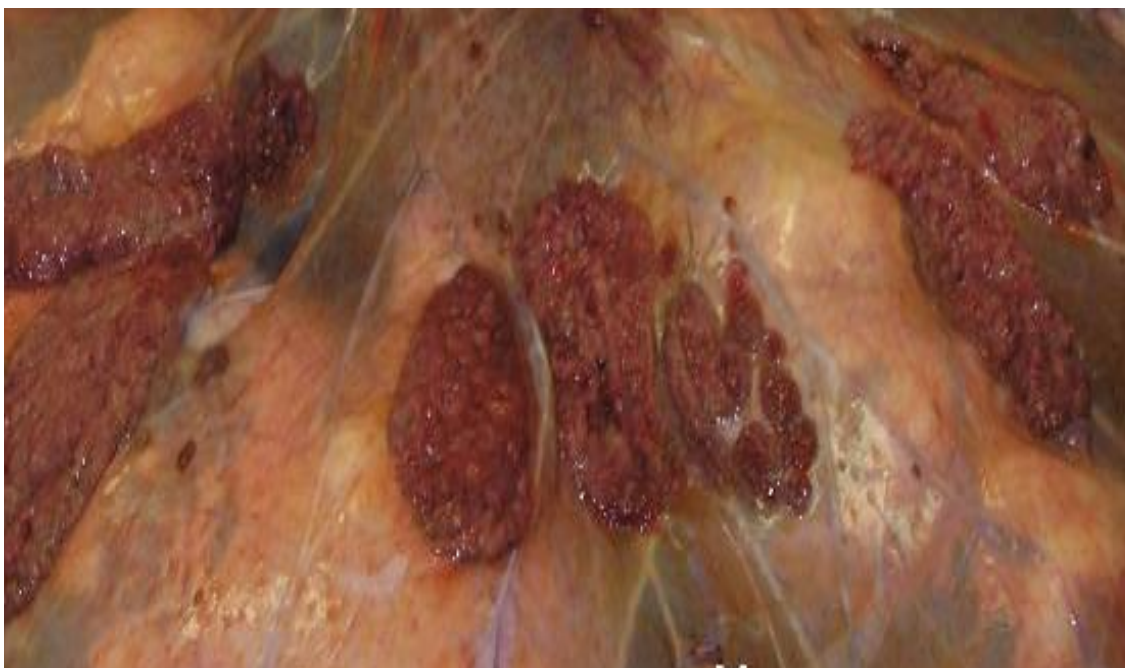


Рис. 16 – Сырье (плодные оболочки с пупочным канатиком) для изготовления препарата «ПК»

Из сырья готовили композиционные препаративные фракции биологически активного препарата, которому присвоили марку «ПК». Исследования показали, что в препаративной форме плацентарного препарата было обнаружено больше ферментов, чем в сыворотке крови плодов: лизоцима на 6,7 %, комплемента на 3,5 %. В сыворотке крови плодов лизоцима было 1,5 мкг/мл, комплемента – 10 мг/л, пропердина – 1,2 г/л, т.е. меньше, чем в препарате «ПК». Наличие этих ферментов в плацентарном препарате свидетельствует о его бактерицидной активности.

Содержание ядросодержащих нейтрофилов в препаративной форме плацентарного препарата, состоящего из оболочек плода, амниотической, аллантаической жидкости и пуповины, взятых от четырехмесячных плодов-телят, макрофагов было на 8,8 % меньше, моноцитов (на 41,6 %) и лимфоцитов на (29,8 %) больше, чем в плацентарном препарате, изготовленном из аналогичных субстанций 5 – ти месячных плодов-телят.

Плодные оболочки, амниотическую и аллантаическую жидкость, пуповину помещали в 1 нормальный раствор соляной кислоты на 3 – 4 суток при температуре 5 – 7 градусов С. После этого в сырье приливали щелочь и доводили рН до нейтральной среды дистиллированной водой. Полученную массу автоклавировали в течение 1 часа при температуре 120 градусов и 2 атмосфер давления. Полученный препарат фильтровали и разливали в стерильные флаконы (рисунки 17, 18).



Рисунок 17 – Препараты, изготовленные из амниотической, аллантаической жидкости, пупочного канатика и плодных оболочек



Рисунок 18 – Препарат, изготовленный из пупочного канатика и плодных оболочек крупного рогатого скота

Исследования фармако - токсикологических свойств препарата «ПК» проводили на лабораторных животных с учетом методических указаний, применяемых в ветеринарии.

На предварительном этапе исследовали влияние препарата «ПК» на видимые слизистые оболочки кроликов.

Эксперимент был поставлен на кроликах, массой $2,25 \pm 0,25$ кг. На выстриженные участки кожи однократно наносили препараты в чистом виде и вели наблюдения в течение 5 суток.

В первые часы после аппликации препарата отмечали легкую гиперемию кожи, которая исчезала через пятнадцать минут, а в дальнейшем расчесов и утолщения кожной складки не наблюдали. При пальпации места аппликации этого препарата отечность и болезненность не проявлялась.

Кроме того в конъюнктивальный мешок кроликов в количестве 1–2 капель вносили испытываемый препарат полученный из пупочного канатика. Для этого в оттянутый внутренний угол конъюнктивального мешка закапывали испытуемый препарат, затем в течение одной минуты

фикси́ровали слезно-носовой канал и следи́ли за поведе́нием кроликов. В первые 1–2 ч наблюда́лась слабая гиперемия склеры и конъюнктивы, но у подопытных животных не устано́влено инъекции сосудов склеры, роговицы и измене́ний зрачка.

Та́ким о́бразом, биологически активный плацентарный препарат «ПК», полученный из пупочного канатика, лишен местного раздражающего действия.

Остру́ю токсичность определя́ли на белых крысах линии Вистар. Для определе́ния LD_{50} крысам со́гласно методике вводили пятикратную дозу испытуемого препарата. Для этого фикси́ровали показатели: внешнего вида и поведе́ния, аппети́т и отноше́ние к корму, а та́кже клинические показатели (частоту дыха́тельных дви́жений, величину зрачка и температу́ру тела).

Животные опы́тной группы ниче́м не отлича́лись от животных контро́льной группы. Из продуктивных животных в опы́т были отобраны клинически здоровые коровы (таблица 6).

Первой группе животных ввели пятикратную дозу плацентарного испытуемого препарата полученного из пупочного канатика внутривенно, второй группе внутримышечно, третьей – подкожно в виде инфльтрационного валика, четвертой – в той же дозе физиологический раствор.

Клинические наблюдения проводили за животными в течение всего срока опы́та (21 день). После введения в ведение пятикратных доз препарата исследования показали, что не было выявлено измене́ний в клинике и функциональном статусе подопытных животных.

Хроническую токсичность определя́ли на лабораторных и продуктивных животных. Плацентарный испытуемый препарат, полученный из пупочного канатика в ходе хронического опы́та вводили внутриматочно с интервалом в одни сутки (доза – $1/3$ дозы, испытанной в остром опы́те); наблюдения вели в течение 21 дня. В процессе опы́та учитывалось употребле́ние корма и воды, состояние волосяного покрова и слизистых

оболочек, поведение, масса тела; исследовали функциональное состояние дыхательной системы, морфологические и биохимические показатели крови. В процессе исследований и наблюдений за опытными и контрольными животными, нами не было отмечено изменений в их состоянии и поведении.

Таким образом, плацентарный испытуемый препарат, полученный из пупочного канатика является практически безвредным, относится к 4-му классу опасности лекарственных веществ. В испытанных дозах он не оказывает влияния на поведение животных, центральную, нервную, дыхательную системы, деятельность желудочно-кишечного тракта.

Данные по активности холинэстеразы, показали положительное влияние препарата, полученного из пупочного канатика на вегетативную иннервацию, что подтверждается значениями холинэстеразы и величиной зрачка. Плацентарный испытуемый препарат полученного из пупочного канатика оказалось не влияет на функциональное состояние дыхательной систем и деятельность ЖКТ. Не изменяет гематологических и биохимических параметров крови у животных в процессе хронического опыта.

Определение отдаленных последствий испытуемого плацентарного препарата проводили исследованием аллергенности, мутагенности и канцерогенности, эмбриотоксического и тератогенного действия.

Изучение аллергенности плацентарного испытуемого препарата из пупочного канатика проводили на кроликах методом эпикутанных аппликаций, которые выполняли на выстриженные участки кожи, размером 2×3 см. Марлевые тампоны, смоченные испытуемым препаратом, полученного из пупочного канатика, фиксировали на обработанной коже, выдерживали 4 ч, и после удаления считывали реакцию.

Таблица 6 – Клинические и лабораторные показатели у коров сравниваемых групп

Время исследования		Температура, °С	Пульс, ч/мин	Дыхание, ч/мин	Величина зрачка, мм	Активность холинэстеразы, нмоль/(с·л)	SH-группы, мкм
До введения препаратов		37,5±0,2	67±3,1	18±2,5	16±1,4	0,7±0,014	88±4,1
В день введения препаратов	Опыт	38,2±0,3	68±3,5	20±3,3	16±1,2	0,7±0,012	86±3,2
	Контроль	38,1±0,1	66±3,0	19±2,2	17±1,3	0,7±0,011	87±3,4
На 14-й день после введения препаратов	Опыт	38,3±0,4	66±4,1	21±2,3	15±1,1	0,7±0,012	87±4,0
	Контроль	38,1±0,2	66±4,2	20±3,1	16±1,5	0,7±0,021	89±3,6

Исследования показали, что мы ни в одном случае не регистрировали признаков эритемы, инфильтрации, изъязвления, некроза, отсюда следует, что испытываемый препарат, полученный из пупочного канатика, не обладает аллергенными свойствами.

Сенсибилизирующее действие препарата, полученного из пупочного канатика, определяли в течение 11 дней на равнозначный участок кожи, расположенного симметрично на другой поверхности туловища животного.

Исследования показали, что мы ни в одном случае не регистрировали признаков сенсибилизации, отсюда испытываемый препарат, полученный из пупочного канатика, не обладает сенсибилизирующими свойствами.

Для изучения капиллярной проницаемости кожи на 15-й день опыта кроликам на участке аппликации внутрикожное введение 0,2 мл испытуемого препарата, приготовленного из пупочного канатика. В ходе опыта установлено, что «солевой волдырь» у кроликов рассасывался в среднем за двадцать минут.

Оценку мутагенного действия плацентарного препарата, полученного из пупочного канатика, проводили на мышах-самцах методом учета аномальных головок спермиев (АГС). В работе использовали самцов.

Испытуемый препарат, полученный из пупочного канатика, в дозе 1 мл/кг вводили однократно, внутривенно. Полученные эпидидимисы помещали в физиологический раствор и измельчали, затем суспензировали. В полученную суспензию вносили 4 капли 1%-го эозина, через 40 мин после фильтрации через капроновое ситечко готовили на предметном стекле воздушно-сухие мазки. Подсчет головок спермиев осуществляли в расчете на 300 спермиев.

В процессе проведения экспериментов не выявили увеличения частоты аномальных головок спермиев у мышей опытной группы по сравнению с контрольной группой животных, что свидетельствует об отсутствии мутагенной активности препаративной формы плацентарного препарата, полученного из пупочного канатика.

Оценку эмбриотоксического и тератогенного действия плацентарного препарата полученного из пупочного канатика проводили на половозрелых

крысах-самках. Началом беременности считали день обнаружения спермиев во влагалищном мазке. После лапаротомии, проведенной на 20 день беременности, подсчитывали количество желтых тел, живых и мертвых эмбрионов (таблица 7).

Таблица 7 – Влияние плацентарного препарата (0,05 мл/кг) на эмбриогенез крыс при ежедневном введении

Группа	Число желтых тел	Количество эмбрионов	Масса одного эмбриона, г	Количество резорбированных эмбрионов, %
Опытная	52	49	5,5±0,3	10,24
Контрольная	111	102	5,7±0,9	11,66

Извлеченные из матки плоды изучали прижизненно под бинокулярной лупой; внутренние уродства учитывали по методу Wilson в модификации А.П. Дыбан и Dawson.

Всего было поставлено 2 серии опытов на 110 крысах. В 1-й – изучали токсичность препарата полученного из пупочного канатика для эмбрионов крыс. Для этой цели испытываемый препарат, полученный из пупочного канатика, вводили внутривенно в дозе 0,05 мл/кг, т.е. 1/20 дозы, на 11 день беременности. Во 2-й серии опыта испытываемый препарат, полученный из пупочного канатика, вводили однократно в дозе 0,5 мл/кг на 14-й день беременности.

Результаты опытов по изучению эмбриотоксического и тератогенного действия биологически активного плацентарного препарата «ПК» представлены в данных таблицы 8.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что плацентарный препарат не обладает эмбриотоксическим действием.

Таблица 8 – Аномалии развития у эмбрионов крыс при введении биологически активного плацентарного препарата

Срок беременности, дни	Число живых плодов	Аномалии развития			
		мозга	глаз	лицевого черепа	печени
4-й	13	–	–	–	–
8-й	10	–	–	–	–
9-й	12	–	–	1	–
10-й	11	–	–	–	1
12-й	11	1	–	–	–
14-й	12	–	1	–	1
Контроль	12	–	–	–	–

Кроме того, введение плацентарного препарата в критические периоды развития эмбрионов не оказывает тератогенного действия.

Таким образом, на основании результатов опыта можно сделать следующее заключение:

- в биологически активном плацентарном препарате обнаружено больше ферментов, чем в сыворотке крови плодов: лизоцима на 6,7 %, комплемента на 3,5 %; пропердина было меньше на 8,4 %. В сыворотке крови плодов лизоцима было 1,5 мкг/мл, комплемента 10 мг/л, пропердина 1,2 г/л было меньше, чем в плацентарном препарате;

- препарат является практически безвредным при всех испытанных способах введения кроликам, крысам и коровам. В указанных дозах он не оказывает влияния на центральную нервную систему и поведение животных;

- биологически активный плацентарный препарат не обладает мутагенным, пирогенным, кумулятивным действием. У него также отсутствует канцерогенность, аллергенность, эмбриотоксичность и тератогенность.

3.6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ «ПК», «ПДЭ» И «ФОЛЛИМАГ» У ЛАКТИРУЮЩИХ БЕСПЛОДНЫХ КОРОВ ПРИ ГИПОФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПЛОДОВИТОСТИ

Ультразвуковое исследование половых органов лактирующих бесплодных коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла через две недели от начала применения препаратов показало существенное статистически достоверное восстановление эхограмм матки, яичников и толщины эндометрия.

Анализ результатов ультразвукового исследования представлен в данных таблице 9.

Таблица 9 – Показатели ультразвукового исследования лактирующих бесплодных коров с гипофункцией яичников после применения препарата «ПК»

Показатель	До применения	Через 3 дня	Через 14 дней
М-эхо, мм	18,41±0,91	5,21±0,36**	6,70±0,24**
Объем яичников, см ³	12,34±0,52	7,43±0,57*	7,93±0,38*

Сравнительный анализ динамики ультразвуковых параметров через две недели от начала введения препарата «ПК» показал сходную направленность изменений показателей М-эхо, объема яичников, толщины эндометрия независимо от дозы применяемого препарата.

Следует отметить, что применение препарата «ПК» оказывает на коррекцию состояний срединного маточного эха, объема яичников и толщины эндометрия более «мягкое» постепенное воздействие, чем применяемые аналогичные препараты «ПДЭ» и «Фоллимаг». Отмечали снижение срединного маточного эха, объема яичников и толщины эндометрия во второй опытной группе (коровам применяли препарат «ПДЭ»). Данное снижение относительно исходных значений проходило в большей мере, чем в третьей опытной группе (коровам применяли препарат «Фоллимаг»).

Так, объем яичников во второй опытной группе по сравнению с третьей группой животных после введения препаратов был меньше на 14,6 % ($p < 0,05$);

толщина эндометрия во все сроки наблюдения имела также меньшие значения – на 66,7 и 55,4 % соответственно применяемым препаратам.

Следовательно, применение препаратов «ПК» и «ПДЭ» по сравнению с препаратом «Фоллимаг» сопровождалось большей выраженностью сокращения срединного маточного эха, объема яичников и регрессии разросшегося эндометрия.

Критерием эффективности восстановления плодовитости животных с гипофункцией яичников служило восстановление регулярности полового цикла.

Эффективность применения препаратов «ПК», «ПДЭ» и «Фоллимаг» лактирующим бесплодным коровам для восстановления плодовитости и интенсификации воспроизводства маточного стада в молочном скотоводстве представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Эффективность применения биологически активных препаратов у лактирующих бесплодных коровам для восстановления половой цикличности и плодовитости

Период после окончания применения препаратов	Полное восстановление плодовитости, %	Рецидивирование (клиническое) гипофункции яичников, %	Рецидивирование (эхография) гипофункции яичников, %	Клинико-морфологическое рецидивирование гипофункции яичников, %
I группа «ПК» (n=26)				
Через 3 дня	96,15	3,85	1,43	3,85
Через 2 недели	84,62	11,43	3,85	11,43
Через 3 недели	11,43	-	-	-
II группа «ПДЭ» (n=23)				
Через 3 дня	95,65	4,35	1,35	4,35
Через 2 недели	81,30	18,70	8,70	18,70
Через 3 недели	18,70	7,70	1,70	9,40
III группа «Фоллимаг» (n=20)				
Через 3 дня	90,00	10,00	8,00	10,00
Через 2 недели	85,00	15,00	5,00	15,00
Через 3 недели	15,00	10,00	-	10,00

Наблюдения показали, что через две недели от начала применения препаратов полное восстановление половой цикличности, осеменение которых

сопровождалось у 84,62 % животных беременностью. Через три недели от начала применения препаратов у 7,61 % коров отмечали клиническое, а у 15,38 % морфологическое рецидивирование ациклии.

В результате применения препаратов «ПК» и «ПДЭ» восстановление половой цикличности наблюдался соответственно у 96,15 и 95,65 % коров. Однако у 3,85 и 4,35 % коров отмечали морфологическое рецидивирование, установленное эхографическими исследованиями.

Таким образом, при применении биологически активных («ПК», «ПДЭ») и гормонального препаратов («Фоллимаг») в группах коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла было установлено быстрое восстановление ритма половых циклов, низкая частота побочных эффектов.

Таблица 11 – Биохимические показатели крови лактирующих бесплодных коров при гипофункции яичников после применения биологически активных препаратов

Показатели	«ПК» (n = 26)		«ПДЭ» (n = 23)		«Фоллимаг» (n = 20)	
	До	После	До	После	До	После
Общий белок, г/л	85,5±2,3	85,6±3,4	82,4±4,4	83,4±3,9	82,7±2,4	85,4±2,0
Глюкоза, ммоль/л	2,65±0,1	3,02±0,1	3,09±0,1	3,00±0,1	2,69±0,1	3,01±0,3
Альбумины, %	40,2±1,5	33,1±1,1	42,5±2,3	40,2±5,6	40,5±1,3	38,2±2,6
α- глобулины, %	13,0±0,3	15,2±1,7	10,9±0,5	9,7±3,4	12,9±0,2	10,7±2,4
β- глобулины, %	16,2±0,7	18,2±2,2	15,9±0,8	17,4±2,2	16,9±0,3	18,4±1,2
γ- глобулины, %	29,2±1,7	36,0±1,1	27,7±1,8	22,7±3,9	28,7±1,5	32,7±2,4
Бактерицидная активность, %	48,2±1,1	92,8±3,9	36,9±4,7	84,0±5,0	46,8±2,3	74,0±3,0
Процент фагоцитоза	92,9±0,3	98,5±1,2	93,7±0,2	88,0±1,5	90,2±0,2	94,0±0,1

Контроль за применением биологически активных препаратов осуществляли исследованием в крови метаболического статуса. Динамика содержания биохимических показателей в крови коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла, которым применяли биологически активные препараты, отражена в данных таблицы 11.

Анализ результатов исследований крови лактирующих бесплодных коров, при отсутствии проявления полноценного полового цикла до и после применения биологически активных препаратов для восстановления половой цикличности свидетельствует о достаточно высокой биологической активности применяемых препаратов у лактирующих коров при ациклии.

Гормональные показатели крови лактирующих бесплодных коров зарубежной селекции с ациклией, при применении препарата «ПК» представлены в данных таблицы 12.

Таблица 12 – Динамика содержания гормонов в крови лактирующих бесплодных импортных коров при гипофункции яичников после применения препарата «ПК»

Показатель	До применения препарата	Через три дня от начала приема препарата
ЛГ, мЕд/мл	6,22±0,33	10,45±0,02*
ФСГ, мЕд/мл	8,46±0,23	21,06±0,03*
Эстрадиол, пмоль/л	139,1±1,8	228,1±2,0*
Прогестерон, нмоль/л	1,1±1,0	5,2±1,8

Исследования гормонального статуса лактирующих бесплодных коров зарубежной селекции при отсутствии проявления полноценного полового цикла через три дня от начала применения препарата «ПК» показали, что содержание гонадотропных гормонов повысилось: ЛГ в 1,68 раза ($p<0,05$), ФСГ – в 2,49 раза ($p<0,05$). Уровень эстрадиола повысился в 1,64 раза ($p<0,05$). Уровень прогестерона повысился в 4,7 раза ($p<0,05$).

Анализ результатов экспериментов, проведенных в СПК имени «Кирова» свидетельствует о том, что препарат «ПК» восстанавливает функцию яичников.

Данное обстоятельство обусловлено его благоприятным влиянием на гемопозз и метаболические процессы в организме лактирующих коров зарубежной селекции (таблица 13).

Таблица 13 – Влияние препарата «ПК» на восстановление половой цикличности и оплодотворяемости у импортных коров

Группа	Восстановление половой цикличности		Оплодотворяемость после двух осеменений	
	коров	%	коров	%
подопытная «ПК»	35	75,0	30	85,7
подопытная «ПДЭ»	24	70,0	17	70,8
подопытная «Фоллимаг»	26	70,0	20	83,08
контрольная	15	10,0	9	60,0

После применения препаратов феномены стадии возбуждения полового цикла проявились у 70 – 75,0 % подопытных животных. Максимальная ответная реакция после курса инъекций препарата «ПК» выявлена у 75,0 %, что выше на 5,0 %, чем в группе животных, которым применяли препарата «ПДЭ», и на 5,0 % в сравнении с препаратом «Фоллимаг», и на 65,0 % животных по сравнению с группой контроля.

После двух осеменений в опытной группе оплодотворилось 85,7 % коров, что на 14,9 % выше по сравнению с группой животных, которым применяли препарат «ПДЭ», на 2,62 % выше, чем в группе животных, которым применяли препарат «Фоллимаг» и на 25,7 % по сравнению с животными контрольной группы.

Анализ результатов проведенных экспериментов в ООО «Николаевское» (симментальский скот отечественной селекции) и ООО СП «Донское» (симментальский скот Канадской селекции) свидетельствует о том, что препарат

«ПК» восстанавливает функцию яичников у лактирующих коров на 30 – 45 день после отела.

В третьей серии опытов на базе ОАО «Семеновское» (черно-пестрый скот Венгерской селекции) Камышинского района Волгоградской области проведены научно-производственные опыты. Было отобрано 80 коров-аналогов, распределенных в 4 группы по 20 голов.

В 1-й опытной группе коров применяли препарат «ПК», во второй группе – препарат «ПДЭ»; в третьей группе – препарат «Фоллимаг», в четвертой группе препараты не вводили, она служила контролем.

Анализ результатов исследований, отраженных в данных таблицы 14 позволяет прийти к следующему заключению, что препарат «ПК», полученный из пупочного канатика, обладает выраженным эффектом при гипофункции яичников у коров.

Таблица 14 – Влияние препарата «ПК» на восстановление половой цикличности и ее полноценность в сравнительном аспекте при гипофункции яичников у коров

($n=80$)

Группа животных	Пришло в охоту, %	Индекс осеменения	Количество дней бесплодия
1-я опытная («ПК»)	96,15	1,9±0,25*	86,5±1,30*
2-я опытная («ПДЭ»)	83,33	2,6±0,12*	91,3±1,09*
3-я опытная («Фоллимаг»)	90,00	2,0±0,15*	89,5±2,10*
4-я контрольная (препараты не применялись)	15,00	2,9±0,30	135,2±2,20

Высоко достоверными ($p<0,05$) оказались различия между первой опытной и контрольной группами как по проявлению феномена стадии возбуждения полового цикла охоты (96,15 %, против 15,0 % в контроле), так по индексу осеменения (1,9, против 2,9 в контроле) и количеству дней бесплодия (86,5, против 135,2 в контроле).

Также оказались существенными и различия между животными первой и второй опытной группы (препарат «ПДЭ») на 12,82 % больше животных

проявили феномен охоты стадии возбуждения полового цикла, на $0,7 \pm 0,13$ ниже индекс осеменения и на 4,8 дня меньше количество дней бесплодия. Статистически достоверными оказались данные с показателями третьей опытной группы (препарат «Фоллимаг») на 6,15 % по проявлению феномена охоты в стадию возбуждения полового цикла, индексу осеменению на 0,1 и на 3 дня бесплодия.

Анализ полученных данных, свидетельствует о том, что препарат «ПК» восстанавливает плодовитость при ациклическом состоянии яичников у коров с последующим высоким процентом оплодотворяемости после осеменения.

В опытной группе в сравнении с показателем группы контроля восстановление плодовитости оказалась выше в 6,41 раза, оплодотворяемость после первых двух осеменений выше в 1,43 раза, индекс осеменения и количество дней бесплодия ниже соответственно на $1,0 \pm 0,05$ и $48,7 \pm 0,70$ при высокой достоверности полученных результатов, $p < 0,05$.

Обобщающие результаты научно-практического опыта, проведенного в СПК имени «Кирова» (черно-пестрый скот Венгерской селекции) на 80 лактирующих импортных бесплодных коровах по определению влияния препарата «ПК» на восстановление плодовитости коров при их гипофункции представлены в данных таблицы 15.

Таблица 15 – Влияние препарата «ПК» на восстановление функциональной деятельности яичников у коров при гипофункции ($n=80$)

Группа	Оплодотворяемость после двух осеменений, %	Индекс осеменения	Количество дней бесплодия
1-я опытная	85,7	$1,9 \pm 0,25^*$	$86,5 \pm 1,30^*$
2-я опытная	70,8	$2,6 \pm 0,12^*$	$91,3 \pm 1,09^*$
3-я опытная	83,08	$2,0 \pm 0,15^*$	$89,5 \pm 2,10^*$
4-я контроль	60,0	$2,9 \pm 0,30$	$135,2 \pm 2,20$

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат «ПК» восстанавливает плодовитость при гипофункции яичников у коров после осеменения в первые две стадии возбуждения полового цикла.

Следовательно, в опытной группе в сравнении с показателями контрольной группы восстановление плодовитости оказалась выше в 1,21 раза, индекс осеменения и количество дней бесплодия ниже соответственно на $1,0 \pm 0,09$ и $48,7 \pm 0,70$ дней при высокой достоверности полученных результатов ($p < 0,05$).

Кроме того, препарат «ПК» превосходит аналог по эффективности восстановления половой цикличности в 1,2 раза, оплодотворяемости за соответствующий период на 14,9 % и количеству дней бесплодия на 4,8 дня.

Препарат «ПК» при коррекции функции яичников у коров позволит сократить продолжительность бесплодия в сравнении с препаратом «ПДЭ» на 4,8 дня, что приведет к получению дополнительной продукции на сумму 1465,23 руб.

Затраты на приобретение препарата «ПДЭ» составили 560,00 руб., на искусственное осеменение 350,32 руб.

$$\text{Э} = 1465,23 - 560,00 - 350,32 = 554,91 \text{ руб.}$$

Экономическая эффективность применения препарата «ПК» в сравнении с препаратом «Фоллимаг»: сократится продолжительность бесплодия на 3 дня, дополнительной продукции можно получить на сумму 1098,99 руб. Затраты на приобретение препарата составят 350 руб., а на искусственное осеменение – 225,00 руб.

$$\text{Э} = 1098,99 - 350 - 225,00 = 523,99 \text{ руб.}$$

Следовательно, экономический эффект от применения препарата «ПК», используемого для восстановления плодовитости у лактирующих бесплодных коров, по сравнению с препаратом «ПДЭ» составит 554,91 руб., а в сравнении с препаратом «Фоллимаг» - 523,99 руб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ литературы и собственные исследования свидетельствуют о том, что функция яичников у лактирующих коров подвержена существенному влиянию как внутренних (инволюционный процесс в матке, напряженность метаболизма, процесс маммогенеза) факторов, так и внешним воздействиям (процесс доения, кормления, ухода и содержания). В этот период, в процессе роста и развития фолликулы в яичниках постоянно изменяют свою чувствительность к гонадотропным гормонам.

Полученные нами данные подтверждают материалы некоторых авторов [14, 44,53,87,111,145] которые считают, что секреция лактогенных гормонов в начале лактации высокопродуктивных коров в некоторой степени снижает продукцию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, что является основной причиной нарушения регуляции их воспроизводительной функции. При недостаточной секреции ФСГ и ЛГ задерживаются сроки инволюции матки и возобновления функции яичников, не происходит овуляция, что создает предпосылки к возникновению функциональных нарушений яичников, в частности гипофункции и последующей ациклии.

Решение проблемы по данным ряда исследований [3,60,89,128] заключается в повышении эффективности реализации воспроизводительной способности животных. При этом для плодотворного осеменения лактирующих бесплодных коров зарубежной селекции в послеродовой период необходима конкретизация причин, приводящих к снижению оплодотворяемости, а также выявление возможностей целенаправленных воздействий на регуляторную гипоталамо – гипофизарно - овариальную систему с помощью биологически активных веществ и с разработкой высокоэффективной технологии ускоренного воспроизводства молочного скота отечественной и зарубежной селекции.

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что овариальные дисфункции у лактирующих бесплодных коров зарубежной селекции регистрируются в $25,8 \pm 0,34$ % случаев, персистентное желтое тело – в

5,98±0,21 % случаев обследованных коров, при вариабельности 2,09 – 7,74 %. Фолликулярные кисты установлены у 2,29±0,76 % обследованных животных.

В целом функциональные нарушения у коров в хозяйствах, где проводились исследования, достигали 34,07±7,63 %. При этом инцидентность снижения плодовитости составила 20,74 % популяции этих животных, а инцидентность ациклии – 6,82 %, т.е. инцидентность снижения плодовитости в зависимости от дисфункционального состояния яичников увеличилась в 1,22 раза. Полученные нами данные согласуются с исследованиями В.С. Авдеенко, С.А. Семиволос [1], Е.А. Горпичиенко [23], В.В. Землянкиным [43], А.В Панкратовой [87] и И. М. Матвеевым [61].

Проведенными нами исследованиями лактирующих бесплодных коров зарубежной селекции при отсутствии проявления полноценного полового цикла было выявлено различное функциональное состояние яичников, фолликулярные кисты, как одиночные, так и множественные. Так в 72,73 % случаев регистрировали одиночные, а в 27,27 % множественные фолликулярные кисты. При ректальной пальпации и эхографии фолликулярные кисты яичников представляли собой тонкостенные слегка флюктуирующие консистенции образования, имеющие диаметр на поверхности яичника от 1,5 до 3,0 см, о чем также сообщают Н.Е. Богданова и К. А. Лободин [12], В.В. Храмцов [133].

Лютеиновые кисты регистрировались у 5,66 % бесплодных лактирующих коров после отела. При эхографическом обследовании данных коров наблюдали зоны усиления эхосигнала в области различных участков кист желтого тела. При ректальной пальпации яичники у таких коров были увеличены, отмечалась упругая консистенция в области центральной части яичника. На эхограммах лютеиновые кисты идентифицировались как жидкостные полости округлой формы. Полученные нами данные полностью совпадают с данными полученными другими исследователями [23, 86, 110].

При гипофункции яичников у бесплодных коров в послеродовой период отмечали анафродизию различной длительности. При ректальном исследовании

яичники у более половины коров были небольших размеров, упруго-плотной консистенции без желтых тела и фолликулов.

Поэтому по сравнению с кистами яичников, особенно фолликулярного происхождения, сложнее установить форму, размеры яичников и их морфологические структуры, позволяющие ставить диагноз на гипофункцию яичников, полученные нами данные согласуются с данными Г.П. Дюльгер и А.Г. Нежданова [36]. Диагностика данного функционального нарушения яичников ректальной пальпацией не вызывает затруднений.

Эхографическое исследование показало, что яичники при гипофункциональном состоянии не представляют собой однородного эхогенного содержимого. Манипуляции датчиком в области расположения яичников не приводили к усилению эхосигналов, что согласуется с исследованиями проведенными другими авторами [59,88,109,127,160].

Результаты исследования крови лактирующих бесплодных коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла свидетельствуют о недостаточно выраженных изменениях в количестве лейкоцитов, которые по нашим данным не могут являться информативными показателями при ациклии у лактирующих бесплодных коров.

Анализ полученных эритроцитограмм у лактирующих бесплодных коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла свидетельствует о том, что данные изменения отмечались при исследовании СОЭ, которая, увеличивалась при фолликулярной кисте и при гипофункции яичников при отсутствии достоверной статистической разницы показателей. Количество эритроцитов повышалось у лактирующих бесплодных коров при отсутствии проявления полноценного полового цикла вызванной гипофункцией яичников, в то время как при фолликулярной и лютеиновой кистах понижалось в сравнении с гипофункцией яичников, что согласуется с данными полученными А.С. Бибилашвили [10] и К.Д. Валюшкиным [14]. Насыщенность крови гемоглобином снижалась, полученные данные статистически достоверны. У лактирующих бесплодных коров с ациклией, вызванной гипофункцией яичников

не значительно отмечено повышение СОЭ, которое наблюдалось у каждого обследованного животного. Таким образом, у 29,4 % животных СОЭ была в границах нормы. У 50,0 % животных наблюдали выраженное повышение СОЭ.

Сравнительный анализ полученных нами данных показал снижение содержания альбуминовой фракции в крови лактирующих бесплодных коров с ациклией, вызванной гипофункцией яичников – неблагоприятный признак, свидетельствующий об ослаблении компенсаторных сил организма, вызванных лактацией и завершением инволюционных процессов в половых органах. Содержание глюкозы по полученным нами данным связано с падением глюколитической функцией печени у лактирующих бесплодных ациклией коров вызванных гипофункцией яичников, лютеиновой и фолликулярной кистами.

Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей [14,44,53,87,111,145] которые установили, что уровень холестерина у лактирующих бесплодных коров с ациклией при фолликулярной кисте выше по сравнению с другими группами животных. Причем концентрация его в крови выше, чем при гипофункции яичников. Содержание креатинина в сыворотке крови лактирующих бесплодных с ациклией коров по полученным нами данным составляло 88,23 мкмоль/л. При гипофункции яичников данный показатель оказался в 1,36 раза, а при фолликулярной кисте – в 1,49 раза выше.

Последовательность не проявления феноменов полноценного полового цикла и соответствующие изменения биохимических показателей крови у лактирующих бесплодных коров свидетельствует о преобладании на начальных этапах аллергического компонента, что совпадает с результатами исследований [2,14,53,111,154,158]. Содержание мочевины повышалось до 2,7 – 3,9ммоль/л во всех подопытных группах лактирующих бесплодных коров с ациклией, вызванной гипофункцией яичников.

В результате при фолликулярной кисте развивался симптом, обусловленный сенсбилизацией организма и антигеном измененной железистой ткани, о чем свидетельствуют результаты, полученные Н.Е. Богдановой [12], которая считает, что гипофункция яичников связана с развитием иммунокомплексного

повреждения тканей, и в первую очередь гормоностероидозависимых.

При этом нами зафиксированы незначительные изменения по следующим показателям: щелочная фосфатаза, концентрация кальция билирубина в анамнезе которых была выявлена гепатопатия. В тоже время существенные изменения наблюдали при исследовании концентрации ферментов аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, причем практически у всех животных (85,71 %) эти показатели были повышены.

Анализ полученных нами данных показал изменение концентрации фолликулостимулирующего гормона, который оказывает влияние на развитие фолликулов у лактирующих бесплодных коров с ациклией, вызванной гипофункцией яичников. По мере формирования и созревания фолликулов, образование ими эстрогенов повышается, о чем также сообщают Э.Л. Горев [26] и Т.В. Демидова [32]. Затем при достижении определенной концентрации эстрогены блокируют выработку фолликулостимулирующего гормона, что по мнению Ю.Д. Клинского [49, Р.Б. Ширяевой [144] и В.А. Павлова [80] в случае повышения содержания эстрогенов фолликулостимулирующий гормон способствует развитию избыточного количества фолликулов, что, в свою очередь, приводит к повышению концентрации эстрадиола. Повышенное содержание в крови эстрадиола, наблюдается при наличии фолликулярных кист как одиночных, так и множественных, данное выдвинутое нами положение согласуется с мнением В.А.Середина [112] и М.И. Прокофьева [103].

Таким образом, нами установлено, что гипоестрогемия является причиной гипофункции яичников, что выражается в утолщении эндометрия, чрезмерной складчатости и гиперемии слизистой оболочки матки. Гипоестрогемия, вызванная нарушениями непосредственно в клетках гипофиза, приводит к уменьшению количества лютеинизирующего гормона, следовательно, к задержке или неполной овуляции.

Следовательно, проведенные нами исследования и ретроспективный анализ литературы позволяет предположить патогенетическую картину развития гипофункции яичников, на фоне нарушения управления и дискоординации

функции яичников гипоталамо-гипофизарно-овариальной системой, в которую вписываются полученные нами данные.

Сравнительный анализ содержания гормонов в крови лактирующих бесплодных коров с ациклией, вызванной гипофункцией яичников, показал, что у животных с гиперпластическими процессами эндометрия содержание эстрадиола было выше, а содержание пролактина было снижено, полученные нами данные согласуются с материалами исследований, полученными Г.А. Черемисиным [135], А.Я. Батраковым [6], Г.Н. Карташовой [47] и В. Мадисон [58].

У лактирующих коров с гипофункцией яичников содержание эстрадиола в крови снижено, так же как и уровень пролактина при повышенных значениях ЛГ и ФСГ у животных с гипофункцией яичников. Таким образом, следует обратить внимание на то, что эти изменения имели место только в сравнении с данными группы животных без патологии эндометрия, о чем также сообщали А.А. Сысоев [123], Ю.Е. Харламов [131], М.Г. Зухрабов [44], В.Д. Мисайлов [66] и М.В. Назаров [69].

Как показали проведенные нами гистологические исследования, поверхностный слой яичников представлен преимущественно однослойным плоским эпителием, между которыми отмечается разрыхления и десквамация отдельных клеток. В некоторых клетках присутствует вакуольная и зернистая дистрофия, что согласуется с данными полученными С.А. Семиволос [110] и Х.В. Баймешевым [5].

Изучение гистопрепаратов показало, что атрезия фолликулов наблюдалась по облитерационному типу с дистрофическим разрыхлением гранулезы, выраженной десквамацией клеток, которые заполняют полость фолликула с последующим образованием фиброзного атретического тела, аналогичную картину описывает Б.В. Липинский [54] и С.А. Семиволос [109].

Результаты, проведенных нами исследований, свидетельствуют о том, что биологически активный плацентарный препарат, полученный из плодных оболочек, содержимого пупочного канатика и амниотической жидкости лишен местного раздражающего действия. Токсико-фармакологическая характеристика

плацентарного препарата свидетельствует о том, что он лишен мутагенного, аллергенного, пирогенного, эмбриотоксического и тератогенного действия на лабораторных животных, не оказывает отрицательного и побочного действий, стимулирует функцию яичников.

Проведенные исследования терапевтической эффективности плацентарного препарата «ПК» показали, что при гипофункции яичников данный эффект равняется 75 %, при этом оплодотворяемость после первых двух осеменений составляет 85,7 %, индекс осеменения $1,9 \pm 0,25$; количество дней бесплодия $86,5 \pm 1,30$. По сравнению с гормональным препаратом «Фоллимаг», после применения которого однократно в дозе 1000 Ед стадия возбуждения полового цикла за 120 дней наблюдений проявилась у 70 % коров, а оплодотворение наступило у 83,08 % животных при индексе осеменения 2,0. В то же время применение препарата «ПДЭ» в дозе 20 мл вызывает восстановление половой цикличности у 70 % коров с гипофункциональным состоянием яичников, и оплодотворение наступает у 70,8 % животных при индексе осеменения 2,6. Изучение экономической эффективности от применения препарата «ПК» в сравнении с препаратами «ПДЭ» и «Фоллимаг» показало, что эффект составил соответственно 554,91 руб. и 523,99 руб. на одно оплодотворенное животное.

ВЫВОДЫ

1. Инцидентность снижения плодовитости в обследованных хозяйствах различных организационно-правовых форм собственности Волгоградской области составила 29,74 % популяции этих животных. Гипофункция яичников выявлена у $55,11 \pm 2,29$ % лактирующих бесплодных коров с овариальными дисфункциями. У бесплодных коров с неполноценными половыми циклами установлены в 11,36 % случаев одиночные (72,73 %), и множественные (27,27 %) фолликулярные кисты яичников, а лютеиновые кисты в 5,25 процентов случаев, у остальных 28,28 % животных выявлены другие виды дисфункции яичников.

2. При ректальной пальпации фолликулярные кисты яичников представляют флюктуирующей консистенции тонкостенные полости, диаметр которых составлял от 1,5 до 3,0 см. После повторного исследования животных диагноз не подтвердился у 11,11 % животных. На эхограммах фолликулярные кисты были овально-округлой формы, тонкостенные, с достаточно однородным эхогенным содержимым. Отмечено, что круглая или овальная формы более характерны для одиночных фолликулярных кист. При ректальной пальпации лютеиновых кист отмечали упругую консистенцию в области центральной части яичника. На эхограммах лютеиновые кисты идентифицировались как полости с жидкостью округлой формы. Диаметр их колебался от 18 до 31 мм, составляя в среднем $20,67 \pm 5,62$ мм. В кистах желтого тела отчетливо наблюдали слой эхопозитивной ткани толщиной 3–7 мм. Эхографическими исследованиями яичников при гипофункции не представляется возможным дифференцировать их состояние. При ректальном исследовании яичники небольших размеров, упруго-плотной консистенции, на поверхности яичников отсутствуют желтые тела и фолликулы.

3. Сравнительный анализ показал информативное снижение содержания альбуминовой фракции в крови лактирующих бесплодных коров с овариальными дисфункциями вызванной гипофункцией и фолликулярными и лютеиновыми кистами яичников. Уровень холестерина при фолликулярной кисте оказался выше

по сравнению с гипофункцией яичников на 53,78 %, а при лютеиновой кисте на 41,21 %. Содержание креатинина в сыворотке крови составляло $88,23 \pm 1,27$ мкмоль/л. При лютеиновой кисте яичников данный показатель оказался в 1,36 раза, а при фолликулярной кисте – в 1,49 раза выше, чем у коров при гипофункции яичников. При лютеиновой кисте концентрация ФСГ в крови составила $14,8 \pm 1,2$ мЕд/мл и в 1,54 раза превышала показатель ФСГ у коров с ациклической гипофункцией яичников. У коров с неполноценным половым циклом при фолликулярной кисте содержание в крови ФСГ превышало этот показатель при гипофункции яичников в 1,6 раза. Содержание эстрадиола в крови при гипофункции яичников снижено на 34,5 %, ЛГ – на 25,5 %.

4. Яичники при гипофункции имели форму фасоли, гладкую поверхность, лишённую фолликулов и желтых тел, длина в среднем составляла $3,1 \pm 0,13$ см, а ширина $1,5 \pm 0,09$ см. Толщина яичников придавала бобовидную плоскую форму, плотную и однородную консистенцию. Корковый слой яичников представлен однослойным плоским эпителием их ядра и цитоплазма размыта и не прозрачна, видны разрыхления связи между клетками покровного эпителия, наблюдается десквамация отдельных клеток, в которых наблюдается вакуольная и зернистая дистрофия. Кисты желтого тела характеризовались кистозными изменениями в лютеиновых клетках, лютеоциты подвергнуты десквамации и жировой дистрофии, кровеносные сосуды сужены и запустевшие. Фолликулярные кисты характеризовались дистрофическим разрыхлением гранулезы с сильно выраженной десквамацией клеток, которые заполняют полость фолликула с последующим образованием фиброзного атретического тела. Между внутренней текой и гранулезой появляются щелевидные образования с процессами разрыхления и десквамации фолликулярных клеток, что характерно для кистозной атрезии.

5. Препарат «ПК», конструируемый по оригинальной прописи (Патент РФ на изобретение №2400241 «Способ получения плацентарного лечебного препарата») безвреден для организма животных не оказывает отрицательного и побочного действий, стимулирует функцию яичников. Его терапевтическая

эффективность при гипофункции яичников у лактирующих бесплодных коров равняется 96,15 %, при этом оплодотворяемость после первых двух осеменений составляет 85,7 %, индекс осеменения $1,9 \pm 0,25$; количество дней бесплодия $86,5 \pm 1,30$. 2,4.

6. Экономический эффект от применения препарата «ПК», используемого для восстановления плодовитости у лактирующих бесплодных коров, в сравнении с препаратом «ПДЭ» составит 554,91 руб., а в сравнении с препаратом «Фоллимаг» - 523,99 руб.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для восстановления плодовитости у лактирующих бесплодных коров при ациклиии использовать биологически активный препарат «ПК» созданный по оригинальной прописи (Патент на изобретение №2400241 «Способ получения плацентарного лечебного препарата») в дозе 20 мл подкожно в предлопаточную складку, с трехдневным интервалом.

2. Научные положения и практические рекомендации, вытекающие из материалов диссертационной работы, использовать в учебном процессе по дисциплинам физиологии, фармакологии, клинической диагностике и ветеринарному акушерству и гинекологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеенко, В.С. Сравнительная терапевтическая эффективность применения различных методов восстановления плодовитости у коров при гипофункциональном состоянии яичников / В. С. Авдеенко, С. А. Семиволос // Ветеринарный врач. – 2010. – № 6. – С. 50–52.
2. Андреев, Г.М. Рекомендации по повышению оплодотворяемости коров и телок / Г.М. Андреев, П.Г. Захаров, К.В. Племяшов. – СПб.: Изд-во СПбГАВМ, 2009. – 43 с.
3. Анзоров, В.А. О причинах и методах снижения эмбриональной смертности у крупного рогатого скота / В.А. Анзоров, А.М. Чомаев, О. А. Зейналов // С.-х. биология. – 2003. – № 4. – С. 57–62.
4. Баймишев, Х.Б. Морфология яичников и репродуктивные качества телок в зависимости от возраста и двигательной активности / Х.Б. Баймишев // Ветеринария. – 1999. – № 11. – С. 33–34.
5. Батраков, А.Я. Разработка и совершенствование профилактических и лечебных мероприятий при воспроизводстве крупного рогатого скота с высокой молочной продуктивностью: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / А.Я. Батраков. – Воронеж, 1991. – 27 с.
6. Безбородов, Н.В. Применение прегнадиена при восстановлении половой цикличности у коров с функциональными расстройствами яичников / Н.В. Безбородов, П.Н. Безбородов // Проблемы акушерско–гинекологической патологии и воспроизводство сельскохозяйственных животных: Междунар. науч.-практ. конф. – Казань, 2003. – Ч. I. – С. 67–69.
7. Белобороденко, А.М. Стимуляция половой функции телок и коров в условиях гиподинамии / А.М. Белобороденко, М.А. Белобороденко, Т.А. Белобороденко // Ветеринария. – 1992. – № 5. – С. 41–43.
8. Беляков, С.П. Гонадотропные и ваготропные препараты в повышении воспроизводительной способности самок рогатого скота в условиях Узбекистана: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / С.П. Беляков. – М., 1972. – 51 с.

9. Бибилашвили, А.С. Симптомалогия и морфологические изменения при гипофункции яичников у коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук / А.С. Бибилашвили. – М., 1970, – 16 с.

10. Байтлесов, Е.У. Биотехнологические методы интенсификации воспроизводства маточного стада в мясном скотоводстве автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Е.У. Байтлесов // – Саратов, 2011. – 45 с.

11. Богданова, Н.Е. Гормональный профиль организма коров при гипофункции половых желез / Н.Е. Богданова, К.А. Лободин // Актуальные проблемы диагностики, терапии и профилактики болезней животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Воронеж, 2006. – С. 91–95.

12. Болгов, А.Е. Ранняя эмбриональная гибель у коров под влиянием паратипических факторов / А.Е. Болгов, Е.П. Карманова, И.А. Хакана // Сельскохозяйственная биология. – 1997. – № 6. – С. 67–70.

13. Валюшкин, К.Д. Оплодотворяемость коров и качество приплода при минерально-витаминной недостаточности / К.Д. Валюшкин, Е.А. Юшковский // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства; Белорус. гос. с.-х. акад. – Горки, 2006. – С. 27–29.

14. Валюшкин, К.Д. Профилактика бесплодия коров в летний пастбищный период / К.Д. Валюшкин // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства; Белорус. гос. с.-х. акад. – Горки, 2006. – Вып. 9. – Ч. 1. – С. 24–34.

15. Варганов, А.И. Профилактика симптоматического и искусственно приобретенного бесплодия у коров и телок: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / А.И. Варганов. – Воронеж, 1988. – 29 с.

16. Вареников, М.В. Процентное соотношение нарушений репродуктивной функции у высокопродуктивных коров черно-пестрой, красно-пестрой голштинской и красной степной пород / М.В. Вареников, А.М. Чомаев, С. В. Морякина // Проблемы увеличения производства продуктов животноводства и пути их решения: материалы Междунар. науч.-практ. конф.; Всерос. гос. науч.-исслед. ин-т животноводства. – Дубровицы, 2008. – Вып. 64. – С. 394–395.

17. Войтенко, Л.Г. Эффективность применения комплексных схем лечения при послеродовом эндометрите коров / Л.Г. Войтенко, В.Я. Никитин, Е.С. Полозюк // Зоотехния. – 2011. – № 5. – С.21–22.
18. Волкова, О.В. Структура и регуляция функций яичников / О.В. Волкова. – М.: Медицина, 1970. – 160 с.
19. Гаврилов, Б.В. Усовершенствование методов лечения при эндометритах у коров: автореф. дис. ... канд. наук / Б.В. Гаврилов. – Краснодар, 2005. – 19 с.
20. Гавриш, В.Г. Клинико-лабораторная диагностика и рациональные методы терапии субклинического эндометрита у коров: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / В.Г. Гавриш. – Воронеж, 1997. – 40 с.
21. Гибадуллина, Ф.С. Причины низкого воспроизводства коров и пути их устранения / Ф.С. Гибадуллина, Ш.К. Шакиров // Ветеринарный врач. – 2006. – № 2. – С. 45–47.
22. Горпичиенко, Е.А. Фармакокоррекция воспроизводительной способности у коров при гипофункции яичников: дис ... канд. вет. наук / Е.А. Горпичиенко // . – Краснодар, 2008. – 143 с.
23. Голубец, Л.В. Система биотехнических приемов и методов повышения репродуктивного потенциала крупного рогатого скота: автореф. дис. ... д-ра с.-х. наук / Л.В. Голубец; Ин-т животноводства нац. акад. наук Беларуси. – Жодино, 2003. – 39 с.
24. Гончаров, В.П. Гормональная стимуляция воспроизводительной функции и профилактика симптоматического бесплодия у коров и кобыл: дис. в виде науч. докл. д-ра вет. наук / В.П. Гончаров. – М., 1996. – 45с.
25. Горев, Э.Л. Влияние различного соотношения ФСГ и ЛГ во взвеси аденогипофиза на функциональное состояние половой системы у телок с гипофункцией яичников / Э.Л. Горев // Тр. НИВИ МСХ Тадж. ССРС. – 1975. – Т. 5. – С. 187–189.
26. Григо, Э.Н. Задержавшееся желтое тело беременности – причина гинекологической патологии / Э.Н. Григо // Вестник ветеринарии. – 1998. – № 9. – С. 87–98.

27. Григо, Э.Н. Причины, пути и методы ликвидации бесплодия у коров в Ставропольском крае / Э.Н. Григо // Вестник ветеринарии. – 2000. – № 16(2). – С. 57–59.

28. Григорьева, Т.Е. Физиология воспроизводства животных / Т.Е. Григорьева // Научно обоснованная система животноводства ЧР до 2010 года. – Чебоксары, 2005. – 78 с.

29. Гуляева, Т.И. Крупное производство – фактор эффективности молочного скотоводства / Т.И. Гуляева, Н.А. Сухорукова // Молочное и мясное скотоводство. – 2002. – № 5. – С. 8–10.

30. Даровских, В.Е. Применение ацетата мегестрола и СЖК для нормализации и стимуляции половой функции у коров с гипофункцией яичников / В.Е. Даровских // Бюл. науч. работ. – Дубровицы, 1972. – Вып. 30. – С. 14–16.

31. Демидова, Т.В. Особенности гормональных взаимоотношений при некоторых формах эндокринного бесплодия / Т.В. Демидова, Е.А. Загорская // Акушерство и гинекология. – 1975. – № 6 – С. 38–42.

32. Дмитриев, В.Б. Применение эндокринологических методов в зоотехнии / В.Б. Дмитриев // Животноводство. – 1985. – № 5. – С. 22–24.

33. Дунаев, П.В. Стимуляция половой функции телок и коров в условиях гиподинамии / П.В. Дунаев, А.М. Белобороденко // Ветеринария. – 1992. – № 5. – С. 44–46.

34. Дюльгер, Г.П. Вариабельность овариальных структур и концентрации прогестерона в плазме периферической крови при рецидивирующей форме кистозной болезни яичников / Г.П. Дюльгер А.Г. Нежданов // Сельскохозяйственная биология. – 2006. – № 6. – С. 62–67.

35. Дюльгер, Г.П. Современные методы определения времени осеменения у коров с кистами яичников / Г.П. Дюльгер, В.Г. Буров, Г.А. Бурова // Методические рекомендации. – М.: Земля России, 2001. – 23 с.

36. Дюльгер, Г.П. Ультразвуковая диагностика ранних сроков беременности и бесплодия у коров / Г.П. Дюльгер, И.В. Огородникова, П.А. Елкин // Ветеринария. – 2003. – № 3. – С. 14–18.

37. Завадовский, Б.М. Зоотехническая эндокринология в СССР. Проблемы зоотехнической экспериментальной эндокринологии / Б.М. Завадовский. – М., 1934. – Т. 1. – С. 7–24.
38. Завадовский, М.М. Теория и практика гормонального метода стимуляции многоплодия с.-х. животных / М.М. Завадовский. – М.: Колос, 1963. – 154 с.
39. Заянчковский, И.Ф. Экономический ущерб от бесплодия коров / И.Ф. Заянчковский // Зоотехния. – 1991. – Вып. 2. – С. 54–55.
40. Зверева, Г.В. Гинекологические болезни коров / Г.В. Зверева, С.П. Хомин. – Киев, 1976. – 152 с.
41. Зверева, Г.В. Профилактика бесплодия коров и телок / Г.В. Зверева, О. И. Сергиенко, Б.М. Чухрай. – Киев: Урожай, 1981. – 161 с.
42. Землянкин, В.В. Коррекция репродуктивной функции у коров с фолликулярными кистами яичников: автореф. дис. ... канд. вет. наук / В.В. Землянкин. – Саратов, 2004. – 22 с.
43. Зухрабов, М. Метод контроля за воспроизводством стада / М. Зухрабов, О. Преображенский, Д. Ошкин // Молочное и мясное скотоводство. – 2004. – № 8. – С. 19–20.
44. Ельчанинов, В.В. методы контроля воспроизводства крупного рогатого скота / В.В. Ельчанинов, А.М. Чомаев, А.А. Гольдина, С.А. Мальцев // Дубровицы. - 2004. – 126 с.
45. Ибрагимова, Ш.А. Нормализация эндометральных нарушений в системе биотехнических мероприятий / Ш.А. Ибрагимова, М.Н. Насибов, А.Н. Успенский // Ветеринария. – 2009. – № 5. – С. 27–30.
46. Карташова, Г.Н. Теоретические основы и практические методы гормональной регуляции воспроизводительной функции крупного рогатого скота / Г.Н. Карташова // Материалы XX науч.–практ. конф. – Ижевск, 2000. – С. 151–152.
47. Кватер, Е.И. Многотомное руководство по акушерству и гинекологии / Е.И. Кватер. – Кишинев, 1961. – Т. 1. – 293 с.
48. Клинский, Ю.Д. Гормональные методы регуляции воспроизводительной функции сельскохозяйственных животных / Ю.Д. Клинский // Науч. тр. ВНИИМ. –

Дубровицы, 1972. – Вып. 30. – С. 3–10.

49. Комаров, Ф.И. Мелатонин и биоритмы организма / Ф.И. Комаров, Н.К. Малиновская, С.И. Рапопорт // Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 82–90.

50. Косарева, З.П. Применение сыворотки и крови жеребых кобыл при гипофункции яичников и персистентных желтых телах у коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук / З.П. Косарева. – М., 1971. – 16 с.

51. Лавушев, В.И. Совершенствование методов нормализации и регулирования воспроизводительной функции у коров и телок: дис. ... канд. с.-х. наук / В.И. Лавушев. – Горки, 2002. – 94 с.

52. Леонов, К.В. Возможность коррекции репродуктивной функции у коров при различных состояниях естественной резистентности: дис. д-ра вет. наук / К.В. Леонов. – М., 2006. – 307 с.

53. Лимаренко, А.А. Распространение и терапия острого гнойно-катарального эндометрита у коров / А.А. Лимаренко // Актуальные проблемы и достижения в области репродукции и биотехнологии: Сб. науч. тр. – Ставрополь, 1998. – С. 150–155.

54. Липинский, Б.В. О действии некоторых эстрогенных и нейротропных препаратов на яичники коров: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Б.В. Липинский. – Львов, 1965. – 19 с.

55. Лободин К.А. Клинико-морфологические изменения в половых органах и гормонсинтезирующая функция яичников у высокопродуктивных молочных коров в послеродовой период автореф. дисс. ... канд. вет. наук / К.А. Лободин // ВНИВИПФиТ. – Воронеж, 2003. – 23 с.

56. Мадисон, В. Синхронизация охоты крупного рогатого скота простагландинами ПГФ_{2a} / В. Мадисон // Молочное и мясное скотоводство. – 2000. – № 7. – С. 9–14.

57. Мадисон, В. Теоретические и практические возможности корректировки полового цикла коров и телок / В. Мадисон // Молочное и мясное скотоводство. – 2001. – № 5. – С. 24–28.

58. Малышев, А.А. Резервы повышения воспроизводства животных / А.А. Малышев // Зоотехния. – 2007. – № 6. – С. 28–29.

59. Мисайлов, В.Д. Факторы, влияющие на воспроизводство коров / В.Д. Мисайлов // Животноводство России. – 2006. – № 11. – С. 41–42.

60. Матвеев, И.М. Стимуляция воспроизводительной функции коров при гипофункции яичников с помощью СЖК / И.М. Матвеев // Сб. работ Чуваш. респ. вет. лаб. – 1970. – Т. 1. – С. 153–176.

61. Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий. – М., 2005. – 55 с.

62. Милку, Ш.Т. Гинекологическая эндокринология / Ш.Т. Милку. – Бухарест. 1973.–283 с.

63. Милованов, В.К. Биология воспроизведения и искусственное осеменение животных / В.К. Милованов. – М.: Сельхозиздат, 1962. – 696с.

64. Мирзахметов, Ш.Р. Эффективность различных методов лечения эндометрита коров в Таджикистане: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Ш.Р. Мирзахметов. – М., 2006. – 11 с.

65. Мисайлов, В.Д. Роль половых стероидов и окситоцина в регуляции сократительной функции матки и разработка способов терапии и профилактики некоторых акушерских болезней у коров и свиней / В.Д. Мисайлов. – Воронеж, 1990. – 52 с.

66. Мюйерсепп, И.Я. Время оплодотворения, осеменения и инволюции матки коров после отела/ И.Я. Мюйерсепп, А.Г. Калас // Гинекологические заболевания и яловость с.-х. животных. – Рига, 1974.

67. Назаров, М.В. Разработка и усовершенствование методов коррекции воспроизводительной функции коров при патологии течения родов и послеродового периода: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / М.В. Назаров. – Ставрополь, 1997. – 50 с.

68. Назаров, М.В. Эффективность применения препаратов с лютеинизирующим эффектом для повышения оплодотворяемости при искусственном осеменении коров / М.В. Назаров, Е.В. Громыко, Б.Н. Гаврилов //

Труды Кубанского государственного аграрного университета. Серия: ветеринарные науки. – № 19. – Ч. 2). – Краснодар, 2009. – С. 200–202.

69. Нежданов, А.Г. Физиологические основы профилактики симптоматического бесплодия коров: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / А.Г. Нежданов. – Воронеж, 1987.– 37с.

70. Нежданов, А.Г. Акушерская патология и воспроизводительная способность коров / А.Г. Нежданов, К.Г. Дашукаева, А.Х. Ибрагимова // Материалы Всерос. науч. и учеб.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных. – Воронеж, 1994. – С. 103–104 (1.1. по новому).

71. Нежданов, А.Г. Ветеринарные проблемы при воспроизводстве высокопродуктивных коров / А.Г. Нежданов, К.Г. Дашукаева // Материалы Всерос. науч. и учеб.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных. – Воронеж, 1994. – С. 102–103.

72. Нежданов, А.Г. Прогестерон и гравогормон для стимуляции половой функции у коров / А.Г. Нежданов // Ветеринария. – 1975. – № 10. – С. 72–74.

73. Нежданов, А.Г. Стероидопродуцирующая функция яичников коров при воздействии гормональных препаратов / А.Г. Нежданов, Н.А. Соловьев // Сельскохозяйственная биология. – 1990. – № 4. – С. 75–84.

74. Нетечева, В.И. Применение биологически активных веществ в воспроизводстве крупного рогатого скота / В.И. Нетечева, Т.В. Агалакова, Р.В. Русаков // Труды Вятской Государственной сельскохозяйственной академии. – Киров, 2002. – Т. 2. – С. 408–417.

75. Никитин, В.Я. Бесплодие и яловость сельскохозяйственных животных и меры борьбы с ними: лекция / В.Я. Никитин; Ставроп. СХИ. – Ставрополь, 1982. – 23 с.

76. Никитин, В.Я. Современное понятие о половом цикле сельскохозяйственных животных / В.Я. Никитин // Вестник ветеринарии. – 2007. – № 1/2. – С. 21–23.

77. Нурахметов, Ж.Ж. Эффективность использования гормональных

препаратов при воспроизводстве животных / Ж.Ж. Нурахметов // Аграрная наука: проблемы и перспективы. – Курган, 2002. – С. 334–337.

78. Осетров, А.А. Бесплодие, восстановление и стимуляция воспроизводительной функции коров и телок: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / А.А. Осетров. – Львов, 1985. – 40 с.

79. Павлов, В.А. Физиология, воспроизводства крупного рогатого скота / В.А. Павлов. – М.: Сельхозиздат, 1984. – 208 с.

80. Падучева, А.Л. Гормональные препараты в животноводстве / А.Л. Падучева. – М.: Россельхозиздат, 1979. – 231 с.

81. Панкратова, А.В. Динамика овариальных и эндометриальных нарушений у коров в молочных хозяйствах Вологодской области / А. В. Панкратова, С. В. Федотов, Н.Е. Гуслинский // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2013. – № 4(102). – С. 74–78.

82. Панкратова, А.В. Динамика фолликулогенеза у молочных коров / А.В. Панкратова, Г.Ю. Косовский, А.С. Самохин // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2011. – № 4. – С. 97–100.

83. Панкратова, А.В. Значение и перспективы репродуктивных биотехнологий в скотоводстве / А.В. Панкратова, Ф.Н. Насибов, Г.Ю. Косовский // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: сборник статей III Междунар. науч.-практ. конф. – Владикавказ, 2012. – С. 310–313.

84. Панкратова, А.В. Механизм регуляции репродуктивной функции коров и телок / А.В. Панкратова, Г.Ю. Косовский, Ф.Н. Насибов // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: сборник статей III Междунар. науч.-практ. конф. – Владикавказ, 2012. – С. 297–301.

85. Панкратова, А.В. Репродуктивный статус коров в молочном скотоводстве Вологодской области / А.В. Панкратова, С.В. Федотов, Н.Е. Гуслинский // Ветеринария. – 2013. – № 2. – С. 32–35.

86. Панкратова, А.В. Стимулирование овариальной цикличности в послеродовой период / А.В. Панкратова, Ф.Н. Насибов, Г.Ю. Косовский //

Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: сборник статей III Междунар. науч.-практ. конф. – Владикавказ, 2012. – С. 318–321.

87. Перминова, О.А. Антимикробные свойства препарата Пеносепт и его применение при эндометритах у коров / О.А. Перминова, А.И. Варганов // Диагностика, профилактика и лечение болезней животных: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Киров, 2003. – С. 19.

88. Перфилов, А.А. Воспроизводительные качества коров в зависимости от уровня молочной продуктивности: автореф. дис. канд. с.-х. наук / А.А. Перфилов. – Кинель, 2009. – 18 с.

89. Петров, А.М. Разработка эффективного метода лечения коров при эндометрите и гипофункции яичников/ А.М. Петров, Ш. Р. Мирзахметов // Ветеринария. – 2006. – № 5. – С. 37–40.

90. Полянцев, Н.И. Оценка препаратов, применяемых при гинекологических болезнях животных / Н.И. Полянцев // Тезисы докл. Межреспубл. конф. – Рига, 1977. – С. 89–91.

91. Полянцев, Н.И. Акушерско–гинекологическая диспансеризация на молочных фермах / Н.И. Полянцев, А.Н. Синявин. – 2–е изд., перераб. и доп. – М.: Росагропромиздат, 1989. – 176 с.

92. Полянцев, Н.И. Воспроизводство в промышленном животноводстве / Н.И. Полянцев. – М.: Росагропромиздат, 1990. – 240 с.

93. Полянцев, Н.И. Применение биорегуляторов половой функции коров / Н.И. Полянцев // Зоотехния. – 1999. – № 6. – С. 29–30.

94. Полянцев, Н.И. Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных: учеб. пособие / Н. И. Полянцев, В.В. Подберезный. – Ростов н/Д.: Феникс, 2001. – 408 с.

95. Полянцев, Н.И. Система ветеринарных мероприятий при воспроизводстве крупного рогатого скота / Н.И. Полянцев, В.В. Подберезный // Ветеринария. – 2004. – № 5. – С. 37–40.

96. Полянцев, Н.И. Технология воспроизводства племенного скота: практ. руководство / Н. И. Полянцев, А. И. Афанасьев; ФГОУ ВПО Дон. гос. аграр. ун-т. – пос. Персиановский, 2010. – 220 с.

97. Попов, Л.К. Регуляция репродуктивной функции у коров при гепатозе и фолликулярных кистах яичников / Л. К. Попов // Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. – 2006. – № 1. – С. 120–127.

98. Попов, Ю.Г. Разработка и изучение эффективности химиотерапевтических препаратов при болезнях, вызываемых у животных условно патогенной микрофлорой: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Ю.Г. Попов. – Новосибирск, 2005.

99. Порфирьев, И.А. Физиолого-биохимическое обоснование профилактики алиментарного бесплодия и нормализация воспроизводительной функции у высокопродуктивных молочных коров: дис. ... д-ра биол. наук / И. А. Порфирьев. – Дубровицы, 1996. – 392 с.

100. Порфирьев, И.А. Бесплодие и его этиология у высокопродуктивных коров / И.А. Порфирьев // С.-х. биология. Сер. Биология. – М., 2002. – № 2. – С. 67–81.

101. Прокофьев, М.И. Взаимосвязь между уровнем молочной продуктивности и проявлением воспроизводительной функции у коров / М. И. Прокофьев, М.Ю. Букреев, В.В. Долгов // Зоотехния. – 2002. – № 10. – С. 11–25.

102. Прокофьев, М.И. Регуляция размножения сельскохозяйственных животных / М.И. Прокофьев. – Л.: Наука, 1983. – 264 с.

103. Решетникова, Н.М. Причины нарушения плодовитости высокопродуктивных коров / Н.М. Решетникова, Т. Мороз, А. Малиновский // Кормление с.-х. животных и кормопроизводство. – 2007. – № 8. – С. 20–23.

104. Решетникова, Н.М. Фолликулогенез крупного рогатого скота при гормональной регуляции и различных формах нарушения воспроизводительной функции / Н.М. Решетникова // Биология воспроизведения и биотехнологические методы разведения с.-х. животных: сб. трудов. – М., 1989. – С. 73–83.

105. Розен, В.Б. Физиология гормональной рецепции / В.Б. Розен, В.Г. Шаляпин, Д.А. Жуков. – Л.: Наука, 1986. – 229 с.

106. Рыжов, Б.В. Разработка методов доклинической диагностики,

этиотропно-патогенетической терапии и профилактике послеродовых эндометритов у коров: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Б.В. Рыжов. – СПб, 1999. – 34 с.

107. Рябых, В.П. Суперовуляция – фактор, сдерживающий трансплантацию эмбрионов: теоретические аспекты возможного решения проблемы / В.П. Рябых // О мерах по повышению эффективности и улучшению организации более широкого использования биотехнологии в племенном животноводстве: Тез. докл. 2-й Респ. науч.-произв. конф. Львов, 16–17 декабря 1998г. – Львов, 1988. – С. 73–74.

108. Селиванов, Г.О. Методы лечения функциональных расстройств репродуктивной системы у коров / Г.О. Селиванов, В.С. Дуников // Сборник науч.-производ. конф. ФГОУ ВГМХА. – Вологда; Молочное, 2005. – С. 61–64.

109. Семиволос, С.А. Восстановление плодовитости у коров при гипофункции яичников: дис. ... канд. вет. наук / С.А. Семиволос. – Саратов, 2011. – 123 с.

110. Середин, В.А. Половой цикл и нейрогуморальная регуляция репродуктивной функции / В.А. Середин // Аграрная Россия. – 2006. – № 4. – С. 18–24.

111. Середин, В.А. Биологическая система стимуляции воспроизводства в скотоводстве / В.А. Середин // Вестник ветеринарии. – 1997. – № 2. – С. 10–20.

112. Сидоркин, В.А. Роль витаминов в профилактике заболеваний репродуктивной системы у коров / В. Сидоркин, Д. Полутов, А. Комаров // Научно-производственные разработки и рекомендации. – 2007. – С. 31–32.

113. Система для определения оптимального времени осеменения коров и телок / Ю.Г. Иванов, А.И. Викторов, Г.П. Дюльгер // Патент РФ № 44495. – Бюл. № 9, 27.03.2005.

114. Система для определения оптимального времени осеменения коров и телок / В.М. Баутин, Ю.Г. Иванов, А.И. Викторов, Г.П. Дюльгер // Патент РФ № 46427. – Бюл. № 19, 10.07.2005.

115. Смирнова, Т.А. Созревание ооцитов внутри фолликулов с разной степенью развития микроциркуляторного русла / Т.А. Смирнова, А.Д. Галиева // Проблемы репродукции. – 1998. – № 1. – С. 6–9.

116. Соколовская, И.И. Иммунная система регулятор воспроизведения / И.И. Соколовская // Зоотехния. – 1994. – № 1. – С. 24–26.

117. Солдатов, А.П. Изменение гормональной системы коров при заболевании маститом / А.П. Солдатов, Н.И. Дубинская, В.И. Остроухова // Зоотехния. – 1991. – № 4. – С. 20–21.

118. Стравский, Я.С. Влияние условий внешней среды на оплодотворение коров / Я.С. Стравский // Ветеринария. – 1999. – № 9. – С. 39–41.

119. Студенцов, А.П. К учению о половом цикле у сельскохозяйственных животных / А.П. Студенцов // Советская зоотехния. – 1953. – № 4. – С. 69–78.

120. Субботин, А.Д. Осеменение коров в связи с сезоном года и особенностями овуляции / А.Д. Субботин, И.И. Соколовская // Зоотехния. – 1999. – № 11. – С. 27–30.

121. Сысоев, А.А. Физиологические особенности становления половой функции и беременности животных / А.А. Сысоев. – Воронеж, 1981. – 61 с.

122. Сысоев, А.А. Физиология размножения сельскохозяйственных животных / А.А. Сысоев. – М.: Колос, 1978. – 336 с.

123. Третьяков, С.В. Иммунобиологическая реактивность и воспроизводительная способность коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук / С. В. Третьяков. – Воронеж, 1999. – 22 с.

124. Тростянецкая, М. Н. Применение сыворотки стельных коров и телок / М. Н. Тростянецкая // Ветеринария. – 1962. – № 12. – С. 26–27.

125. Турченко, А.Н. Разработка и усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий при остром послеродовом эндометрите у коров: дис. ... д-ра вет. наук / А. Н. Турченко. – Воронеж, 1999. – 385 с.

126. Тяпугин, Е.А. Биотехника интенсификации репродуктивной активности молочных коров / Е.А. Тяпугин. – Вологда, 2008. – 412 с.

127. Федосова, Н. Х. Физиологические и генетические аспекты повышения воспроизводства крупного рогатого скота: дис. ... д-ра вет. наук / Н.Х. Федосова. – СПб.; Пушкин, 1994. – 526 с.

128. Федосова, Н.Х. Использование Гн-Рг для регулирования воспроизводи-

тельной функции и повышения оплодотворяемости у коров / Н. Х. Федосова, Г. А. Кононов, И. В. Емельянов // Проблемы акушерско-гинекологической патологии и воспроизводство сельскохозяйственных животных: Междунар. науч.-практ. конф. – Казань, 2003. – Ч. I. – С. 161–162.

129. Федотов, С.В. Андрология и гинекология животных и птиц: учеб. пособие / С.В. Федотов. – Барнаул: АГАУ. – 2009. – 219 с.

130. Харламов, Ю.Е. Биотехнические мероприятия при дисфункции яичников у коров / Ю.Е. Харламов, С.Н. Хилькевич, А.М. Чомаев // Ветеринария. – 2000. – № 6. – С. 37–38.

131. Харута, Г.А. Значение профилактики гинекологических заболеваний и коррекции овуляции и лютеогенеза у коров в целях повышения оплодотворяемости и снижения эмбриональной смертности (Украина) / Г.А. Харута, С.Н. Волков, С. Власенко // Ветеринарная медицина Украины. – 1996. – № 7. – С. 20–22.

132. Храмцов, В.В. Ультразвуковая диагностика как современный метод биотехнологии в воспроизводстве крупного рогатого скота / В.В. Храмцов, Г.П. Дюльгер, П.А. Елкин // Известия ТСХА. – 2007. – № 1. – С. 100–105.

133. Цэдэндорж, Л. Гипофункция яичников у коров и телок: дис. ... канд. вет. наук / Л. Цэдэндорж. – Л., 1992. – 123 с.

134. Черемисинов, Г.А. Гормональная терапия яичников коров с лютеиновыми кистами / Г.А. Черемисинов, В.Н. Карымов // Новое в борьбе с незаразными болезнями, бесплодием и маститами крупного рогатого скота. – Персияновка, 1983. – С. 57–60.

135. Чирков, В.А. Сократительная функция матки у коров и способы ее стимуляции: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / В.А. Чирков. – Львов, 1983. – 34 с.

136. Шаталов, Н.И. Применение гравогормона для повышения плодовитости и регуляции половой функции у животных / Н.И. Шаталов // Гравогормон в животноводстве. – М.: Колос, 1975 – С. 154–169.

137. Шипилов, В.С. Стимуляция стадии возбуждения полового цикла у коров и телок / В.С. Шипилов // Известия ТСХА. – 1955. – Вып. 3. – С. 197–214.

138. Шипилов, В.С. Когда осеменять коров после отела / В.С. Шипилов // Молочное и мясное скотоводство. – 1968. – Вып. 3. – С. 55–58.
139. Шипилов, В.С. Интенсификация воспроизводства животных / В.С. Шипилов // Ветеринария. – 1974. – № 9. – С. 76–80.
140. Шипилов, В.С. Физиологические основы профилактики бесплодия коров / В.С. Шипилов. – М.: Колос, 1977. – 22 с.
141. Шипилов, В.С. Основные пути интенсификации воспроизводства, профилактики бесплодия сельскохозяйственных животных / В.С. Шипилов // Улучшение качества и сокращение потерь продукции животноводства. – М.: Агропромиздат, 1990. – 271 с.
142. Шириев, В.М. Гормональная терапия при дисфункции яичников у коров / В.М. Шириев, В. И. Лопарев, В. А. Титова // Ветеринария. – 2000. – № 10. – С. 34–36.
143. Шириева, Р.Б. О регуляторных механизмах развития фолликулов и овуляции у крупного рогатого скота / Р.Б. Шириева, В.М. Шириев, С. Н. Хилькевич // Сельскохозяйственная биология. – 2000. – № 2. – С. 56–59.
144. Шубин, А. А. Применение сурфагона и биостимуляторов для регуляции воспроизводительной функции высокопродуктивных коров / А.А. Шубин, Н.Л. Писакова, В.Б. Новиков // Ветеринария. – 1994. – № 7. – С. 35–37.
145. Эрнст, Л.К. Организация воспроизводства высокопродуктивных коров / Л. Эрнст, Т. Джапаридзе, А. Варнавский // Молочное и мясное скотоводство. – 2008. – № 4. – С. 5–8.
146. Юлес, М. Диагностика и патофизиологические основы нейроэндокринных заболеваний / М. Юлес, И. Холло. – Будапешт, АН Венгрии, 1967. – 153 с.
147. Меркурьева, Е.К. Биометрия в животноводстве / Е. К. Меркурьева. – М., 1964. – 311 с.
148. ГОСТ Р 51600–2000 «Молоко. Методы определения антибиотиков». – М.: Изд-во стандартов, 2000.

149. Abecia, J. Jugular and ovarian venous profiles of progesterone and associated endometrial progesterone concentrations in pregnant and nonpregnant ewes / J. Abecia, S. Rhind, P. Goddard // *Anim. Sci.* – 1996. – Vol. 63. – pp. 229 – 234.

150. Andersen, P. Studies on in vivo endotoxin plasma disappearance times in cattle/ P.Andersen, N. Jarlov, Hesselholt // *J. Vet. Med.* 1996. Vol. 10. P. 189–206.

151. Arutjunyan, A.V. The disturbances of the circadian rhythm hypothalamic regulation in female rats under the influence of xenobiotics / A. V. Arutjunyan, M. G. Stepanov, A.V. Korenevsky, V.M. Prokopenko; Eds A. Teelken and J. N. Y. Korf // *Neuroehemistry: Molecular, Cellular and Clinical Aspects.* 1997. P. 529–534.

152. Bentele, W. Vergleich verschiedener Behandlungsmethoden mit einem Prostaglandinanalogue bei amostrischen Rindem / W. Bentele, R. Humke // *Tierarstl. Umschr.* 1989. Vol.37. No. 2. S. 243–325.

153. Bonett, B. Association of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows/ B. Bonett, S. Martin, A. Meek // *Prev. Vet. Med.* 1993. Vol. 15. P. 205–220.

154. Breuel, K F. Factors affecting fertility in the postpartum cow: role of the oocyte and follicle in conception rate / K.F. Breuel, P.E. Lewis, F. N. Schick, A. W. Lishman, E. K. Inskeep, R. L. Butcher // *Biol. Reprod.* 1993. Vol. 48. P. 655–661.

155. Britt, J. Ovulation, estrus and endocrine response after GnRn in early p–p cattle / J. Britt, R. Kittok, D. Harisson // *J. Anim. Sci.* 1974. Vol. 39. P. 915–1014.

156. Cassone, V.M. Melatonin, the pineal gland, and cicadian rhythms / V. M. Cassone, W.S. Warren, D.S Brooks, J. Lu // *Biol. Rhythms.* 1993. Vol. (Suppl). P. 73–81.

157. Changming, Qi. A comparative study on the effectiveness of electroacupuncture and aquapuncture stimulation on infertility due to inactive ovaries in dairy / Qi Changming, Hou Yinxu, Xie Huisheng, Chen Jiapu, Zhang Caiqiao, Gang Lu // *Acta veter, zootechn. siuca.* 1999. Vol. 30. No. 4. P. 341–347.

158. Clarke, D.L. Changes in prolactin receptor expression during pregnancy in the mouse ovary / D.L. Clarke, D.I. Linzer // *Endocrinology.* 1993. Vol. 133. P. 224–232.

159. Engelmann, B. Use of chlortetracycline fluorescence for the detection of Ca storing intracellular vesicles in normal human erythrocytes/ B. Engelmann, U. Schumacher, J. Duhm // Cell. Physiol. 1990. Vol. 143. P. 357–363.

160. Esslemont, D. The cost of poor fertility and disease in UK dairy herds / D. Esslemont, M. Kossaibati // Intervet UK Ltd., Milton Keynes. 2002. 196 p.

161. Fagan, J. Reproductive activity in postpartum dairy cows based on progesterone concentrations in milk or rectal examination / J. Fagan, J. Roshe // Ir. Vet. J. 1986. Vol. 40. P. 124–31.

162. Gibson, B. Utjecaj kobila spoini ciklus ovaca / B. Gibson // Irish veter. News. 1987. No. 9. S. 4–6.

163. Ginther, O. Composition and characteristics of follicular waves during the bovine estrous cycle / O. Ginther, J. Kastelic, Z. Knopf // Anim. Reprod. Sci. 1989. Vol. 20. P. 187–200.

164. Greve, T. Characterization of plazma LH profiles in superovulated dairy cows / T. Greve, H. Cellesen, P. Hyttel // Theriogenology. 1984. Vol. 21. P. 237–263.

165. Grunert, E. Zur Problematik von Diagnostik und moglichen therapeutischen Konsequenzen bei bovinen teilluteinisierten Follikel–Theka–Zysten / E. Grunert, E. Harxhi, A. Boos // Tierarztl. Umsch. 1998. No. 7. S. 384–392.

166. Hamilton, S. Characterization of ovarian follicular cysts and associated endocrine profiles in dairy cows / S. Hamilton, H. Garverick, D. Keisler // Biol. Reprod. 1995. Vol. 53. P. 890–898.

167. Horner, K. Rodent oocytes express an active adenylyl cyclase required for meiotic arrest / K. Horner, G. Livera, M. Hinckley et al. // DeVol. Biol. 2003. Vol. 258. P. 385–396.

168. Huszenicza, G. Gram negative mastitis in early lactation may interfere with ovarian and certain endocrine functions and metabolism in dairy cows / G. Huszenicza, S. Janosi, M. Kulcsar // Reprod. Domest. Anim. 1998. Vol. 33. P. 147–153.

169. Klug, F. Die Auswirkungen der Fütterung und der postpartalen Störungen auf das Auftreten von Ovarialzysten bei der Milchkuh / F. Klug, F. Rehbock, R. Kaiser, H. Franz // Mh. Veter.–Med. 1988. 43. 5: 151–153 (нем.). Рез. англ., рус.

170. Lamming, G. The use of milk progesterone profiles to characterize components of subfertility in milked dairy cows/ G. Lamming, A. Darwash // *Anim. Reprod. Sci.* 1998. Vol. 52. P. 175–90.

171. LeBlanc, S. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows / S. LeBlanc, T. Duffield, K. Leslie // *J. Dairy Sci.* 2002. Vol.85. P. 2223–2236.

172. Nash, J. Effects of reproductive performance on administration of GnRh to early postpartum dairy cows / J. Nash, L. Ball, J. Olson // *J. Anim. Sci.* 1980. No. 50. P. 1017–1021.

173. Oliver, S. Clinical and subclinical mastitis during early lactation impairs reproductive performance of dairy cows / S. Oliver, F. Schrick, M. Hockett // *Proceedings of National Mastitis Council on Inc. Regional Meeting, Cleveland, OH, 2000.* P. 34–51.

174. Opsomer, G. An analysis of ovarian dysfunction in high yielding dairy cows after calving based on progesterone profiles / G. Opsomer, M. Cotyn, H. Deluyker // *Reprod. Dom. Anim.* 1998. Vol. 33. P. 193– 04.

175. Paisley, L. Mechanisms of therapy for retained fetal membrane and uterine infections of cows: A Review / L. Paisley // *Theriogenology.* 1986. Vol.25. P. 31–45.

176. Pevet, P. The chronobiotic properties of melatonin / P. Pevet, B. Bothorel, H. Slotten, M. Saboureau // *Cell Tissue Res.* 2002. Vol. 309. No. 1. P. 183–191.

177. Pierpaoli, W. Circadian melatonin and young-to-old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats / W. Pierpaoli, D. Bulian, A. Dall'Ara, B. Marchetti, F. Gallo, M.C. Morale, C. Tirolo, N. Testa // *Exp. Gerontol.* 1997. Vol. 32.No. 4–5. P. 587–602.

178. Rasmussen, D.D. The interaction between mediobasohypothalamic gonadotropin–releasing hormone release by melatonin in vitro / D.D. Rasmussen // *J. Endocrinol. Invest.* 1993. Vol. 16. No. 1. P. 1–7.

179. Rettori, V. An interleukin-1-alpha-like neuronal system in the preoptic–hypothalamic region and its induction by bacterial lipopolysaccharide in concentrations

which alter pituitary hormone release / V. Rettori, W. Dees, J. Hiney // Neuroimmunomodulation. 1994. Vol. 1. P. 251–258.

180. Santos, J. The effect of embryonic death rates in cattle on the efficiency of estrus synchronization programs / J. Santos, W. Thatcher, R. Chebel // Anim. Reprod. Sci. 2004, 82–83: 513–535.

181. Saumaude, J. Effect of injection time of Aut-PMSG-serum on ovulation rate and quality of embryos in superovulated cows / J. Saumaude, R. Procureur, D. Chupin // Theriogenology. 1984. Vol. 21. No. 6. P. 727–731.

182. Scott, S.J. Resultats d'une enquete epidemiologique: Influence de facteurs affectant la fertilité et la fécondité des vaches laitières / S.J. Scott, H. Dobson // Veter. Rec. 1997. Vol. 140. No. 25. P. 654–656.

183. Seblak, L. Superanalog LOH–RH (D–Tle6–Pro–NH–Et9) LH–RH / L. Seblak, J. Oicha, J. Strakova // Biol. a. chem. zivoc. Vyroby.Vet. 1990. Vol. 26. No. 1. S. 67–77.

184. Sheldon, J. The association of postpartum pyrexia with uterine bacterial infection in dairy cattle/ J. Sheldon, A. Rycroft, C. Zhou // Vet. Rec. 2004. Vol. 154. P. 289–293.

185. Shrestha, H. Resumption of postpartum ovarian cyclicity in high–producing Holstein cows / H. Shrestha, T. Nakao, T. Higak // Theriogenology. 2004. Vol.61. P. 637–649.

186. Suzuki, C. Endotoxin induces delayed ovulation following endocrine aberration during the prooestrus phase in Holstein heifers/ C. Suzuki, K. Yoshioka, S. Iwamura // Domest. Anim. Endocrinol. 2001. Vol. 20. P. 267–278.

187. Van der Beek, E.M. Circadian control of reproduction in the female rat / E. M. Van der Beek // Prog. Brain Res. 1996. Vol. 111. P. 295–320.

188. Vanderplasch, M. Stimulation and inhibition of phagocytosis in domestic animals / M. Vanderplasch // Proc. X Intern. Cong. Reprod. Urbana – Champaign. 1984. Vol. 11. P. 475.

189. Vanecek, J. Cellular mechanisms of melatonin action / J. Vanecek // Physiol. Rev. 1998. No. 78. P. 687–721.

190. Voradin, M. Utjecaj serums zdrobnich kobila na spoini ciklus cigaja ovaca / M. Voradin // Veterinaria (IugoslaVol.). 2006. Gd. 5. No. 2–3. S. 221–232.

191. Wathes D.C. Follicular growth, corpus luteum function and their effects on embryo development in postpartum dairy cows / D. Wathes, V. Taylor, Z. Cheng // Reprod. Suppl. 2003. Vol. 61. P. 219–237.