

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВПО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ
ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

На правах рукописи

ПОТАПОВА АННА ЮРЬЕВНА

УДК: 618.3-07:636:1

**ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА
ПОЗДНИХ СРОКАХ У КОБЫЛ**

06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель
доктор ветеринарных наук, доцент
Племяшов К.В.

Санкт-Петербург
2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ	4
1	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1	Характеристика морфологических и физиологических изменений у кобыл во время жеребости	9
1.2	Морфофункциональные особенности плаценты кобыл	17
1.3	Характеристика патологических процессов в плаценте	22
1.4	Роль плаценты в становлении и регуляции лактационной функции у кобыл	26
1.5	Особенности фармакокинетики лекарственных средств в системе мать – плацента – плод	31
1.6	Профилактика и коррекция плацентарной недостаточности на поздних сроках у кобыл	37
2	СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1	Материалы и методы исследования	42
2.1.1	Метод комплексной диагностики плацентарной недостаточности ..	50
2.1.2	Объем проведенных исследований	54
2.1.3	Обоснование выбора применяемых лекарственных средств	55
2.1.4	Определение степени достоверности клинико-лабораторных показателей	58
2.1.4.1	Статистический анализ данных первого этапа исследований	59
2.1.4.2	Статистический анализ данных второго этапа исследований	61
2.2	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
2.2.1	Характеристика хозяйства ОАО «Агроплеконезавод Перевозский»	63
2.2.2	Характеристика хозяйства ЗАО «Старожиловский конный завод» ..	66

2.2.3	Результаты комплексной диагностики плацентарной недостаточности	68
2.2.4	Обоснование эффективности применения препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15» при плацентарной недостаточности ...	94
2.2.4.1	Характеристика изменений биохимических и морфологических показателей крови в эксперименте	94
2.2.4.2	Результаты биохимического исследования молозива	105
2.2.4.3	Результаты морфологического исследования тканей плодной части плаценты	108
2.2.5	Жизнеспособность жеребят в ранний постнатальный период как показатель зрелости структуры плаценты	115
2.2.6	Экономическая эффективность	117
3	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	122
4	ВЫВОДЫ	131
5	ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ	133
6	СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	134
7	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Развитие коневодства в России как отрасли напрямую зависит от выхода жеребят. В настоящее время в нашей стране насчитывается порядка 1,5 миллионов голов лошадей. По численности конского поголовья Россия по-прежнему входит в десятку ведущих коневодческих стран мира. Племенное поголовье по праву считается национальным достоянием. Более того, конное дело показывает степень развитости страны, доказательством чего выступает организация крупнейших выставок конной индустрии и спортивных состязаний. Конный спорт является олимпийским видом спорта, успешное выступление лошадей отечественного разведения в которых значительно поднимает престиж российского коннозаводства.

Степень разработанности темы. На современном этапе ветеринарная помощь определяется степенью профессионализма и обоснованности врачебного вмешательства в каждом конкретном случае (Филиппов О.С., 2009). Это отражается в проведении комплекса диагностических мероприятий с оценкой всех возможных рисков для кобылы и плода (Смоленская-Суворова О.О., 2009). При этом без внедрения инновационных диагностических и лечебных технологий достижение успеха будет сомнительным (Баженова Н.Б., 1995; Карпенко Л.Ю., 2009; Племяшов К.В., 2010; Стекольников А.А., 2010).

Плацентарная недостаточность остается главной причиной осложнений беременности, высокого уровня перинатальной заболеваемости и смертности жеребят (Авдеенко В.С., 1998; Santschi E.M., Vaala W.A., 2011). Плацентарная недостаточность рассматривается как симптомокомплекс, обусловленный ишемией плаценты ввиду недостаточного ангиогенеза в ворсинках хориона. Данные о патогенезе нарушений маточно-плацентарного кровотока и их влиянии на формирование трофобласта до сих пор противоречивы (Авдеенко В.С., 1998; Santschi E.M., Vaala W.A., 2011).

Большое практическое значение имеет изучение морфологический, физиологических и биохимических изменений, происходящих в организме кобыл, и сопутствующих нормальному и патологическому течению беременности (Племяшов К.В., 2007, 2010). Тем не менее, до сих пор отсутствуют сформулированные критерии оценки эффективности диагностики осложнений жеребости и, в частности, плацентарной недостаточности. Существующие методы не применяются в комплексе, что снижает их диагностическую эффективность.

Изучение взаимосвязи между активностью метаболических процессов в тканях плаценты и молочной железы и выживаемостью новорожденных жеребят, а также выбор оптимальных методов коррекции плацентарной недостаточности, является актуальной задачей ветеринарного акушерства.

Цель и задачи исследований. Целью исследования явилось совершенствование методов диагностики и коррекции осложнений беременности у кобыл на поздних сроках.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. определить клинико-морфологические особенности проявления плацентарной недостаточности у кобыл на поздних сроках беременности методами морфологического, биохимического и гормонального исследований;
2. разработать комплекс эффективных диагностических мероприятий для выявления плацентарной недостаточности;
3. обосновать терапевтическую и профилактическую эффективность применения препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15» при плацентарной недостаточности у кобыл на поздних сроках беременности.

Объект исследований. Молодые (до 8-ми лет) жеребившиеся лошади отечественных породы (советский тяжеловоз, русская рысистая, русская верховая).

Предмет исследований. Морфологические, биохимические и гормональные показатели крови жеребых кобыл, иммунологические, биохимические показатели молозива, морфологические показатели плодной части плаценты и пуповины. Эффективность комплексной диагностики осложнений

жеребости. Эффективность коррекции осложнений жеребости препаратами Гемобаланс и БФ-15 в комплексе.

Научная новизна. Впервые подтверждена эффективность диагностики плацентарной недостаточности у кобыл, методологический подход которой заключается в комплексе морфологических, биохимических и гормональных методов исследования крови, морфологических методов исследования плодной части плаценты, биохимических методов исследования состава молозива первых часов лактации. Впервые проведено и научно обосновано применение лекарственных препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15» на 270 – 300 день жеребости в качестве метода коррекции плацентарной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость работы. Представлены общие принципы диагностики плацентарной недостаточности у кобыл в третьем триместре, особенности изменения свойств крови у кобыл на 270 – 330 день жеребости, морфологические данные строения плодной части плаценты лошади на разных стадиях зрелости. Полученные данные о морфофункциональных изменениях плаценты кобыл создают теоретическую базу для успешного совершенствования методов диагностики, профилактики и лечения плацентарной недостаточности у кобыл на поздних сроках. Исследование состава молозива первых часов лактации позволяет улучшить кормовое обеспечение новорожденных жеребят. Применение лекарственного препарата «Гемобаланс» в сочетании с пробиотическим комплексом «БФ-15» на 270 – 300 день жеребости явились эффективным методом коррекции плацентарной недостаточности у кобыл.

Данные, изложенные в диссертации, могут быть использованы при проведении клинических испытаний фармакологических препаратов, в качестве справочного материала в учебном процессе высших учебных заведений по курсам ветеринарного акушерства, гинекологии и морфологии животных.

Методология и методы исследований. Для изучения диагностической эффективности мероприятий использовались морфологические и биохимические методы исследования крови; иммунологические, биохимические методы исследования молозива, морфологические и морфометрические методы

исследования тканей плаценты и пуповины. Эффективность диагностики и метода коррекции осложнений беременности с применением Гемобаланса и

БФ-15 были проверены при проведении научно-производственного опыта. Исследования проводились на первом этапе на 30 кобылах с известным анамнезом, и столько же животных на втором этапе.

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенности клинико-морфологического проявления плацентарной недостаточности у кобыл на поздних сроках беременности;
2. Достоверность комплексного метода диагностики плацентарной недостаточности у кобыл на поздних сроках беременности;
3. Эффективность применения комплексного лекарственного препарата «Гемобаланс» для лечения и профилактики осложнений жеребости в сочетании с пробиотическим комплексом «БФ-15» на 270 – 300 день жеребости.

Степень достоверности, апробация и реализация результатов. Все научные положения и выводы по результатам диссертационной работы обеспечены глубокой проработкой литературного материала, согласованностью полученных теоретических и экспериментальных данных с результатами исследований. Выводы основаны на достоверных результатах, аргументированы и не вызывают сомнений. Работа выполнена на современном методическом уровне с использованием разнообразных клинико-диагностических, морфологических, терапевтических, физиолого-биохимических и статистических методов. Полученные результаты обработаны с помощью программы Microsoft Excel.

Научные положения, выводы и рекомендации доложены и обсуждены и одобрены на международной конференции по вопросам биологии лактации в Уппсале (Швеция, 2012 год); 67, 68 научных конференциях молодых ученых и студентов ФГБОУ ВПО СПбГАВМ (Санкт-Петербург, 2013, 2014); научных международных конференциях профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов ФГБОУ ВПО СПбГАВМ (Санкт-Петербург, 2013, 2014 гг.); III международном конгрессе ветеринарных фармакологов и токсикологов «эффективные и безопасные лекарственные средства в

ветеринарии» (Санкт-Петербург, 2014), международной ветеринарной конференции в Стамбуле (Турция, 2014 год), на всероссийском конкурсе на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Минсельхоза России в номинации «Ветеринарные науки» (Санкт-Петербург, 2014 год), IV международной научно-практической конференции «Научно-техническое творчество молодежи – путь к обществу, основанному на знаниях» (Москва, 2014 год), конференции «Актуальные проблемы генетики и репродуктивной биологии животных» (Санкт-Петербург, 2014), а также награждены медалью Всероссийского Выставочного Центра «За успехи в научно-техническом творчестве» (Москва, 2014 год).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, 7 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Две статьи опубликованы на английском языке в иностранных изданиях. Изданы методические рекомендации (Изд. СПбГАВМ, 14 стр.).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста, состоит из разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Собственные исследования», «Обсуждение результатов собственных исследования», «Выводы», «Практические предложения», «Список используемой литературы», «Список сокращений», «Приложения». Список использованной литературы включает 101 источник, из них 40 - на иностранных языках. Диссертация содержит 19 таблиц, 36 рисунков, 6 формул.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика морфологических и физиологических изменений у кобыл во время жеребости

Беременность – физиологическое состояние организма самки в период плодоношения.

В практике принято различать беременность физиологическую, характеризующуюся нормальным состоянием плода и матери, и патологическую, когда она сопровождается нарушениями физиологических процессов. Незнание различий между физиологической и патологической перестройкой может привести к неверной трактовке клинического состояния беременной самки (Jrnas К.Е., 1986; Blanchard T.L., Dickson D.V. 1998; Кэмпбелл С.А., 2004; Stewart J.H., 2006). Тем не менее, беременность – физиологический процесс, который всегда обуславливает ряд явлений, граничащих с патологическим процессом (Баженова Н.Б., 1995; Племяшов К.В. 2010).

В период плодоношения в организме происходят существенные изменения. Перестройку организма, вызванную беременностью, регулируют нейроэндокринная система матери и эндокринная система фетоплацентарного комплекса (Дюльгер Г.П., 2002). Под фетоплацентарным комплексом следует понимать физиологическую взаимосвязь в системе мать – плацента – плод (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986).

Характеризуя основные физиологические изменения, многие авторы подчеркивают возможность ошибок при интерпретации клинических симптомов. В ряде случаев, открытия в области клеточной и молекулярной биологии формируют новые представления о механизмах, лежащих в основе

физиологических изменений, и представляют собой благоприятную почву для дальнейших исследований (Sutton J.B., Swift S.T., 1996; Кэмпбелл С.А., 2004).

Для упрощения понимания физиологических процессов принято делить изменения на системные, затрагивающие организм в целом, и локальные, протекающие в отдельных органах и тканях.

Наиболее существенным системным изменением при нормальной беременности является задержка жидкости, которая дает прибавку к массе тела. К факторам, способствующим возникновению данного процесса, можно отнести снижение экскреции натрия, перестройку осморегуляции, снижение порога ощущения жажды, снижение онкотического давления в плазме крови (Sutton J.B., Swift S.T., 1996; Knottenbelt D.C., 2003; Кэмпбелл С.А., 2004).

Увеличение объема циркулирующей крови имеет важное значение для интерпретации гематологических показателей. В литературе имеется достаточно данных, характеризующий изменения гемодинамики во время беременности. Авторы не всегда сходятся в едином мнении, но тенденции восприятия изменений схожи.

Особое внимание у исследователей заслуживает уменьшение в крови концентрации эритроцитов. Хотя во время беременности продукция эритроцитов увеличивается, рост объема циркулирующей крови опережает этот процесс (Jmas K.E., 1986; Blanchard T.L., Dickson D.V., 1998; Кэмпбелл С.А., 2004; Stewart J.H., 2006). Гематологические показатели, зависящие от относительного объема плазмы в исследуемой пробе крови, имеют тенденцию к снижению. К этим показателям относятся, помимо числа эритроцитов, показатель гематокрита и уровень гемоглобина (Кэмпбелл С.А., 2004; Воронин Е.С., 2006; Андреева, А.Б., 2012).

Ранее было распространено мнение, что эти физиологические изменения – признак анемии, и нередко с профилактической целью практикующие ветеринарные врачи назначали препараты железа. Однако следует помнить, что особенностью развития анемий у лошадей является то, что эритроциты остаются в костном мозге до полного их созревания. Поэтому периферические признаки

регенерации эритроцитов, обычно наблюдаемые у других видов животных (ретикулоцитоз, макроцитоз, анизоцитоз, полихромазия, тельца Хауэлла-Жолли, базофильная пунктуация и ядерные эритроциты) редко обнаруживаются у лошадей (Андреева А.Б., 2012).

Нет сомнений, что потребность беременного организма в железе значительно возрастает, поэтому, по мнению ряда авторов, не следует отказываться от назначения препаратов железа (Кэмпбелл С.А., 2004; Племяшов К.В., 2010; Андреева А.Б., 2012).

В отличие от эритроцитов, количество лейкоцитов на фоне увеличения объема циркулирующей крови не снижается. Фактически, оно увеличивается в третьем триместре, особенно за счет нейтрофилов. Изменение других лейкоцитов, включая Т- и В-лимфоциты, довольно незначительны, в сравнении с изменением количества нейтрофилов (Кэмпбелл С.А., 2004; Воронин Е.С., 2006; Stewart J.H., 2006).

В норме беременность сопровождается выраженными изменениями в системе свертывания крови. Одно из наиболее заметных изменений – выраженное увеличение концентрации фибриногена в плазме, которое считается причиной повышения СОЭ во время беременности (Кэмпбелл С.А., 2004; Воронин Е.С., 2006).

Таким образом, системные изменения влекут за собой преобразование основных показателей крови, направленных на максимальное обеспечение плода кислородом и питательными веществами.

Преобразования затрагивают и другие системы организма. Изменяются тоны сердца, увеличивается частота сердечных сокращений, ударный объем сердца и сердечный выброс. Однако артериальное давление, как и общее периферическое сопротивление сосудов, снижается (Кэмпбелл С.А., 2004; Воронин Е.С., 2006).

Важно отметить, что, несмотря на выраженное увеличение объема циркулирующей крови, нормальная беременность характеризуется снижением артериального давления. Высокое артериальное давление является существенным

фактором риска для материнской и перинатальной заболеваемости (Кэмпбелл С.А., 2004).

Снижение артериального давления есть следствие вазодилатации. Вазодилатация затрагивает функции всех органов, богатых гладкомышечными клетками. Так, в желудочно-кишечном тракте замедляется перистальтика. Точно так же происходит и дилатация мочевых путей. Эти изменения проявляются симптомокомплексом отеков (Воронин Е.С., 2006; Stewart J.H., 2006).

В практике клиническое значение имеет факт увеличения клубочковой фильтрации, ускоряющий выведение из кровотока целого ряда веществ, что снижает концентрацию мочевины и креатинина в сыворотке крови. Функциональная нагрузка на почки повышается. Они обезвреживают и удаляют из организма продукты метаболизма не только матери, но и плода (Jrnas K.E., 1986; Blanchard T.L., Dickson D.V., 1998).

Однако А.Б. Андреева в своих исследованиях определила повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови у лошадей к концу беременности, обусловленное возможной интоксикацией продуктами обмена плода (2012). Так же, по мнению А.Б. Андреевой, это указывает на усиление интенсивности белкового обмена без нарушений функции печени (2012). А увеличение концентрации креатинина объясняется увеличением массы жеребых кобыл, которое достигает 60 кг, что согласуется с данными по повышению активности АСаТ.

Во время беременности возрастает нагрузка и на органы дыхания. Объем грудной полости возрастает за счет расширения размеров грудной клетки. Дыхание становится частым и глубоким. На 60...70% усиливается газообмен в легких (Дюльгер Г.П., 2002). Резко изменяется потребность организма в кислороде. За счет возрастания потребления кислорода усиливается основной обмен энергии.

Специалисты, работающие в области животноводства, заинтересованы в подробном изучении проблем метаболизма в беременном организме. Поэтому литературные источники богаты подобной информацией.

За счет возрастания потребления кислорода происходит усиление всех обменных процессов. В первую очередь возрастает потребность в углеводах в связи с накоплением их в печени, плаценте, амниотической жидкости и тканях плода. При этом С.А. Кемпбел с коллегами утверждает, что умеренная глюкозурия считается для беременных нормой (2004).

Азотистый обмен усиливается в результате необходимости формирования плода и его провизорных органов. В период беременности наблюдается положительный азотистый баланс. Выделение азота с мочой меньше, чем его потребление с кормом (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986).

Липидный обмен при беременности усиливается и характеризуется увеличением в крови концентрации нейтральных жиров и холестерина. При недостатке глюкозы происходит неполное окисление жирных кислот с накоплением в крови недоокисленных продуктов (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986).

Отдельное место занимают эндокринные изменения. Их понимание до сих пор остается неполным. Точное влияние альтернативных источников синтеза гормонов, таких как ткани матки и плаценты, а также их возможная регуляция по принципу обратной связи, все еще мало изучены (Jrnas K.E, 1986; Blanchard T.L., Dickson D.V., 1998; Stewart J.H., 2006).

Обзор литературы показал значительную вариабельность данных о концентрации гормонов в сыворотке крови на разных стадиях жеребости. Это можно объяснить разными методами диагностики. В обзоре приводятся наиболее распространенные мнения о референтных показателях концентрации гормонов.

Гормональный профиль жеребых кобыл в первые две недели не отличается от такового у нежеребых кобыл. После 14-го дня концентрация прогестерона в сыворотке крови увеличивается с последующим уменьшением концентрации в течение жеребости.

С 25-го дня на слизистой оболочке матки начинают формироваться эндометриальные чаши, являющиеся основными продуцентами хорионического гонадотропина (ХГТ) у лошадей. Хорионический гонадотропин выполняет ту же

биологическую функцию, что и фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны. Ранее считалось, что он участвует в формировании вторичных фолликулов в яичнике. Однако позднее было установлено, что ведущая роль в этом процессе принадлежит ФСГ. ЛГ влияет на формирование желтых тел и на рост концентрации прогестерона, который наблюдается в сыворотке крови на 40 – 70 дни. Хорионический гонадотропин влияет на рост и формирование первичных и вторичных желтых тел, обеспечивая поддержание высокой концентрации прогестерона до 100 – 120 день жеребости, пока функционируют эндометриальные чаши (Черных В.Г., 2004; Allen W.R., 1972). Однако на 150 – 200 день происходит их регрессия, которая влечет за собой регрессию желтых тел, после чего функцию по выработке прогестерона берет на себя плацента (Jrnas K.E., 1986; Sutton J.B., 1996; Ginther O.J., 1998; Noakes A.D., 2001; Whitwell K.E., 2001; Parely C.A., 2005; Youngquist R.S., 2007).

Из-за смены места синтеза прогестерона во время беременности, изменяется его концентрация. Пик приходится на 100 день жеребости, а к 200 дню наблюдается существенный спад. И только за 5 дней до родов концентрация прогестерона снова начинает возрастать (Noakes A.D., 2001; Knottenbelt D.C., 2003; Parely C.A., 2005; Fowden A.L. *et al*, 2008). С этим фактом согласно большинство ученых, и он подтвержден многочисленными практическими испытаниями (рисунок 1).

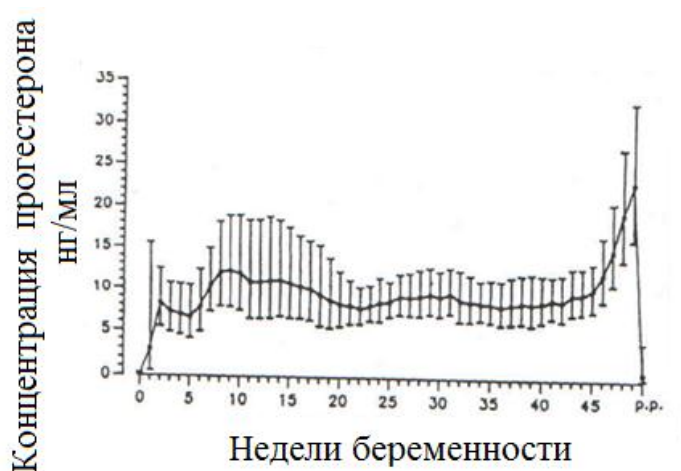


Рисунок 1 - Изменения концентрация прогестерона в сыворотке крови жеребых кобыл (Parely C.A., 2005)

Фетоплацентарный комплекс, начиная с 60-го дня жеребости, берет на себя синтез прогестерона, эстрогенов, релаксина. Концентрации этих гормонов находятся примерно на постоянном уровне вплоть до 305 – 310 дня жеребости. Возрастание концентрации прогестерона перед родами связывают с началом функционирования надпочечников плода. Данные изменения происходят на фоне скачков концентрации кортизона (Whitwell K., 1975; Sutton J.B., 1996; Youngquist R.S., 2007). Концентрация эстрогенов начинает возрастать на 35 день жеребости. Эстрогены вырабатываются тканями желтого тела. В эти дни концентрация эстрогенов может быть выше, чем во время течки, снижаясь к 120 дню. Фетоплацентарный комплекс также способен продуцировать эстрогены, часть из которых синтезируется в гонадах плода. Пик эстрогенов фетоплацентарного происхождения приходится на 60-й день жеребости. Это отмечается только в том случае, если нет фетоплацентарной недостаточности и внутриутробных нарушений развития. С увеличением массы гонад увеличивается и их функциональная активность, достигая пика на 200-й день жеребости (Jrnas K.E., 1986; Knottenbelt D.C., 2003; Parely C.A., 2005) (рисунок 2).

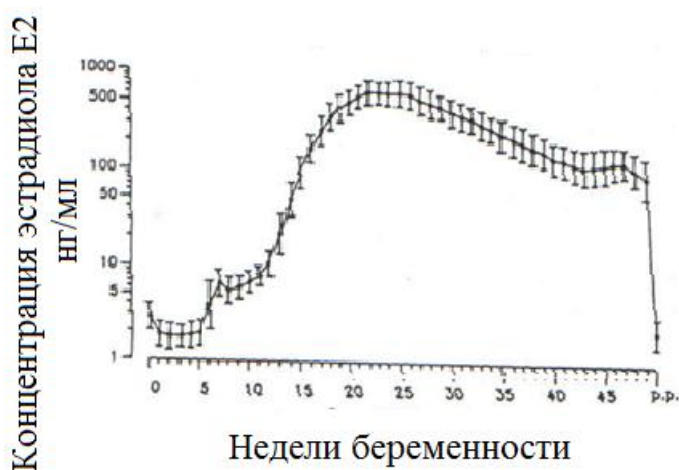


Рисунок 2 - Изменения концентрация эстрадиола E2 в сыворотке крови жеребых кобыл (Parely C.A., 2005)

Полное становление эндокринной самостоятельности плода наступает на последней недели беременности. Жеребята, рожденные раньше 320-го дня обычно погибают в первые дни жизни из-за несостоятельности адренкортикального слоя надпочечников (Jrnas K.E., 1986; Knottenbelt D.C., 2003; Parelly C.A., 2005).

Плацента также является активным органом в отношении продукции стероидных гормонов, имея свои особенности. Если в половых органах и надпочечниках синтез стероидных гормонов может происходить от самых первых этапов до завершающих стадий (от ацетата до готового гормона), то в плаценте полностью отсутствуют некоторые ферментативные системы, то есть в изолированной плаценте синтез стероидных гормонов не возможен. В целом, стероидная функция плаценты осуществляется в тесном контакте как с материнским организмом, так и с организмом плода. При этом совокупность морфологических и функциональных особенностей плаценты принято называть плацентарным барьером. Он обуславливает способность плаценты избирательно пропускать вещества из кровотока матери к плоду и в обратном направлении.

Плацентарный барьер ограничивает обмен белковыми гормонами между матерью и плодом, а стероидные гормоны, их предшественники и метаболиты свободно проходят барьер (Баранов В.Г., 1979). Таким образом, гормоны фетоплацентарного комплекса могут использоваться в качестве маркеров комплекса мать-плацента-плод, отображая функциональное благополучие не только плаценты, но и плода (Knottenbelt D.C., 2003).

Из-за особенностей набора ферментов в тканевом комплексе плаценты, синтез прогестерона в плаценте протекает по-разному у различных видов животных. В отношении эстрогенпродуцирующей способности плаценты между разными видами животных имеется значительное сходство.

Согласно многочисленным данным, плацента способна образовывать гормоны белковой природы. У лошадей фетоплацентарный комплекс продуцирует полипептидный гормон релаксин, который вместе с прогестероном обеспечивает благополучие беременности. Он регистрируется в сыворотке крови,

начиная с 80-го дня, и его концентрация высока вплоть до наступления родов. Руан Р. в своих исследованиях показал, что концентрация релаксина является важным индикатором благополучия беременности (1998). Однако релаксин по своей химической природе является протеином, поэтому диагностика плацентарной недостаточности по снижению уровня релаксина не распространена.

Очевидно, что большинство физиологических изменений в организме жеребой кобылы протекают по механизмам, свойственным только этому виду, имея генетическую основу. Также исследователи подчеркивают значимость индивидуальных особенностей.

Физиологические и морфологические изменения происходят в динамике, поэтому нарушения, возникшие в первом триместре, влекут за собой патологии более поздних сроков. Чтобы понять, когда стоит начать коррекцию нарушений, следует знать весь акушерский анамнез конкретного животного (Баранов В.Г., 1979).

1.2 Морфофункциональные особенности плаценты кобыл

Плацентой называют комплекс тканевых образований, развивающихся из сосудистой оболочки плода и слизистой оболочки матки для связи плода с материнским организмом, обеспечивающим рост и развитие плода. Чем мощнее развита плацента, тем интенсивнее развивается плод.

По состоянию плаценты во время родов можно судить о развитии и росте новорожденного, патологических процессах в матке, неполноценности родительских пар, передающих по наследству слабое развитие плаценты.

Плацента – важнейший провизорный орган, обеспечивающий функции дыхания, питания и выведения продуктов обмена плода (Дюльгер Г.П., 2002).

Общеизвестно, что по форме и строению плацента лошади принадлежит к диффузным и эпителиохориальным плацентам; состоит из хориоаллантаоиса, амниона и плацентарных сосудов, которые переходят в пуповину. Все эти тканевые образования, включая временные эндометриальные чаши (материнская часть плаценты), хориального происхождения (Черных В.Г., 2004).

Плацента связана с телом плода посредством пуповины, представляющей собой соединительно-тканый тяж, в котором у лошадей проходят две артерии и одна вена. В состав пуповины входят также остатки желточного мешка и мочевого проток (урахус), соединяющий мочевой пузырь плода с полостью аллантаоиса. Длина пуповины варьирует в зависимости от породы и возраста плода (Успенский А.Н., 2000; Дюльгер Г.П., 2002).

Из-за особого строения плацентарного барьера, диффузная эпителиохориальная плацента лошади имеет ряд функциональных особенностей:

- перенос питательных веществ через плаценту относительно бедный и может полноценно обеспечить только одного жеребенка;
- требуется вовлечение всей эндометриальной поверхности для наибольшего контакта с хориональным эпителием;
- любые изменения поверхности эндометрия влекут за собой образование на хорионе безворсинчатых участков;
- материнская часть плаценты у кобыл неотпадающая, благодаря чему при родах не бывает эндометриальных кровотечений;
- плацентарный барьер не пропускает большие белковые молекулы, в том числе иммуноглобулины (Cottrill С.М., Ousey J.C., 2006; Knottenbelt D.C., 2003).

В общем плане плацентарный барьер представляет собой слоистую мембрану, образованную у лошадей:

- эндотелием капилляров плода;
- клетками трофобласта;
- эпителием ворсин хориона;

- клетками эндометрия;
- соединительнотканными образованиями стенки матки;
- эндотелием сосудов матки.

В функциональном смысле – это эквивалент диффузных свойств плаценты (Wallas C.R., 1986).

Обмен веществами через плацентарный барьер напрямую зависит от уровня ангиогенеза материнской и плодной составляющей плацентарного барьера, то есть от создания новых сосудов из уже существующих в изменяющихся тканях. Уровень ангиогенеза плаценты имеет прямую корреляцию с интенсивностью роста плода (Reynolds L.P., Redmer D.A., 2001). Уровень ангиогенеза матки и активность факторов ангиогенного роста в тканях эндометрия, в свою очередь, способствуют улучшению ангиогенеза в тканях плаценты. Большинство факторов ангиогенного роста способны активизироваться под действием витаминов С и витаминов группы В (Reynolds L.P., Redmer D.A., 2001). Исследователи подчеркивают, что дифференцировка трофобласта и ангиогенез ворсин хориона являются важнейшими этапами для нормального функционирования плацентарного барьера, потому что от них зависит эффективная транспортировка кислорода и питательных веществ, а также выведение продуктов обмена (Red-Horse K., Zhou Y., Genbacev O., 2004). Таким образом, развитие плаценты и рост ворсин определяется капиллярным ростом в ворсинах (Carmeliet P., Moons L., Lutjens A. *et al.*, 2001).

Развитие плаценты начинается со дня имплантации. Это происходит на 15-й день у пони и 16-й день жеребости у лошадей в каудальной части одного из рогов матки. На этой стадии стенка желточного мешка начинает формировать мезодерму, в которой рядом с эмбрионом развиваются сосуды. Полость экзиколюма, располагающаяся между экзодермой и эмбрионом, делит мезодерму на два слоя. Складка энтодермы и мезодермы начинает отходить от эмбриона и дает начало амниону и прохориону (Sutton J.B., Swift S.T., 1996; Ginther O.J., 1998; Whitwell K.E., 2001; Stewart J.H., 2006).

Эмбрион располагается вентрально на желточном мешке. Желточный мешок - орган питания и дыхания у зародышей. В стенке желточного мешка образуются клетки крови и кровеносные сосуды, обеспечивающие перенос питательных веществ к зародышу и его дыхание, а также он является хранилищем половых клеток (Carol A. S., Allen W.R., Steven D.H., 1976; Coignoul F.L., Cheville N.F., 1984; Ginther O.J., 1998; Stewart J.H., 2006).

Таким образом, к 20-му дню жеребости эмбрион имеет полость желточного мешка (играющую ведущую роль в васкуляризации провизорных органов), полость амниона и прохорион. Последний образуется из трофобласта, начинает выполнять функцию питающего листа. Стенки желточного мешка прорастают сосудами, и развивается желточное кровообращение, существующее до двух недель. Кровеносные сосуды врастают в ворсинки прохориона, образуя хорион (Успенский А.Н., 2000; Ginther O.J., 1998).

Одновременно развивается аллантоис. Он с 21-го дня жеребости начинает врастать в полость прохориона, постепенно вытесняя экзихулюм. По мере разрастания аллантоиса, по его поверхности от пупочного кольца эмбриона распространяются сосуды. У лошадей амнион тесно срастается с внутренним листком аллантоиса, образуя алланто-амнион. Аллантоис размещается в виде слепого мешка между амнионом и хорионом, покрывая плод в амнионе со всех сторон. Наружный листок аллантоиса, прилегающий к сосудистой оболочке, называется алланто-хорионом. С 24-го дня жеребости, когда окончательно формируется алланто-хорион, говорят о начале плодного периода развития (Carol A. S., Allen W.R., Steven D.H., 1976; Coignoul F.L., Cheville N.F., 1984; Ginther O.J., 1998; Stewart J.H., 2006).

При этом поверхность хориона становится бархатистая, так как равномерно покрыта мелкими, слегка ветвящимися ворсинками 1,5 мм длиной. Ворсинки имеют в основе соединительную ткань и с поверхности покрыты одним слоем эпителия, в каждой заложена одна артериола и одна венула (Успенский А.Н., 2000).

К 30-му дню жеребости, с развитием зародыша, размер желточного мешка сокращается, полость его уменьшается, и он становится почти незаметным. Плод занимает дорсальное расположение. К 50-му дню окончательно формируется пуговина (Гагаев Ч.Г., 2011; Ginther O.J., 1998).

Тип трофобласта у лошадей неинвазивный. При этом материнская часть плаценты формируется только в период короткого времени с 40-го по 120-й день жеребости, когда обнаруживаются так называемые эндометриальные чаши, состоящие из малой популяции инвазивного трофобласта. Данные структуры участвуют в гормонопозе и иммунологически активны. (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986; Милованов А.П., 1999; Mestre A., Leela N., 2010).

Эндометриальные чаши располагаются в области между желточным мешком и аллантаисом на поверхности эндометрия. Имеют диаметр до 9 мм. Данные образования состоят из клеток малой популяции инвазивного трофобласта, продуцирующих хорионический гонадотропин, а также содержат иммунокомпетентные лимфоциты. Они обладают высокой способностью разрушать клетки с чужеродным генетическим материалом. Их активность постепенно снижается к 80-му дню жеребости. Эндометриальные чаши несут в себе только клеточные элементы и мелкие лимфотические сосуды, не имея общей кровеносной системы с эндометрием. Эта особенность препятствует возникновению иммунологической агрессии между матерью и плодом, что предотвращает развитие у лошадей таких патологий как эклампсия и гемолитическая болезнь плода. На 120-й день эндометриальные чаши прекращают свое функционирование (Mestre A., Leela N., 2010).

На протяжении всего своего развития ворсинки хориона претерпевают ряд изменений (Ginther O.J., 1998). На стадии ранней плацентации они покрыты высоким цилиндрическим эпителием, лежащим на базальной мембране с небольшим количеством коллагеновых волокон. Этой поверхностью ворсинки хориона соприкасаются с эпителием матки (Sutton J.B., Swift S.T., 1996; Ginther O.J., 1998; Stewart J.H., 2006).

По мере созревания ворсинки начинают истончаться, кровеносные сосуды плода и матери максимально сближаются (Coignoul F.L., Cheville N.F., 1984; Sutton J.B., Ginther O.J., 1998; Whitwell K.E., 2001).

Хорион состоит из четырех слоев: клеточного, ретикулярного, базальной мембраны и трофобласта. Клеточный слой хорошо дифференцируется только в ранние сроки беременности. В ретикулярном слое залегают основные сосуды хориона. Из клеточных элементов здесь встречаются представители мононуклеарных фагоцитов. Их популяция может составлять до 40% от всех нетрофобластных клеток. (Coignoul F.L., Cheville N.F., 1984; Sutton J.B., Ginther O.J., 1998; Whitwell K.E., 2001).

1.3 Характеристика патологических процессов в плаценте

В плаценте на практике затруднительно точно разграничить изменения, связанные с непосредственным воздействием повреждающего фактора, адаптативными и компенсаторными реакциями (Колобов А.В., 2011).

С этим утверждением согласен А.П. Милованов Он добавляет, что все структурные изменения, выявляемые в плаценте, условно могут быть подразделены на неспецифические и специфические (1999).

Специфические изменения – то есть патологические процессы, обусловленные непосредственным воздействием повреждающего фактора, встречаются значительно реже. Это могут быть болезни накопления, воздействие эмбриотоксических и тератогенных веществ (Милованов А.П., 1999; Колобов А.В., 2011).

Также у лошадей к специфическим изменениям можно отнести процессы, вызванные инфекционными агентами, накапливающимися в плаценте – *Leptospira*

spp., *Salmonella abortus equi*, *Streptococcus spp.* герпесвирус лошадей, вирус артериита лошадей (Coignoul F.L., Cheville N.F., 1984; Hong C.B., Donahue J.M., Giles R.C., 1993).

Неспецифические изменения проявляются в форме общепатологических процессов – атрофии, паренхиматозные и сосудисто-стромальные дистрофии, некрозы, инфаркты, расстройства кровообращения. В отдельные категории стоит отнести плацентиты, синдром плацентарной недостаточности и трофобластомные болезни (Милованов А.П., 1999; Краснопольский В.И., 2001).

Общепатологические процессы приводят к задержке созревания плаценты. Такая задержка может быть как тотальной, так и захватывать только часть плаценты (Милованов А.П., 1999; Knottenbelt D.C., 2003). Исходом многих патологических процессов является фиброз (Милованов А.П., 1999).

Увеличение толщины плаценты на срезе часто выявляют при неиммунной водянке плода, сахарном диабете, наличии крупного плода, инфекционных процессах (Милованов А.П., 1999; Knottenbelt D.C., 2003).

При метаболических нарушениях, вызывающих нехватку биологически активных веществ, чаще всего имеет место уменьшение размеров и истончение плаценты (Милованов А.П., 1999; Knottenbelt D.C., 2003).

Наиболее опасными для лошадей общепатологическими процессами являются некроз и атрофия ворсинок хориона. Образование участков гладкого хориона может возникать из-за анатомических повреждений эндометрия (после кесарева сечения), в результате развития двойни, из-за кистозного перерождения эндометрия (Carol A. S., Allen W.R., Steven D.H., 1976; Whitwell K.E., 2001).

Патогенез некроза ворсинок ещё до конца не изучен. Ряд исследований предполагают, что некроз ворсинок является следствием механизмов саморегуляции, направленных на оптимизацию количества функционирующих сосудов (Милованов А.П., 1999).

У лошадей может регистрироваться отек ретикулярной ткани и трофобласта. Отек может быть как генерализованный, так и локальный. Возникает при длительном стазе крови из-за сдавливания сосудов хориона,

тромбозе сосудов. Также в результате травм могут развиваться гемorragии и гематомы. Чаще всего они способствуют повреждению эндометрия. Опасность отеков и гематом состоит в нарушении диффузной функции ворсинок хориона. Такие повреждения обнаруживаются в случае гистологического исследования последов от абортированных плодов или мертворожденных жеребят. Еще реже можно наблюдать кистозные перерождения хориона. Кисты выступают в виде одиночных или множественных жидкостных образований (Милованов А.П., 1999; Coignoul F.L., Cheville N.F., 1984; Knottenbelt D.C., 2003).

Исследователи пока не могут прийти к единому мнению по поводу фатальности патологических процессов в плаценте. А.П. Милованов считает, что плацента обладает большими компенсаторными возможностями, и, тяжелые с точки зрения патофизиологии деструктивные процессы, в большинстве случаев не оказывают отрицательного воздействия на функцию плаценты (1999). Однако при проведении гистологических исследований следует учитывать возникновение тех или иных общепатологических процессов в качестве маркеров плацентарной дисфункции при скрининговых исследованиях. Это позволяет выявлять закономерности в патологических процессах и назначать корректирующую терапию беременным животным для профилактики снижения функциональной активности плаценты и профилактики страданий плода (Колобов А.В., 2011; Knottenbelt D.C., 2003).

Исследователи сходятся в едином мнении, что снижение функциональной активности плаценты может приобретать патологический характер. В настоящее время принято рассматривать плацентарную недостаточность как синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в ней и характеризующейся неспособностью плаценты адекватно поддерживать обмен между организмом матери и плода. Последствиями плацентарной недостаточности являются снижение плацентарной перфузии, снижение поступления к плоду кислорода и глюкозы (Милованов А.П., 1999). Диагностировать плацентарную недостаточность возможно по снижению

концентрации гормонов плаценты и при гистологическом анализе (Милованов А.П.; 1999, Coignoul F.L., Cheville N.F., 1984; Knottenbelt D.C., 2003).

Особое значение имеет обнаружение в послепе биологических возбудителей. Для этой цели могут использоваться бактериологические, вирусологические, микологические посевы и световая микроскопия (Милованов А.П., 1999). Для многих этиологических форм существуют особенности тканевых воспалительных реакций. В США наиболее частой причиной абортов и мертворожденности считаются инфекционные плацентиты (Giles R.C., Donahue J.M., Hong C.B. *et al.* 1993). В доступной литературе нет сведений о подобных скрининговых исследованиях в России.

Было замечено, что патологические процессы в плаценте сопровождается преждевременным началом лактации. За 4 – 2 недели до выжеребки появлялись капли молозива на сосках. В основе патогенеза преждевременной лактации лежит нарушение метаболизма стероидных гормонов плацентой лошади (Ousey J.C., Rossdale P.D., 1993). Нарушение их соотношения на фоне снижения или увеличения концентраций в сыворотке крови может служить маркером плацентарной недостаточности.

После 100-го дня жеребости трансабдоминальным ультрозвуковым исследованием можно диагностировать состояние развития плода, а трансректальным ультрозвуковым исследованием – состояние плаценты (Ousey J.C., Rossdale P.D., 1993). Это практика широко распространена в развитых странах и начинает внедряться на крупных конезаводах в России (ЗАО «Старожиловский Конезавод» и другие).

Ведущим институтом, занимающимся изучением плаценты, является Университетский диагностический центр заболеваний сельскохозяйственных животных в Кентукки (США). Он задает основной ритм мировым исследованиям. Его ведущими задачами являются диагностика специфических изменений, вызванных инфекционными агентами, а также иммунобиология плаценты (Hong C.B., Donahue J.M., Giles R.C., 1993; Mestre A., Leela N., 2010).

Улучшение знаний о физиологии и морфологии фетоплацентарного комплекса, а так же оптимизация методов диагностики фетоплацентарных проблем может улучшить осознание проблем беременности и новорожденных жеребят, а значит, и наладить их профилактику (Ousey J.C., Rossdale P.D., 1993).

1.4 Роль плаценты в становлении и регуляции лактационной функции у кобыл

Во время беременности плацента обеспечивает питание плода, тогда как после родов, молочная железа берет на себя функцию питания жеребенка (Wallas S.R., 1986). В связи с этим, плаценту и молочную железу объединяет общая питательная функция. Кроме того, набор питательных веществ, поставляющихся организму жеребенка плацентой и молочной железой в молозивный период, практически идентичен. Это во многом связано с гормональным влиянием плаценты на образование молозива.

В общем смысле, на формирование молочной железы и инициацию лактации оказывают существенное влияние многие эндокринные железы: передняя доля гипофиза, надпочечники, яичники, щитовидная железа, инсулярный аппарат поджелудочной железы. Непосредственно гормоны плаценты регулируют начало лактации и качественный состав молозива (Племяшов К.В., Конопатов Ю.В., Соколов В.И., 2007).

Изучение влияния эндокринных желез на становление лактационной функции началось в начале прошлого века. Так, гипофизэктомия была рутинным методом исследования физиологических особенностей молочной железы ещё в начале 1920-х годов. Bell сообщал, что у прооперированных сук наступала атрофия молочных желез (1917). Это подтверждает ведущую роль гипофиза в их

формировании. И, наоборот, при введении питуитрина кастрированным сукам, наступала гиперплазия и гипертрофия железистого аппарата молочной железы (Wallas C.R., 1986).

Многочисленными работами установлено, что за подготовку молочных желез к лактации отвечает пролактин. Его концентрация в сыворотке крови начинает нарастать за месяц до выжеребки и резко повышается за неделю до неё и не снижается в течение трех месяцев. Снижение продукции эстрогенов на фоне повышения продукции пролактина является пусковым механизмом лактогенеза (Stennersten-Sjaunja K., Olsson K., 1995; Knottenbelt D.C., 2003).

Эксперименты на кастрированных беременных крысах доказали, что плацентарные и гипофизарные компоненты способны поддерживать развитие молочных желез (Bruckmaier R.M., 2012). Более того, пролактин и, ранее неизвестный, гормон плаценты имели сходные химические свойства и физиологическое действие. Пролактиноподобный гормон плаценты был назван плацентарным лактогеном. Плацентарный лактоген синтезируется клетками трофобласта. Если кобыла рождает до созревания плаценты, а значит до начала синтеза плацентарного лактогена, молозива не образуется, а секрет молочной железы беден иммуноглобулинами (Wallas C.R., 1986; Stelwagen K., 2012). Следовательно, плацента определяет иммунобиохимическую состоятельность молочной железы в период колострогенеза.

В начальный период секреции в молочной железе образуется молозиво. Оно имеет желтоватый цвет, более густую, по сравнению с молоком, консистенцию, солоноватый вкус. По физико-химическим свойствам молозиво отличается от молока. В нем значительно больше концентрация белков, которые по своему составу близки к белкам сыворотки крови. Молозиво содержит много витаминов и минеральных солей, в нем имеются иммунные тела, лизоцимы, ферменты, гормоны. Сахара в молозиве меньше, чем в молоке (Hudson C.D., Bradley A.J., Breen J.E., Green M. J., 2012).

Последние две недели жеребости, молочные железы активно накапливают иммуноглобулины. При этом можно наблюдать снижение у кобыл концентрации

иммуноглобулинов в сыворотке крови. Первые порции молозива богаты иммуноглобулином G (Ig G), концентрация которого резко уменьшается через 12 – 14 часов после начала лактации. Другие фракции иммуноглобулинов (M и A) представлены в меньшей концентрации, зато сохраняются в молозиве в течение первой недели лактации (Knottenbelt D.C., 2003). Состав молозива начинает изменяться с первых же дней лактации, и через 5 – 8 дней у кобыл начинает синтезироваться молоко (Wallas C.R., 1986).

При беременности и после родов молочные железы имеют большое иммунологическое значение, поскольку в них не только концентрируются антитела из сыворотки крови, но и они сами могут служить местом продукции иммуноглобулинов (Говалло В.И., 1987).

Перенос иммуноглобулинов из сыворотки крови матери в ткани молочной железы называется колострогенезом. Этот процесс у кобыл начинается за 10 дней до родов. Это процесс активной диффузии, так как концентрация иммуноглобулинов в молозиве выше, чем в крови (Samper J.C., Русоок J.F., 2006).

Иммуноглобулины в основном представлены G фракцией (60% от всех иммуноглобулинов). Хорошее молозиво должно содержать более 30 мг/л IgG. А молозиво наилучшего качества содержит до 60 мг/л IgG. Внутримышечная иммунизация кобыл в последний триместр против *Streptococcus equi*, столбняка и гриппа лошадей повышает титр иммуноглобулинов в молозиве против этих инфекционных агентов (Брюйа Ж.Ф., 2006; Хаитов Р.М., 2009; Samper J.C., Русоок J.F. 2006).

Молозиво содержит также материнские иммунокомпетентные клетки. Клеточные элементы представлены макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и эпителиальными клетками в количестве до 1 млн. клеток/мл. Клеточные компоненты способствуют защите новорожденного от кишечных и респираторных инфекций, противодействуют проникновению потенциальных аллергенов через незрелую слизистую оболочку желудка и кишечника (Samper J.C., Русоок J.F., 2006). Пассивный перенос этих клеток необходим для защиты новорожденного от вирусных и бактериальных инфекций, а также для создания

собственной иммунной системы. В последнем случае важную роль выполняют растворимые медиаторы клеточного иммунитета – лимфокины и монокины (Говалло В.И., 1987).

В молозиве содержатся цитокины, лактоферрин, комплемент, интерферон- γ и др (Samper J.C., Rusock J.F., 2006).

У лошадей антитела из сыворотки крови не проходят через плаценту в кровотоки потомства. Пассивный иммунитет создается исключительно за счет антител молозива. Активное всасывание антител начинается уже в ротовой полости (Говалло В.И., 1987; Карпенко Л.Ю., 2006; Knottenbelt D.C., 2003). Пассивный иммунитет тем более важен, что у новорожденных синтез собственного иммуноглобулина А (IgA) отсутствует по крайней мере в течение первых недель жизни. Из-за незрелости апикальной мембраны эпителиальных клеток кишечника иммуноглобулины легко переходят в кровь путем пиноцитоза (Говалло В.И., 1987; Брюйа Ж.Ю., 2006; Карпенко Л.Ю., 2006).

В экспериментах на мышах было установлено, что бластные клетки лимфоидной ткани кишечника могут мигрировать в молочную железу сингенных животных и дифференцироваться в IgA-плазматические клетки. Именно этим объясняется специфичность IgA молозива к микроорганизмам тонкого кишечника. Данный процесс регулируется, по-видимому, пролактином, так как его введение интактным животным увеличивает миграцию В-клеток из слизистой оболочки кишечника (Говалло В.И., 1987).

При отсутствии прямого перехода IgG-антител из крови матери в кровь плода содержание IgG-антител в молозиве особенно высоко (Говалло В.И., 1987).

В слизистой оболочке молочной железы были найдены плазматические клетки, что указывает на местный синтез IgA. Между селективным транспортом IgG из сыворотки и степенью локальной продукции IgA плазматическими клетками секреторного эпителия кишечника существует обратная зависимость (Лагодюк Л.З., 1982; Говалло В.И., 1987; Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З., Манукян Л.М., 2003).

Если IgG почти целиком переходит в молозиво из крови, а IgA продуцируется местно, то иммуноглобулин М (IgM) молозива состоит из смеси молекул, часть которых перешла из сыворотки, а другая синтезировалась в плазматических клетках. При воспалительных процессах в молочной железе концентрация IgG и IgM в молозиве резко нарастает, вероятно, вследствие усиления их экссудации из крови (Лагодюк Л.З., 1982; Говалло В.И., 1987;).

Некоторые ученые выделяют особое значение плаценты в развитии патологии лактации. Р. Gurtis с соавторами утверждают, что в основе нарушения лактационной функции лежит плацентарная недостаточность независимо от причин, вызвавших ее. Выявлена тесная корреляционная связь между гормональной активностью фетоплацентарного комплекса и продолжительностью лактации, количеством и качеством молока (2011).

За 2 - 4 недели до выжеребки наблюдаются явные клинические признаки подготовки молочной железы к лактации – увеличение её размеров, отечность, кровенаполнение сосудов, увеличение сосков. У нерожавших кобыл данные изменения могут быть слабовыраженными. Однако появление преждевременной секреции молозива всегда считается патологией. Преждевременное начало лактации характеризуется лакторреей, когда при клиническом обследовании молочной железы на соске обнаруживается капли неподсыхающего молозива (Knottenbelt D.C., 2003; Samper J.C., Pycock J.F., 2006).

Преждевременная лактация наблюдается в таких случаях, как преждевременная отслойка плаценты; гибель второго плода в случае развития двойни; плацентитов (Knottenbelt D.C., 2003; Robinson k.A., Manning St. T., 2011). Плацентарная недостаточность приводит к изменению концентрации в крови прогестагенов и релаксина, что может приводить к повышению синтеза пролактина. Эти изменения инициируют пассивную лактацию и расслабляют сфинктер соскового канала. Возможно также расслабление гладкой мускулатуры шейки матки, что усугубляет состояние кобылы (Cummins C., Carrington S., Fitzpatrick E., Duggan V., 2008).

Таким образом, развитие преждевременной лактации можно считать диагностическим признаком возможных нарушений плацентации. С другой стороны, лакторрея приводит к снижению концентрации иммуноглобулинов в первых порциях молозива, так как они не накапливаются в молочной железе перед родами (Robinson k.A., Manning St. T., 2011). Даже если роды наступают в срок и аборт не происходит, преждевременная лактация всегда опасна для новорожденного из-за недополучения иммуноглобулинов (Knottenbelt D.C., 2003; Samper J.C., Pycock J.F., 2006; Robinson k.A., Manning St. T., 2011).

1.5 Особенности фармакокинетики лекарственных средств в системе мать – плацента – плод

При проведении лечебно-профилактических мероприятий следует учитывать, что система мать – плацента – плод является совокупностью двух самостоятельных организмов, объединенных общей целью – благополучное развитие плода (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980). Эти организмы оказывают влияние друг на друга, изменяя параметры метаболизма. Данные изменения приводят к другому восприятию лечебных воздействий. Изменяется фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных средств. Следует ожидать, что беременный организм по-другому реагирует на изменения зоогигиенического обеспечения и питательности рационов, выдвигая новые требования к проведению лечебно-профилактических мероприятий (Свечин К.Б., 1976; Абрамченко Б.Б., 1994).

Нормальное развитие плода определяется постоянной координацией функций двух организмов: и матери, и плода. Главным связующим звеном между ними является плацента. Этот орган не может иметь значение самостоятельной

подсистемы, так как не имеет собственных механизмов автономной регуляции. Однако система мать – плацента – плод становится зрелой и функционально активной только при наличии полноценной плаценты, с чем соглашаются многие ученые (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980; Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990; Абрамченко В. В., 1994).

Имеющиеся практические и теоретические данные показывают, что плацента способна избирательно накапливать, синтезировать и пропускать необходимые вещества для организма плода. Она участвует в питательно-метаболических и эндокринных процессах. Следует также учитывать отсутствие нервных окончаний в плаценте. Ведущую роль в синхронизации процессов матери и плода берет на себя гуморальное звено регуляции. С другой стороны, развитие у плода собственной нервной системы открывает возможность получения опосредованной информации о материнском организме через изменения в околоплодной среде (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980; Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990; Абрамченко В. В., 1994; Долгов Г. В., 2004; Погорелова А.Б., 2006; Шефер К., 2010, Володин Н.Н., 2011).

Таким образом, создается замкнутая цепь взаимосвязанных гемодинамических реакций матери и плода, происходящих при участии нервной системы обоих организмов (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980).

Хорошо изучен механизм включения биологически активных веществ в определенные звенья цикла обмена веществ, изменяя ряд физиологических процессов в организме и физиологическом профиле в целом. Витамины способны взаимодействовать с гормонами, опосредованно участвуя в системе регуляции всех видов обмена веществ (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980; Баженова Н. Б., 1995).

Роль биологически активных веществ во время беременности настолько велика, что изменяя их количество в кормах можно управлять течением беременности в целом (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980).

С другой стороны, данные литературы свидетельствуют, что во время беременности происходят существенные изменения гемодинамики, а значит и

показатели фармакодинамики/фармакокинетики вводимых биологически активных веществ в составе лекарственных средств (Данилевская Н.В., 2004).

Метаболизм лекарственных веществ во время беременности протекает сложнее, чем обычно. На концентрацию препаратов или их метаболитов в организме плода влияет ряд факторов:

- особенности поступления, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ в организме матери (изменение фармакокинетических параметров);

- переход лекарственного вещества через плаценту и его метаболизм в плаценте;

- распределение, метаболизм и выведение лекарственного препарата из организма плода;

- реабсорбция из околоплодных вод (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990; Абрамченко В. В., 1994).

На абсорбцию лекарственных средств влияет снижение моторики желудочно-кишечного тракта, усиление вентиляции легких и кровоснабжения кожи. На распределение в организме влияют увеличение объема плазмы, снижения белка плазмы и увеличение массы тела. Следует учитывать влияние повышения активности печени и клубочковой фильтрации почек (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990; Абрамченко В. В., 1994).

Увеличение продукции половых гормонов обуславливает активацию ферментов, метаболизирующих чужеродные вещества в печени матери. Это может приводить к ускоренной инактивации лекарственных средств (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990; Абрамченко В. В., 1994).

Исследователи подчеркивают, что в первую очередь на различия фармакодинамики влияет изменение гемодинамики в беременном организме. Компенсаторно-приспособительные реакции функциональной системы кислородного снабжения беременных протекают в условиях, резко отличающихся от таковых в небеременном организме. Из литературных данных хорошо известно, что потеря одного и того же количества крови приводит к разным последствиям у

беременных и небеременных крольчих. Так, снижение уровня эритроцитов и гемоглобина на 30% дробными кровопусканиями в течение 5 дней не угрожает жизни небеременных животных, но приводит к гибели 50% беременных крольчих (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980).

Сравнительные исследования характера белкового метаболизма в печени анемизированных небеременных крыс показывают, что 20%-я кровопотеря вызывает снижение общего белка печени с 18,11 г% до 15,00 г% ($p \leq 0,01$). Однако к 6-му дню после кровопускания показатель достигает нормы (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980).

Беременные крысы реагировали на кровопускание несколько иначе. Здесь следует отметить, что белковый обмен в процессе физиологической беременности характеризуется некоторыми особенностями, связанными с обменом между матерью и плодом. После кровопускания количество белков снижается на 3-й день, но к концу беременности возрастает и начинает превышать норму. Ю.И. Савченко и К.С. Лобынцев сделали вывод, что кровопускания у беременных крыс вызывает повышенный синтез белка (1980).

Говоря о белковом обмене, стоит уделять внимание незаменимой аминокислоте метионину. Это связано с наличием в молекуле метионина подвижной метильной группы, что обуславливает её липотропный эффект. Метионин активирует синтез фосфолипидов и отложение в печени нейтральных жиров. Они активируют синтез стероидных гормонов, влияют на синтез ряда ферментов и витаминов (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980; Погорелова А.Б., 2006; Племяшов К.В., 2010; Володин Н.Н., 2011).

С другой стороны есть исследования, говорящие о нецелесообразности назначения беременным самкам метионина из-за риска повышения уровня гомоцистеина и прогрессирования плацентарной недостаточности (Филиппов О.С., 2009).

Глюкоза является главным источником энергии, получаемой плодом от матери. Функция мозговой ткани в значительной степени зависит от концентрации глюкозы в сыворотке крови. Глюкоза легко проникает через плаценту, даже при

наличии плацентарной недостаточности. Переход глюкозы из крови матери в кровь плода также повышает потребление кислорода тканями плода (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980; Абрамченко В. В., 1994).

Глюкоза оказывает стимулирующее влияние на маточно-плацентарное кровообращение, снижая риск гипоксии плода (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980; Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990; Абрамченко В. В., 1994).

Изучение изменений жирового обмена показало, что при гипоксии плод, кроме углеводных, мобилизует и жировые источники энергии. Это обстоятельство подтверждается повышением уровня неэстерифицированных жирных кислот и глицерола. В мозге снижается синтез белка, нарушается долговременная память (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980).

В литературных источниках большое внимание уделяют обмену витаминов (Баженова Н.Б., 1995; Долгов Г. В., 2004; Погорелова А.Б., 2006; Шефер К., 2010; Володин Н.Н., 2011; Племяшов К.В., 2011).

Цианокобаламин высоко биологически активен, является фактором роста, способствует развитию нормального кроветворения, созреванию эритроцитов и накоплению в них соединений, необходимых для транспорта кислорода. Также способствует регуляции углеводного и липидного обменов.

Пиридоксин также занимает определенное место в обмене веществ. Он необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы за счет синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), для метаболизма основных аминокислот и жиров.

Рибофлавин играет важную роль в энергетическом обмене как кофермент. Никотинамид входит в состав многих ферментов. Пантенол играет важную роль в межклеточном обмене веществ. Биотин участвует в различных реакциях обмена веществ и отвечает за развитие кожи и волос. В эксперименте на животных показано, что недостаток биотина приводит к развитию пороков плода.

По данным многих исследователей, беременные кобылы испытывают умеренный или глубокий дефицит витаминов. Для разных витаминов он может колебаться в процентном соотношении (Данилевская Н.В., 2004).

Субклиническая недостаточность витаминов не приводит к клиническому проявлению гиповитаминоза и не сопровождается развитием специфических четко очерченных симптомокомплексов (Филиппов О.С., 2009).

Большинство ученых говорят о целесообразности назначения витаминов в качестве лечения и профилактики патологий жеребости. Однако витаминные препараты, подобно другим лекарственным средствам, могут вызывать побочные эффекты. Аллергические реакции свойственны тиамину, рибофлавиону, пиридоксину, токоферолу ацетату, цианокобаламину, фолиевой и аскорбиновой кислотам. Главным образом, они проявляются в виде кожного зуда и сыпи. Кроме аллергических реакций возможны и повышение возбудимости ЦНС (цианокобаламин, фолиевая и аскорбиновая кислоты, ретинол), диспептические состояния (кальция пантотенат, пиридоксина гидрохлорид), болезненность и инфильтрат в месте введения возникают при внутримышечном введении ретинола, токоферола, кальция пантотената (Долгов Г. В., 2004; Погорелова А.Б., 2006; Шефер К., 2010; Володин Н.Н., 2011).

Витамины различаются по степени риска развития эмбриотоксических и тератогенных эффектов. Принятые в больших дозах витамины А и D могут вызвать различные пороки развития плода (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980; Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990; Абрамченко В. В., 1994; Баженова Н.Б., 1995; Долгов Г. В., 2004; Погорелова А.Б., 2006; Шефер К., 2010; Володин Н.Н., 2011).

Во время беременности потребность организма в витаминах увеличивается из-за изменения обмена веществ, прежде всего связанного с повышенным синтезом гормонов и усилением процессов метаболизма под влиянием эстрогенов. Кроме того, ряд витаминов накапливается в плаценте, а потом расходуется на синтез тканей плода (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990; Абрамченко В. В., 1994).

Витамины за счет активного транспорта способны попадать в организм плода, где их концентрация будет выше, чем в организме матери (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980; Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990; Абрамченко В. В., 1994;).

Витамины могут влиять на фармакокинетику друг друга, а макро- и микроэлементы способны снижать полноту и скорость всасывания витаминов (Долгов Г. В., 2004; Погорелова А.Б., 2006; Шефер К., 2010, Володин Н.Н., 2011).

Среди макро- и микроэлементов ведущее лимитирующее положение занимает железо. Во время беременности потребность в железе возрастает вследствие увеличения объема циркулирующей крови у матери. Это приводит к понижению концентрации гемоглобина в сыворотке крови и возможности развития железодифицитной анемии (Карпенко Л.Ю, 2006; Андреева А.Б. 2006, 2012).

В заключении следует сказать, что при назначении лекарственных средств стоит учитывать особенности их фармакодинамики/фармакокинетики в беременном организме для корректировки доз, времени введения и их соотношения в соответствии с потребностями жеребых кобыл.

Трудность оценки фармакодинамики/фармакокинетики лекарственных препаратов связана с экстраполированием их на организм лошади. Общепринятыми моделями для тестирования тератогенной и эмбриотоксической активности лекарственных препаратов являются лабораторные животные, имеющие другой тип плаценты (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л, 1990). В этом смысле, в ветеринарной науке остается ещё ряд важных нерешенных вопросов.

1.6 Профилактика и коррекция плацентарной недостаточности на поздних сроках у кобыл

В литературе последних лет представлено небольшое количество публикаций, посвященных проблеме плацентарной недостаточности у кобыл. В то время как плацентарная недостаточность существенно лимитирует репродуктивные возможности конематок (Hong C.B., Donachue J.M., Giles D.C.

1993). В основе патогенеза плацентарной недостаточности лежит нарушение физиологического взаимодействия между материнским, плацентарным и плодовым компонентами фетоплацентарного комплекса (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986). Вследствие принципиального влияния плацентарной недостаточности на постнатальное развитие жеребенка, является актуальным разработка современного комплексного подхода к коррекции структурных и метаболических нарушений в плаценте на поздних сроках жеребости (Данилевская Н.В., 2004).

Лечебно-профилактические мероприятия, направленные на борьбу с развитием плацентарной недостаточности – сложная задача, требующая усилий от ветеринарного врача и обслуживающего персонала коневодческих организаций. Тактика врача должна заключаться в адекватной терапии, направленной на удовлетворение потребностей конкретного пациента.

Лечение должно начинаться с устранения или снижения отрицательного воздействия этиопатической причины.

Следует помнить о пользе лечебно-оздоровительного режима. Он заключается в устранении эмоционального напряжения, снижения воздействия стрессовых факторов (неблагоприятные зоогигиенические условия, тренинг жеребой кобылы, грубое обращение обслуживающего персонала) (Филиппов О.С., 2009).

Клинические исследования показывают неоспоримую пользу диетотерапии. Есть все основания полагать, что пищевые ограничения коррелируют с нарушениями развития плода (Аликаев В.А., 1970; Баженова Н.Б., 1995; Милованова А.П., 1999; Филиппов О.С., 2009).

Лечебное питание должно быть сбалансированным, легкоусвояемым, с достаточным количеством витаминов и свободной энергии. Однако нельзя резко менять рацион беременным животным, что может ухудшить течение заболеваний (Филиппов О.С., 2009; Калашников В.В., 2011).

Принципы медикаментозной терапии хорошо освещены в отечественной и зарубежной литературе. Однако, учитывая полиэтиологическую природу

плацентарной недостаточности, определенного стандарта терапии не существует (Филиппов О.С., 2009).

Фармакотерапия должна носить комплексный характер и может иметь несколько направлений (улучшение маточно-плацентарного кровотока, интенсификация газообмена, коррекция реологических и коагуляционных свойств крови, устранение гиповолемии и гипопротеинемии, нормализация сосудистого тонуса и сократительной активности матки, усиление антиоксидантной защиты, оптимизация метаболических и обменных процессов). Одним из условий терапии должно быть назначение не более 4-х препаратов (Милованова А.П., 1999; Филиппов О.С., 2009,).

Современные авторы советуют перед выбором терапии определить вектор патогенетического механизма (Филиппов О.С., 2009). Однако для назначения сильнодействующих веществ должны быть веские диагностические доказательства конкретных патологий развития плаценты. Учитывая объективные трудности использования доплерометрии, а в некоторых хозяйствах и ультразвукового исследования состояния плаценты и плода, следует ограничиться назначением лекарственных препаратов с широким спектром действия и малой вероятностью побочных эффектов (Долгов Г. В., 2004; Погорелова А.Б., 2006; Шефер К., 2010, Володин Н.Н., 2011).

В настоящее время исследователи рекомендуют для коррекции метаболических нарушений назначение лекарственных средств, содержащих биологически активные вещества (Баженова Н.Б., 1995; Угадчиков С.Т., 1996; Деева А.В., Зайцева М.Л., Балукин И.Н., Васильев И.К., 2003; Данилевская Н.В., 2004; Карпенко Л.Ю., Андреева А.Б., Бахта А.А., 2008; Смоленская-Суворова О.О., 2009; Филиппов О.С., 2009; Племяшов К.В., 2010; Володин Н.Н., 2011; Калашников В.В., 2011).

Отечественные ученые используют в профилактических и лечебных целях такие комплексные препараты, как «Фоспренил», «Катозал», «Лигфол», «Дюфалайт», «Гамавит», «Достим». Препараты доказывают свою терапевтическую эффективность в ветеринарной практике.

Некоторые ученые обращают внимание на такие недостатки большинства лекарственных препаратов, как отсутствие широких клинических испытаний именно на беременных лошадях, что препятствует рекомендации препаратов как проверено безопасных для организма матери и плода (Данилевская Н.В. 2004).

Препараты, корригирующие обменные нарушения, применяются как в целях профилактики развития плацентарной недостаточности у беременных группы риска, так и для их лечения. Они включаются в метаболизм плаценты, улучшая окислительно-восстановительные процессы, транспорт кислорода, и стимулируют метаболические реакции цикла Кребса (Филиппов О.С., 2009).

Наиболее часто с этой целью используют лекарственные поливитаминные препараты (Филиппов О.С., 2009).

Следует также помнить о возможности развития железодефицитной анемии беременных и назначать в комплексной терапии препараты, содержащие железо (Филиппов О.С., 2009; Андреева А.Б., 2012).

Если говорить, что терапия плацентарной недостаточности направлена на предотвращения аборта и улучшение питательной функции плаценты, следует включить в терапию препараты, улучшающие работу желудочно-кишечного тракта лошади. Распространенный среди лошадей симптомокомплекс колик может быть фатальным для плода на поздних сроках беременности. Кроме того, учитывая кишечную природу плазматических клеток молочной железы, улучшение иммунной функции желудочно-кишечного тракта, может привести к улучшению качественного состава молозива. Назначение оральных растворов пробиотиков способствует улучшению пищеварительной функции кишечника, является профилактикой дисбактериозов матери и новорожденных жеребят, снижает возможность развития патогенной микрофлоры кишечника. Широкими исследованиями доказана безвредность как лекарственной формы так и активных субстанций оральных пробиотиков для организма беременных животных в последнем триместре (Glade, M., 1991).

В литературе есть сведения об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении плацентарной недостаточности у кобыл в последнем триместре. Однако эти сведения разрозненные. Кроме того, учитывая видоспецифические особенности физиологии беременности лошадей, нельзя экстраполировать современные данные из гуманной медицины и из экспериментов на лабораторных животных, хотя эта информация и может послужить предметом ветеринарной дискуссии.

Подводя итог изложенному материалу, можно сказать, что приведенные в доступной литературе данные о механизмах возникновения, методах диагностики, способах лечения и прогнозирования развития плацентарной недостаточности не могут претендовать на завершенность.

Есть все основания полагать, что дальнейший поиск безопасных методов диагностики и экологически безопасных методов коррекции плацентарной недостаточности приведут к открытию новых, оригинальных подходов к лечебно-профилактической работе ветеринарных врачей.

В связи с этим цель настоящей диссертационной работы является выяснение клинико-морфологических особенностей проявления плацентарной недостаточности у кобыл на поздних сроках беременности и совершенствование методов диагностики и коррекции данной патологии.

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследования

Работа выполнена в период с 2012 по 2015 гг. на кафедре акушерства и оперативной хирургии ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ». Экспериментальная часть работы проводилась в хозяйствах ОАО «Агроплемконезавод Переvozский» (Нижегородская область) и ЗАО «Старожиловский конный завод» (Рязанская область). Биохимические, морфологические и гормональные исследования крови проводили на кафедре биологической и органической химии ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ». Биохимические и иммунологические исследования молозива, а также гистологические исследования плаценты и пуповины проводились на базе ЗАО «Институт экспериментальной фармакологии» (Санкт-Петербург). Морфологические и морфометрические показатели плаценты исследованы и обсуждены в лаборатории иммунологии репродукции Королевского Ветеринарного Колледжа (Лондон, Великобритания).

Объектом исследования являлись молодые (до 8-ми лет) жеребившиеся лошади отечественных породы (советский тяжеловоз, русская рысистая, русская верховая).

ОАО «Агроплемконезавод Переvozский» - хозяйство, главной отраслью которого является племенное коневодство. На конезаводе выращивают лошадей русской рыистой породы и породы советский тяжеловоз.

ЗАО «Старожиловский конный завод» - хозяйство, занимающееся племенным коневодством и развивающее отечественную породу верховых лошадей – русская верховая.

Согласно программе исследования, в хозяйствах оценивались основные производственные показатели животноводства, режим содержания и эксплуатации животных, рацион кормления и качество ветеринарно-санитарного обслуживания кобыл и молодняка.

Предметом исследований были морфологические, биохимические и гормональные показатели крови жеребых кобыл, иммунологические, биохимические показатели молозива, морфологические показатели плодной части плаценты и пуповины.

Методы гематологических исследований. Пробы крови брали из яремной вены утром до кормления в вакуумные пробирки Vacuette™ (Австрия). Место инъекции обрабатывали медицинским спиртом.

Концентрацию общего белка, глюкозы, мочевины, холестерина, билирубина, гемоглобина и железа в сыворотке крови определяли колориметрическим методом с использованием промышленных наборов «Абрис+» (Россия), концентрацию креатинина, цианкобаламина в сыворотке крови определяли фотоколориметрическим методом с пикриновой кислотой с использованием промышленных наборов «ЭкоСервис» (Россия). Морфологические исследования крови проводили на автоматической системе Vision Нема™ (Австрия).

Концентрацию эстрадиола E2, прогестерона, кортизола оценивали на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect i1000™ (США); и щелочной фосфатазы на биохимическом анализаторе Olympus™ AU 400 (США). Данные показатели (эстрадиол E2, прогестерон, кортизол, щелочная фосфатаза) являются показателями метаболической активности плаценты. Они расценивались как маркеры плацентарной функции.

Методы изучения состава молозива. Пробы молозива собирали в течение первых 2-х часов после выжеребки в разные стерильные пробирки Jet Biofit™-50 мл (США) отдельно для биохимического и иммунологического анализа. Предварительно проводился туалет вымени чистой теплой водой.

Показатели молозива определяли на биохимическом анализаторе «А-25» (Испания) с использованием реагентов фирмы BioSystems™ (Испания). Концентрацию иммуноглобулинов определяли турбидиметрическим методом цинк сульфата.

Общий белок определялся биуретовым методом. Принцип метода: белок пробы реагирует с ионами меди (II) в щелочной среде с образованием цветного комплекса, который может быть измерен спектрофотометрически при 540 (500-550) нм. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации белка в пробе. Предел обнаружения - 1,6 г/л; предел линейности - 150 г/л. Альбумин – метод с использованием бромкрезолового зеленого реактива. Принцип метода: альбумин (А) сыворотки избирательно взаимодействует с бромкрезоловым зеленым в слабо-кислой среде в присутствии детергента. Оптическая плотность, образовавшегося желто-зеленого комплекса, прямо пропорционально концентрации альбумина в пробе. Измеряется при 570...640 нм. Предел обнаружения - 1,1 г/л; предел линейности - 70 г/л. Глобулин (G) вычислялся расчетным методом. Количество глобулинов в сыворотке молозива равно разнице между количеством общего белка (TP) и альбумина ($G = TP - A$, г/л). Отношение A/G рассчитывается путем деления концентрации альбумина к концентрации глобулинов сыворотки молозива.

Исследование концентрации иммуноглобулинов проводилось турбидиметрическим методом с помощью реагента цинк сульфата: 250 мг $ZnSO_4$ добавляют к 1 л кипящей дистиллированной воды и оставляют на воздухе на ночь. К 100 мкл исследуемого образца добавляют 6 мл $ZnSO_4$. Пробирки перемешивают 5 - 6 раз. Далее 200 мкл переносят в планшет и измеряют оптическую плотность на длине волны 550 нм. Расчет иммуноглобулинов производили по калибровочной кривой. Калибровку строили по 7 точкам.

Методы изучения морфологии плаценты и пуповины. Образцы тканей плодной части плаценты и пуповины брали непосредственно после выжеребки или ятрогенного аборта на 9 - 11 месяц жеребости, фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах и заливали в парафин через

хлороформ. Вырезали кусочки тканей через всю толщину плаценты у места прикрепления пуповины и рога-плодовместилища. Захватывали либо участки здоровой поверхности плаценты, либо нормальный участок с прилегающим патологическим очагом, при его наличии. Толщина серийных парафиновых срезов составляла 5...7 мкм.

Для микроскопического исследования срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, по Ван-Гизону и Суданом-III.

Гистологическая техника осуществлялась с учетом рекомендаций М.Д. Меркулова (1961), А.И. Кононски (1976), Н.А. Юриной (1995) и А.Г. Сапожниковой (2000).

Морфологическое исследование препаратов проводили при помощи светооптического микроскопа Carl Zeiss™ (Германия), при увеличении микроскопа 100, 200, 400. Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры Axio Scope™ A1 (увеличение 100, 200) (Германия). Учет наличия компенсаторно-приспособительной реакции вели по следующим компонентам плаценты: ворсины хориона, строма ворсин, сосудам, синцитиальный эпителий, трофобластические элементы, инфаркты, участки некроза.

Морфометрические исследования проводили с учетом методики Г.Г. Автандилова (1990). Степень ангиогенеза определялась как удельная площадь просвета сосудов на определенной площади ткани (в поле зрения микроскопа). Определялись так называемые горячие точки, то есть участки ткани с максимальной васкуляризацией, в которых под увеличением 200х подсчитывался показатель удельной площади просвета сосудов по внутреннему контуру эпителия в процентах (%) по отношению к стромальной ткани. Для этого просматривали срезы при помощи вмонтированной в окуляр морфометрической сетки. Было изучено 40 полей зрения (увеличение 200) для каждой плаценты. Фотографии гистологических препаратов обрабатывались с использованием программы «ВидеоТест-Морфология 5.2™» (Россия).

Производили макрооценку состояния последа и его взвешивание. Взвешивание жеребят в течение первого дня после рождения на платформенных весах Shinko Denshi™ (Япония).

На первом этапе определяли эффективность комплексной диагностики плацентарной недостаточности на 30 молодых (младше 8-ми лет) жеребившихся кобылах русской верховой породы. Кобылы были отобраны слепым методом, в диагностический комплекс входило определение маркеров плацентарной функции в крови на 270, 300 и 330 день жеребости, биохимический и морфологический анализ крови, а также определение состава молозива и морфологической структуры последа в качестве ретроспективной диагностики.

На втором этапе было сформировано 4 равные группы животных:

- 15 кобыл (по 5 голов каждой породы) на 270 – 300 день жеребости, в возрасте 5 - 8 лет, у которых уже было 2 беременности, закончившихся благополучно, жеребята физически полноценные – подопытная группа. Животным применялся комплексный лекарственный препарат «Гемобаланс» согласно инструкции: 1 мл на 45 кг массы тела внутримышечно через 48 часов трехкратно. А также назначался лекарственный препарат БФ-15 дважды в день с кормом (овсом) в течение 10 суток по 40 мл в день (20 мл на один прием).

- 15 кобыл (по 5 голов каждой породы) на 270 – 300 день жеребости, в возрасте 5 - 8 лет, у которых уже было 2 беременности, закончившихся благополучно, жеребята физически полноценные – группа сравнения №1. Животным применялся комплексный лекарственный препарат «Гемобаланс» согласно инструкции: 1 мл на 45 кг массы тела внутримышечно через 48 часов трехкратно.

- 15 кобыл (по 5 голов каждой породы) на 270 – 300 день жеребости, в возрасте 5 - 8 лет, у которых уже было 2 беременности, закончившихся благополучно, жеребята физически полноценные – группа сравнения №2. Животным применялся лекарственный препарат БФ-15 дважды в день с кормом (овсом) в течение 10 суток по 40 мл в день (20 мл на один прием).

- 15 кобыл, подобранных по принципу аналогов – контрольная группа.

У кобыл всех групп брали образцы крови из яремной вены до начала терапии и через 2 недели после последней инъекции «Гемобаланса». Исследовали молозиво при первом кормлении, проводили исследование последа.

Кобылы были допущены до эксперимента после определения их клинического здоровья и с письменного подтверждения главного ветеринарного врача хозяйства об отсутствии случаев возникновения в хозяйстве инфекционных заболеваний в течение последних 3 лет.

СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Первый этап исследований: диагностика плацентарной недостаточности

ДО ВЫЖЕРЕБКИ

Клиническая оценка здоровья животных ($n = 30$),
Взятие проб крови (270, 300, 330 дни жеребости)

ПОСЛЕ ВЫЖЕРЕБКИ:

взятие проб молозива, тканей плодной части плаценты и пуповины

Оценка диагностической значимости метода

Второй этап исследований:
клинические исследования плацентарной недостаточности

Взятие крови № 1
(до применения лекарственных средств, 270 – 300 день)

Подопытная группа (n = 15) Гемобаланс + БФ-15	Группа сравнения №1 (n = 15) Гемобаланс	Группа сравнения №2 (n = 15) БФ-15	Контрольная группа (n = 15)
--	---	--	--------------------------------

Взятие крови №2

ПОСЛЕ ВЫЖЕРЕБКИ:
взятие проб молозива, тканей плодной части плаценты

Анализ жизнеспособности жеребят

2.1.1 Метод комплексной диагностики плацентарной недостаточности

Отобранные животные (30 кобыл русской верховой породы) были подвергнуты клинико-лабораторному исследованию с целью диагностики плацентарной недостаточности. Методологический подход заключался в комплексной оценке гематологических показателей, биохимического состава молозива и морфологических характеристик последа.

Полученные данные сравнивались с референтными значениями, доступными в литературных источниках, для подтверждения патологических изменений метаболизма.

Нормы биохимических и морфологических показателей крови, на которые ссылались в исследовании, представлены в таблице 1:

Таблица 1 - Клинические и морфологические показатели крови лошадей

Показатель	Норма	Автор
1	2	3
Глюкоза, ммоль/л	2,75 – 5,5	Карпенко Л. Ю., 2006
Общий белок, г/л	55 - 78	Карпенко Л. Ю., 2006
Креатинин, мкмоль/л	80 - 180	Карпенко Л. Ю., 2006
Мочевина, ммоль/л	1,6 – 6,66	Карпенко Л. Ю., 2006
Билирубин общ, мкмоль/л	8,55 – 47,89	Карпенко Л. Ю., 2006
Билирубин прям, мкмоль/л	5,1 – 8,55	Карпенко Л. Ю., 2006
Сывороточное Железо, мкмоль/л	19,7 – 23,3	Карпенко Л. Ю., 2006
Холестерин, ммоль/л	1,8 – 3,7	Blanchard T.L., 1998
Цианкобаламин	-	В доступных литературных источниках не найдено

1	2	3
Эритроциты, млн/мкл	6 - 9	Воронин Е. С., 2006
Гемоглобин, г/л	80 - 140	Воронин Е. С., 2006
СОЭ, мм/ч	40 - 70	Воронин Е. С., 2006
Гематокрит, л/л	0,35 – 0,45	Воронин Е. С., 2006
Лейкоциты, тыс/мкл	7 - 12	Воронин Е. С., 2006
Лимфоциты, тыс/мкл	25 - 44	Воронин Е. С., 2006
МСНС (ср. Нг в эр)	228 - 311	Воронин Е. С., 2006
Концентрация прогестерона (нг/мл) на 270 – 300 сутки жеребости	5.0 – 12.0	Hoffman A.G. , 1995
Концентрация связанного эстрадиола (нг/мл) на 270 – 300 сутки жеребости	90.0 – 200.0	Hoffman A.G. , 1995

С целью ранней диагностики плацентарной недостаточности использовалось определение маркеров плацентарной функции в динамике: исследовали концентрации прогестерона, эстрадиола E2, кортизола – гормонов фетоплацентарного комплекса. Также установлена концентрация щелочной фосфатазы – метаболита плаценты. Референтные значения маркеров плацентарной функции приведены в таблице 2:

Таблица 2 - Референтные значения маркеров плацентарной функции у кобыл

Маркер	Значение			Автор
	270 день	300 день	330 день	
Прогестерон, нг/мл	2-5	2 – 5	5-10	Parely С.А., 2005
Эстрадиол E2, нг/мл	220-330	200 - 300	100-150	Parely С.А., 2005
Кортизол, нмоль/мл	146-150	120-130	130-140	Fazio E, 2009
Щелочная фосфатаза, Ед/л	300-350	280-330	250-330	Parely С.А., 2005

В качестве ретроспективной диагностики плацентарной недостаточности исследовали состав молозива и морфологическую структуру плодной части плаценты и пуповины.

При исследовании состава молозива было принято анализировать белковые фракции, в том числе иммуноглобулины. Концентрация общего белка и иммуноглобулинов в молозиве напрямую зависит от белкового обмена в организме кобылы и способна отражать функциональное благополучие плацентарного комплекса.

При оценке качества молозива использовались общепринятые нормы содержания питательных веществ и иммуноглобулинов в молозиве, представленные в таблице 3:

Таблица 3 - Состав молозива кобыл первых часов лактации

Показатель	Норма	Автор
Общий белок, г/ 100 г	16,41 ± 3,1	Ссапо J., 2009
Альбумины	-	В доступных литературных источниках не найдено
Глобулины	-	В доступных литературных источниках не найдено
Иммуноглобулины G1	11,9 ± 1,3	Карпенко Л.Ю., 2006
Иммуноглобулины G2	13,93 ± 0,9	Карпенко Л.Ю., 2006
Иммуноглобулины А	3,51 ± 0,9	Карпенко Л.Ю., 2006
Иммуноглобулины М	2,66 ± 0,5	Карпенко Л.Ю., 2006

Исследование морфологической структуры последа напрямую отражает внутриутробные условия, в которых развивался плод. Исследование проводили в два этапа. На первом этапе проводили макрооценку последа, определяя нарушение целостности, видимые изменения кровеносного русла, а так же производили взвешивание последа. Нормальный вес свежей плодной части плаценты с культей пуповины не более 10 см представляет собой 10 – 11% от

массы новорожденного жеребенка и составляет 4,8 – 5,5 кг (Knottenbelt D.C., 2003).

Осмотр последа производили в течение первых 24 часов после выжеребки, так как в дальнейшем поверхность подвергается высушиванию, изменяется цвет, что сильно осложняет диагностику.

Послед помещали на чистую ровную поверхность в форме буквы «F». Таким образом, часть плаценты, прилегающая к шейке матки, оказывалась внизу, а «рога» буквы соответствовали участку плаценты, прилегающей к рогам матки.

Производили осмотр с двух сторон – аллантаоиса и хориона, выворачивая плаценту через разрыв, соответствующий шейке матки. Поверхность аллантаоиса должна быть светлая, блестящая, без наложений и разрывов. Поверхность хориона должна быть темно-красной, блестящей, равномерно покрытой ворсинками.

Важным диагностическим критерием благополучия плода является отсутствие безворсинчатых участков. В норме, безворсинчатые участки допускаются только в месте прикрепления к розетке шейки матки, в месте, соприкасающимся с яйцепроводами, в местах бывших эндометриальных чаш и в складках аллантаохориона (Knottenbelt D.C., 2003).

Второй этап проводился в условиях лаборатории. Он состоял из гистологического обследования тканей плодной части плаценты. На этом этапе определяли наличие изменений воспалительного характера, дистрофий, степень зрелости плацентарной ткани, осуществляли морфометрический анализ тканей хориона.

Регистрация структуры тканей, свойственной незрелой плаценте рассматривалась как диагностический признак плацентарной недостаточности и преждевременных родов. Регистрация признаков старения плаценты или компенаторно-приспособительных реакций рассматривалась как признак нарушения внутриутробного развития с нарушением метаболизма плаценты.

Регистрация воспалительного процесса в тканях плаценты рассматривалась как признак плацентита.

Учет вели по следующим компонентам плаценты: ворсины хориона, строма ворсин, сосудам, синцитиальный эпителий, трофобластические элементы, инфаркты, участки некроза.

За показатель достоверности комплексной диагностики осложнений жеребости брали факт рождения здорового жеребенка или жеребенка со сниженной жизнеспособностью (вес ниже 45 кг), т.к. осложнения жеребости приводят к снижению качества приплода.

Проводился анализ заболеваемости и смертности жеребят первого месяца жизни. Заболеваемость рассчитывалась как отношение числа всех случаев заболеваний за учетный период к общему числу жеребят. Смертность рассчитывалась как отношение числа погибших жеребят за учетный период к общему числу жеребят.

Данные показатели сопоставлялись с результатами клинического обследования кобыл. Оценивались такие показатели диагностической значимости, как точность диагностики (Acc), прогнозирование количества положительных исследований (Pd+), прогнозирование количества отрицательных исследований (Pd-). Методика подсчета приведена в разделе 2.1.4.

2.1.2 Объем проведенных исследований

- 1) Биохимическое исследование сыворотки крови – 150 проб
- 2) Морфологическое исследование сыворотки крови – 150 проб
- 3) Исследование маркеров плацентарной функции в сыворотке крови – 84 проб
- 4) Иммунологическое исследование проб молозива – 89 проб

- 5) Биохимическое исследование проб молозива – 89 проб
- 6) Макроскопическая оценка плаценты – 90
- 7) Микроскопическая оценка тканей плодной части плаценты – 120 стекол, окрашенных гематоксилин-эозином
- 8) Микроскопическая оценка тканей плодной части плаценты – 60 стекол, окрашенных ШИК-реакцией
- 9) Микроскопическая оценка тканей плодной части плаценты – 60 стекол, окрашенных по Ван-Гизону
- 10) Микроскопическая оценка тканей плодной части плаценты – 60 стекол, окрашенных Суданом-III
- 11) Микроскопическая оценка тканей пуповины – 30 стекол, окрашенных гематоксилин-эозином
- 12) Контрольные взвешивания новорожденных жеребят – 90

2.1.3 Обоснование выбора применяемых лекарственных средств

Гемобаланс (Haemobalans) – лекарственное средство в форме раствора для инъекций, предназначенное для профилактики и лечения нарушений обмена веществ у животных. Гемобаланс содержит в качестве действующих веществ:

- L-лизин гидрохлорид – 20 мг/мл,
- DL-метионин - 20 мг/мл,
- глицин - 20 мг/мл,
- железа аммония цитрат - 15мг/мл,
- кобальта сульфат - 240 мкг/мл,
- меди сульфат - 70 мкг/мл,
- рибофлавин (витамин В₂) - 10мг/мл,

- холина битартрат (витамин В₄) - 10 мг/мл,
- пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) - 10 мг/мл,
- инозитол (витамин В₈) - 10 мг/мл,
- цианкобаламин (витамин В₁₂) – 150 мкг/мл,
- никотинамид - 100 мг/мл,
- D-пантенол - 15 мг/мл,
- биотин - 10 мкг/мл,

а также вспомогательные компоненты: консервант - бензиловый спирт, натрия гидроксид, стабилизатор натрия глюконат и воду для инъекций.

По внешнему виду представляет собой прозрачный раствор янтарного цвета. Фармакологические свойства лекарственного средства «Гемобаланс» обусловлены наличием в его составе комплекса аминокислот, витаминов и микроэлементов, регулирующих обменные процессы в организме (белковый, витаминный и минеральный).

Согласно инструкции, «Гемобаланс» применяют для профилактики и лечения гиповитаминозов и микроэлементозов; анемий различной этиологии. При применении «Гемобаланса» в соответствии с инструкцией осложнений и побочных явлений не возникает. Противопоказаний не выявлено. Нежелательно смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами. Не следует применять «Гемобаланс» в сочетании с другими препаратами, содержащими железо.

«БФ-15» (*Bifidobacterium bifidum*, BF-15) – пробиотическое средство в форме раствора для ветеринарного применения, предназначенное для поддержания и восстановления микрофлоры желудочно-кишечного тракта. «БФ-15» содержит живую биокультуру бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum* в количестве не менее 15 млн в 1 мл, органические кислоты, микро- и макроэлементы, витамины, которые участвуют в метаболических процессах *B. bifidum*. По внешнему виду биокомплекс «БФ-15» представляет собой желеобразную жидкость светлорычного цвета с прозрачным верхним слоем и допустимым хлопьевидным осадком.

«БФ-15» подавляет активность патогенной микрофлоры и утилизирует её токсины, восстанавливает микробиоценоз, пристеночное пищеварение и перистальтику кишечника, стимулирует синтез иммуноглобулина, создает защитную биопленку на слизистой кишечника и активирует клеточную защиту. Оказывает протективное действие на поврежденные клетки слизистой оболочки. Способствует лучшему усвоению из корма кальция, железа, витамина D и обеспечивает местный синтез витаминов группы B. Препарат хорошо растворяется в воде и удобен для скармливания лошадям.

При применении «БФ-15» в соответствии с инструкцией осложнений и побочных явлений не возникает. Противопоказаний не выявлено.

В данном исследовании комплексный лекарственный препарат «Гемобаланс» использовался в качестве адаптогенного средства для корректировки возможных изменений обмена веществ у жеребых кобыл в последнем триместре.

Валидацию метода превентивного применения лекарственного средства проводили методом сравнения биохимических и морфологических показателей сыворотки крови кобыл (подопытная группа, n = 15; группа сравнения 1, n = 15; группа сравнения 2, n = 15; контрольная группа, n = 15). Также исследовали ангиогенное действие лекарственного средства посредством анализа морфологической структуры плодной части плаценты.

Морфометрическое исследование проводили по методике Г.Г. Автандинова (1990). Валидацию проводили методом сравнения структуры плаценты от кобыл, получавших препарат «Гемобаланс» (группа сравнения 1, 15 плацент по 40 полей зрения) и не получавших (контрольная группа, 15 плацент по 40 полей зрения). Плаценты из подопытной группы и группы сравнения 2 не участвовали в этой части эксперимента. Это объясняется недостоверностью данных в этих группах, т.к. применяемый препарат «БФ-15» не является этиотропным лекарственным средством для коррекции плацентарной недостаточности и не может повлиять на структуру плаценты.

Пробиотический препарат «БФ-15» применялся с целью нормализации

микрофлоры желудочно-кишечного тракта кобыл и улучшения иммунологической функции лимфоидных образований слизистой оболочки тонкого кишечника.

Валидация метода проводилась путем сравнения состава белковых фракций молозива от кобыл, получавших препарат «БФ-15» и не получавших (подопытная группа, $n = 15$; группа сравнения 1, $n = 15$; группа сравнения 2, $n = 15$; контрольная группа, $n = 15$).

Время ведения препаратов выбрано с учетом стадии развития плода. На 270 – 300 день жеребости происходит рост концентрации лактотропных гормонов (пролактин, хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген). Поддержка метаболизма в период закладывания будущей молочной продуктивности кобылы необходима для предотвращения возможных неблагоприятных исходов беременности.

2.1.4 Определение степени достоверности клинико-лабораторных показателей

Статистический анализ данных проводился по методикам, описанным С.Н. Лапач (2001) и А.Н. Герасимовым (2007). Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel™ (США).

Для всех полученных в ходе исследования данных была применена описательная статистика: данные проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка.

В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m).

Межгрупповые различия анализировались параметрическим методом t-критерий Стьюдента для независимых переменных. Различия были определены при 0,05 и 0,01 уровне значимости. Для оценки значимости категориальных данных использовался метод хи-квадрата.

2.1.4.1 Статистический анализ данных первого этапа исследований

Данные, полученные в ходе однократного исследования крови, были проверены на соответствие закону нормального распределения, была посчитана стандартная ошибка среднего.

Данные, полученные в ходе исследований маркеров плацентарной функции, были проверены на соответствие закону нормального распределения, оценены отдельно для матерей нормотрофиков и гипотрофиков, была посчитана стандартная ошибка среднего для этих двух групп. Достоверность межгрупповых изменений была оценена по отношению к группе нормотрофиков с использованием t-критерия Стьюдента.

Данные, полученные в ходе исследований молозива, были проверены на соответствие закону нормального распределения, оценены отдельно для матерей нормотрофиков и гипотрофиков, была посчитана стандартная ошибка среднего для этих двух групп. Достоверность межгрупповых изменений была оценена по отношению к группе нормотрофиков с использованием t-критерия Стьюдента.

Оценка микрофотографий плацент и пуповин кобыл производилась отдельно для матерей нормотрофиков и гипотрофиков. Также учитывался срок беременности. Оценка категориальных данных производилась по следующим точкам: ворсины хориона, строма ворсин, сосуды, синцитиальный эпителий, трофобластические элементы, инфаркты, участки некроза. Для каждого

животного было оценено два среза исследуемых тканей каждого типа окрашивания, 40 полей зрения для каждого типа окрашивания.

Оценивали точность диагностики (Acc - формула 1), прогнозирование количества положительных исследований (Pd+ - формула 2), прогнозирование количества отрицательных исследований (Pd- - формула 3):

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{количество правильных прогнозов}}{\text{общее количество прогнозов (30)}}, \quad (1)$$

$$\text{Pd+} = \frac{\text{количество неблагоприятных прогнозов}}{\text{общее число кобыл из группы риска}}, \quad (2)$$

$$\text{Pd-} = \frac{\text{количество благоприятных прогнозов}}{\text{общее количество кобыл с хорошим акушерским анамнезом}} \quad (3)$$

За положительный результат диагностики принималось наличие структурных изменений плаценты у матерей жеребят-гипотрофиков; за отрицательный результат диагностики принималось отсутствие структурных изменений в строении плаценты у матерей жеребят-нормотрофиков. Ложноположительный результат – нарушение структуры плаценты у матерей жеребят-нормотрофиков; ложноотрицательный результат – отсутствие изменений плаценты у матерей жеребят-гипотрофиков.

Уровень совпадения диагностики исследовался для каждой группы достоверных результатов.

2.1.4.2 Статистический анализ данных второго этапа исследований

Данные, полученные в ходе исследования крови, были проверены на соответствие закону нормального распределения, была посчитана стандартная ошибка среднего. Результаты первого исследования показывают базовый уровень биохимических и морфологических показателей крови, а также однородность выборки. Результаты второго исследования показывают результаты комплексного лечения. Достоверность межгрупповых различий оценивали для подопытной группы и групп сравнения по отношению к контролю методом t-критерия Стьюдента, а также подопытной группы и каждой группе сравнения. В случае достоверного изменения показателей во всех трех случаях, говорили о достоверном результате исследования.

Данные, полученные в ходе исследования молозива, были проверены на соответствие закону нормального распределения, была посчитана стандартная ошибка среднего. Достоверность межгрупповых различий оценивали для подопытной группы и групп сравнения по отношению к контролю методом t-критерия Стьюдента, а также подопытной группы к каждой группе сравнения. В случае достоверного изменения показателей во всех трех случаях, говорили о достоверном результате исследования.

Оценка микрофотографий плацент проводилась отдельно для кобыл подопытной и контрольной группы. Для каждого животного было оценено два среза исследуемых тканей каждого типа окрашивания, 40 полей зрения для каждого типа окрашивания. Для каждой кобылы создавалась база категориальных и числовых данных. Оценка категориальных данных производилась по следующим точкам: ворсины хориона, строма ворсин, сосуды, синцитиальный эпителий, трофобластические элементы, инфаркты, участки некроза. Наличие компенсаторно-приспособительных реакций оценивалось в один (1) бал, отсутствие – ноль (0). Для проверки значимости переменных использовался метод

хи-квадрат. Числовые данные были получены в ходе проведения морфометрии. Критерием эффективности терапии служило число функционирующих хориональных ворсин. Показатель удельной площади просвета сосудов ворсин оценивался отдельно для подопытной и контрольной групп. Данные, полученные в ходе исследований микрофотографий плацент, были проверены на соответствие закону нормального распределения, посчитана стандартная ошибка среднего для двух групп числовых данных. Достоверность межгрупповых изменений была оценена по отношению к группе контроля с использованием t-критерия Стьюдента.

Данные, полученные в ходе исследования заболеваемости и смертности жеребят, были проверены на соответствие закону нормального распределения, была посчитана стандартная ошибка среднего. Процент неонатальной смертности и заболеваемости вычислялся как отношение случаев в первые две недели после рождения, к общему числу рожденных жеребят. Достоверность межгрупповых различий не оценивали из-за недостаточного количества данных в исследовании.

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1 Характеристика хозяйства ОАО «Агроплемконезавод Перевозский»

В хозяйстве ОАО «Агроплемконезавод Перевозский» выращивают лошадей русской рысистой и советской тяжеловозной пород. С 1994 года хозяйство утверждено как элитное племенное. Ежегодно принимает участие во всероссийской выставках «Эквирос» (Москва), «Иппосфера» (Санкт-Петербург), выставляя элитных лошадей. В 2012 г – 2013 г на выставке «Иппосфера» жеребец Эрмитаж, рожденный в ОАО «Агроплемзавод Перевозский», стал лучшим представителем в группе тяжеловозных пород. Структура поголовья хозяйства представленная в таблице 4.

Таблица 4 - Структура поголовья лошадей хозяйства
ОАО «Агроплемконезавод Перевозский»

Показатель	2011	2012	2013
Всего голов	60	51	68
Конематки	30	28	28
Жеребцы	12	12	12
Молодняк в тренинге	18	11	28

Содержатся лошади в денниках. В качестве подстилки используют крупные опилки. Возрастные группы разделены в разные конюшни (всего 3 конюшни). За каждой из них закреплен свой обслуживающий персонал. В хозяйстве работает

ветеринарный врач, в обязанности которого входит лечебная и профилактическая работа, проведение естественных случек, диагностика беременности, оказание акушерской помощи.

Хозяйство ОАО «Агроплеконезавод Перевозский» благополучно по инфекционным заболеваниям. У жеребят отмечались спорадические случаи стафилококковых артритов, бактериальные гастроэнтериты. Другие инфекционные заболевания не регистрировались.

Осеменение естественное – 3 - 4 раза в стадию охоты. Факт беременности регистрируют через 2 месяца после случки ректальным методом.

Выжеребка происходит в индивидуальном деннике, и в дальнейшем жеребенок содержится вместе с матерью. Родильное отделение не предусмотрено.

Распространение акушерско-гинекологической патологии у кобыл и болезней новорожденных изучали на основании ветеринарной отчетности за 2011 – 2013 г. и результатов собственных клинических исследований. При этом оценивался процент оплодотворяемости и выхода молодняка.

Согласно ветеринарной отчетности за 2011 – 2013 г., в хозяйстве ОАО «Агроплеконезавод Перевозский», распространение акушерско-гинекологической патологии у кобыл и болезней новорожденных составляет уровень, выше зоотехнической нормы. В результате чего репродуктивное использование кобыл становится менее эффективным. Результаты ветеринарно-санитарного обследования хозяйства приведены в таблице 5.

Таблица 5 - Основные показатели репродуктивного использования кобыл
ОАО «Агроплеконезавод Перевозский»

Показатель	Год					
	2011		2012		2013	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%
1	2	3	4	5	6	7
Количество голов кобыл в	30		28		28	

хозяйстве старше 3-х лет						
% оплодотворяемости	19	63,3	21	75,0	20	71,42
1	2	3	4	5	6	7
Материнская смертность	1	5,26	0	0	0	0
Неонатальная смертность жеребят	4	21,05	4	19,04	3	15,0
Выход жеребят на начало года	14	46,6	17	60,7	17	60,7

Из данных таблицы следует, что у кобыл старше 3-х лет уровень оплодотворяемости составляет в среднем $69,9 \pm 3,5\%$. Процент неонатальной смертности вычислялся как отношение жеребят, павших в первые две недели после рождения, к общему числу рожденных жеребят. Наблюдается тенденция к снижению данного коэффициента. Случаи материнской смертности в хозяйстве единичные (рисунок 3).

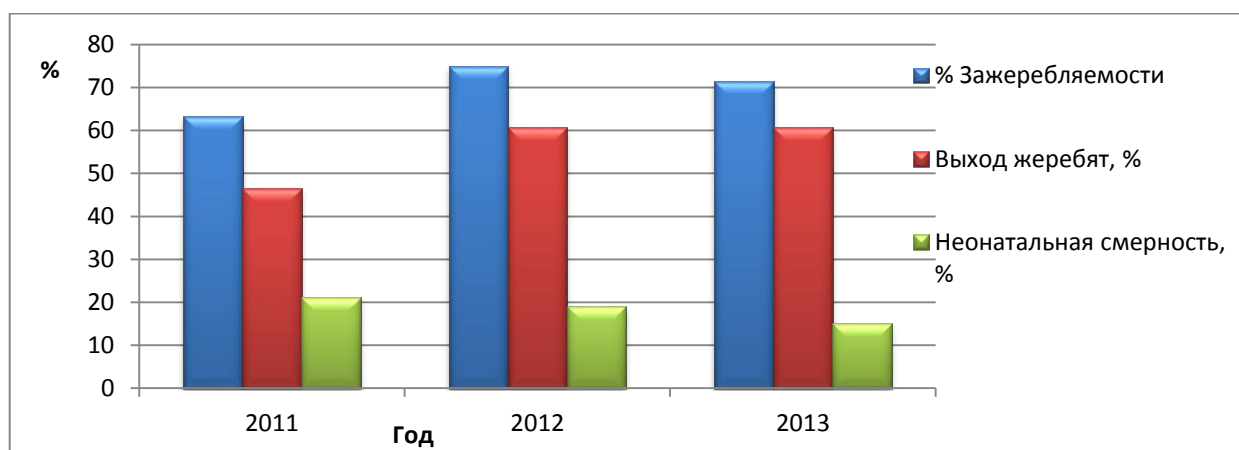


Рисунок 3 - Динамика изменений основных показателей репродуктивного использования кобыл ОАО «Агроплеконезавод Перевозский».

Рацион жеребых кобыл хозяйства ОАО «Агроплеконезавод Перевозский» составляет: зерно овса (6-7 кг), сено (10 кг), морковь зимой (3 кг), зеленая трава летом вволю. В качестве минеральной подкормки используется соль-лизунец. Поение животных осуществляется водопроводной водой из индивидуальных автоматических поилок, а в летнее время – водой из реки Пьяна.

2.2.2 Характеристика хозяйства ЗАО «Старожиловский конный завод»

В ЗАО «Старожиловский конный завод» выращиваются чистокровные лошади русской верховой породы. Хозяйство является местом рождения таких выдающихся спортивных лошадей как Кипр и Амаретто, которые являются многочисленными призерами Кубка Мира по выездке. Хозяйство импортирует русских верховых лошадей в Великобританию, США.

Структура подолья хозяйства представленная в таблице 6.

Таблица 6 - Структура поголовья лошадей хозяйства
ЗАО «Старожиловский конный завод»

Показатель	2011	2012	2013
Всего голов	117	124	127
Конематки	62	65	65
Жеребцы	12	12	12
Молодняк в тренинге	43	47	50

Содержатся лошади в денниках. В качестве подстилки используют крупные опилки. Возрастные группы разделены в разные конюшни (всего 3 конюшни). Работа обслуживающего персонала и ветеринарного врача налажена аналогично, как и в ОАО «Агроплеконезавод Перевозский»

Хозяйство ЗАО «Старожиловский конный завод» также благополучно по инфекционным заболеваниям. У жеребят отмечаются редкие случаи стафилококковых артритов, бактериальные гастроэнтериты. Другие инфекционные заболевания по данным ветеринарной отчетности не регистрировались.

Осеменение естественное – 3 раза в стадию охоты под контролем УЗ-диагностики. Факт беременности регистрируют через 2 – 4 недели после случки по результатам УЗ и ректального исследований.

Выжеребка происходит в денниках, где жеребенок содержится вместе с матерью. Родильное отделение не предусмотрено.

Репродуктивное использование кобыл, распространение акушерско-гинекологической патологии и болезней новорожденных изучали по ветеринарной отчетности за 2011 – 2013 г. и результатам собственных исследований. Оценивался процент оплодотворяемости и выхода молодняка.

Результаты ветеринарно-санитарного обследования хозяйства за 2011 – 2013 г приведены в таблице 7.

Таблица 7 - Основные показатели репродуктивного использования кобыл
ЗАО «Старожиловский конный завод»

Показатель	Год					
	2011		2012		2013	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%
Количество голов кобыл в хозяйстве старше 3-х лет	62		65		65	
% оплодотворяемости	47	75,8	50	76,9	53	81,5
Материнская смертность	0	0	0	0	0	0
Неонатальная смертность жеребят	4	8,5	3	6,0	3	5,6
Выход жеребят на начало года	43	69,3	47	72,3	50	76,9

Из данных таблицы 7 следует, что у кобыл старше 3-х лет уровень оплодотворяемости в ЗАО «Старожиловский конный завод» выше, чем в ОАО «Агроплемконезавод Перевозский» на 9,06 % и составляет в среднем $78,96 \pm 1,5\%$. В данном хозяйстве также наблюдается тенденция к снижению процента неонатальной смертности. Случаи материнской смертности в хозяйстве не зафиксированы, что отражено на рисунке 4.

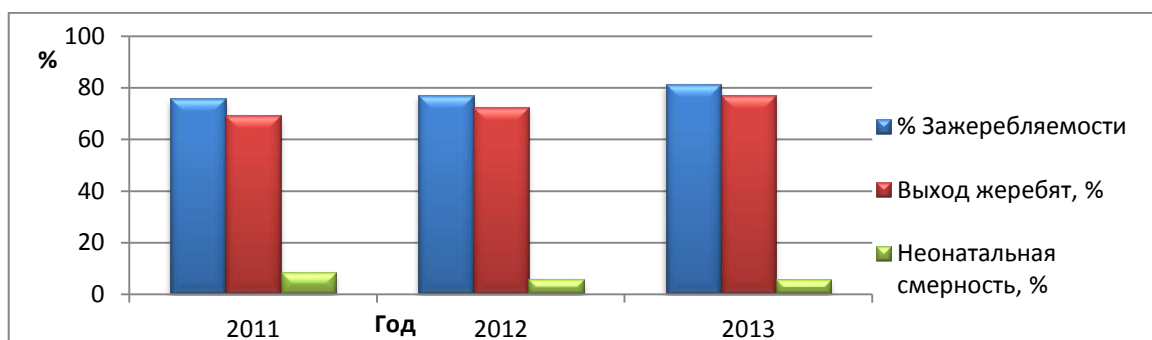


Рисунок 4 - Динамика изменений основных показателей репродуктивного использования кобыл ЗАО «Старожиловский конный завод».

В рамках проведенной ветеринарно-санитарной оценки состояния хозяйства ЗАО «Старожиловский конный завод» произведено исследование питательности кормов и сбалансированности рационов для жеребых кобыл.

Рацион жеребых кобыл составляет: зерно овса (5-6 кг), сено (8 - 9 кг), зеленая трава летом вволю. В качестве подкормки дают соль-лизунец. Поение животных - водопроводной водой из индивидуальных автоматических поилок, во время летнего выпаса – водой из реки Истья.

2.2.3 Результаты комплексной диагностики плацентарной недостаточности

Все кобылы подвергались клиническому осмотру с измерением основных физиологических показателей. Видимые слизистые оболочки не были гиперемированы, не имели наложений и истечений, вымя было безболезненное, аппетит и жажда не изменены.

Результаты гематологических исследований на 270 день жеребости представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты исследования крови на 270 день жеребости

Показатель	Значение, М ± м
Глюкоза, ммоль/л	4,17 ± 0,27
Общий белок, г/л	65,68 ± 18,1
Креатинин, мкмоль/л	123,15 ± 29,5
Мочевина, ммоль/л	5,28 ± 0,9
Билирубин общ, мкмоль/л	27,1 ± 1,9
Билирубин прям, мкмоль/л	6,78 ± 0,5
Сывороточное железо, мкмоль/л	26,13 ± 8,1
Холестерин, ммоль/л	2,41 ± 0,38
Цианокобаламин, пг/мл	3193,40 ± 107
Эритроциты, млн/мкл	8,83 ± 0,44
Гемоглобин, г/л	98,90 ± 6,7
СОЭ, мм/ч	63,00 ± 6,4
Гематокрит, л/л	0,41 ± 0,05
Лейкоциты, тыс/мкл	7,9 ± 0,7
Лимфоциты, тыс/мкл	23,14 ± 1,8
МСНС (ср. Нг в эр)	270,25 ± 13,3

Из данных таблицы 8 следует, что биохимические и морфологические показатели крови жеребых кобыл попадали в референтные значения. Разнородности выборки не обнаружено.

Показатели маркеров плацентарной функции установили отдельно для матерей нормотрофиков и для матерей гипотрофиков. Одна кобыла была исключена из эксперимента после гормонального исследования крови с показателями прогестерона - 10,8 нг/мл, эстрадиола - 734 нг/мл, кортизола - 152,4 нмоль/л и щелочной фосфатазой 710,2 Ед/л. Впоследствии она абортировала на 290 день жеребости.

Результаты гормонального и биохимического исследований сыворотки крови жеребых кобыл, представлены в таблице 9:

Таблица 9 - Показатели маркеров плацентарной функции у кобыл

Показатель	280 день жеребости М ± м		300 день жеребости М ± м		320 день жеребости М ± м	
	Матери нормотрофиков (n = 22)	Матери гипотрофиков (n = 7)	Матери нормотрофиков (n = 22)	Матери гипотрофиков (n = 7)	Матери нормотрофиков (n = 22)	Матери гипотрофиков (n = 7)
ПГ, нг/мл	2,82 ± 1,04	8,23 ± 1,61	3,27 ± 1,23	9,47 ± 0,81	8,87 ± 0,87	5,04 ± 1,32
Э, нг/мл	227,8 ± 31,55	409,84 ± 38,01	178,61 ± 53,6	652,40 ±31,1	125,85 ± 30,46	519,48 ±48,33
К, нмоль /л	147,11 ± 61,54	151,09 ± 22,31	117,69 ± 33,03	118,65 ± 41,36	127,76 ± 55,54	128,59 ± 53,64
ЩФ, Ед/л	338,6 ± 68,7	654,4 ± 52,8	266,7 ± 66,9	661,9 ± 67,5	-	-
ПГ/Э	0,018 ±0,002	0,053 ± 0,001	0,04 ± 0,001	0,02 ± 0,002	0,09 ± 0,002	0,04 ±0,002

где: ПГ – прогестерон, Э – эстрадиол E2, К – кортизол, ЩФ – щелочная фосфатаза, М – среднее значение, м – среднее отклонение, n – число животных.

Из данных таблицы 9 видно, что концентрация прогестерона, эстрадиола E2 и кортизола попадает в референтные значения и изменяется в зависимости от развития плода в норме ($p \leq 0,05$) у матерей жеребят с массой более 45 кг. Концентрация щелочной фосфатазы также согласуется с принятыми нормами ($p \geq 0,05$). Однако показатели концентрации прогестерона ($p \leq 0,05$), эстрадиола E2 ($p \leq 0,05$) и щелочной фосфатазы ($p \geq 0,05$) у кобыл, жеребята которых имели массу тела ниже 45 кг, резко отличаются от референтных значений. На 280 день жеребости: ПГ – выше на 34,4 % ($p \leq 0,05$), Э – выше на 55,6 % ($p \leq 0,05$), ЩФ – выше на 51,7 % ($p \geq 0,05$) у матерей жеребят-гипотрофиков, на 300 день: ПГ – выше на 34,5 % ($p \leq 0,05$), Э – выше на 27,4 % ($p \leq 0,05$), ЩФ – выше на 40,3 % ($p \geq 0,05$); на 320 день: ПГ – ниже на 56,8 % ($p \leq 0,05$), Э – выше на 24,2 % ($p \leq 0,05$). Значение концентрации кортизола не достоверно ($p \geq 0,05$) и не имеет закономерных изменений.

Согласно классификации Филиппова О.С. (2009), в исследовании были выявлены кобылы с нормальным типом реакции и напряжением гормональной функции. Кобылы с напряжением гормональной функции имели приплод с массой ниже 45 кг.

Состав молозива установили отдельно для матерей нормотрофиков и для матерей гипотрофиков. Результаты ретроспективной диагностики осложнений жеребости методом определения состава молозива приведены в таблице 10:

Таблица 10 - Белковый состав молозива первых часов лактации

Показатель	Значение, М ± м	
	Матери нормотрофиков (n = 22)	Матери гипотрофиков (n = 7)
Общий белок, г/л	125,7±8,7**	121,1±6,5**
Глобулин (G), г/л	96,9±4,5**	90,7±5,4**
Альбумины (A), г/л	29,1±1,9**	30,4±2,1**
A/ G	0,3±0,03	0,33±0,03
Ig A , л/л	10,4±2,1*	7,7±1,6*
Ig M, л/л	10,8±2,3**	3,4±2,9**
Ig G1, л/л	19,8±2,1**	6,2±2,8**
Ig G2, л/л	11,1±1,7**	6,7±1,6**
Ig G, л/л	31,7±2,5*	13,1±2,2*

* - $p \leq 0,05$; ** - $p > 0,05$

Из данных таблицы 10 следует, что достоверных различий в содержании общего белка, глобулинов и альбуминов у кобыл двух групп не наблюдается, однако есть тенденция к диспропорции содержания глобулинов и альбуминов в сторону увеличения последних.

Достоверные изменения выявлены в содержании иммуноглобулинов A и G, концентрация которых больше в молозиве матерей жеребят-нормотрофиков на 35,0 % и 41,9 % соответственно ($p \leq 0,05$). Достоверных различий в содержании фракций иммуноглобулинов M, G1 и G2 не выявлено.

Результатами макроскопической оценки последа являлось определение среднего веса, который у всех кобыл попадал в референтные значения и составил $4,9 \pm 0,8$ кг. Видимых нарушений целостности и патологических зон в тканях последа при макрооценке не обнаружили.

Морфологическая структура тканей пуповины у матерей жеребят-нормотрофиков и матерей жеребят-гипотрофиков была одинаковой, без видимых гистологических нарушений (рисунок 5, 6).

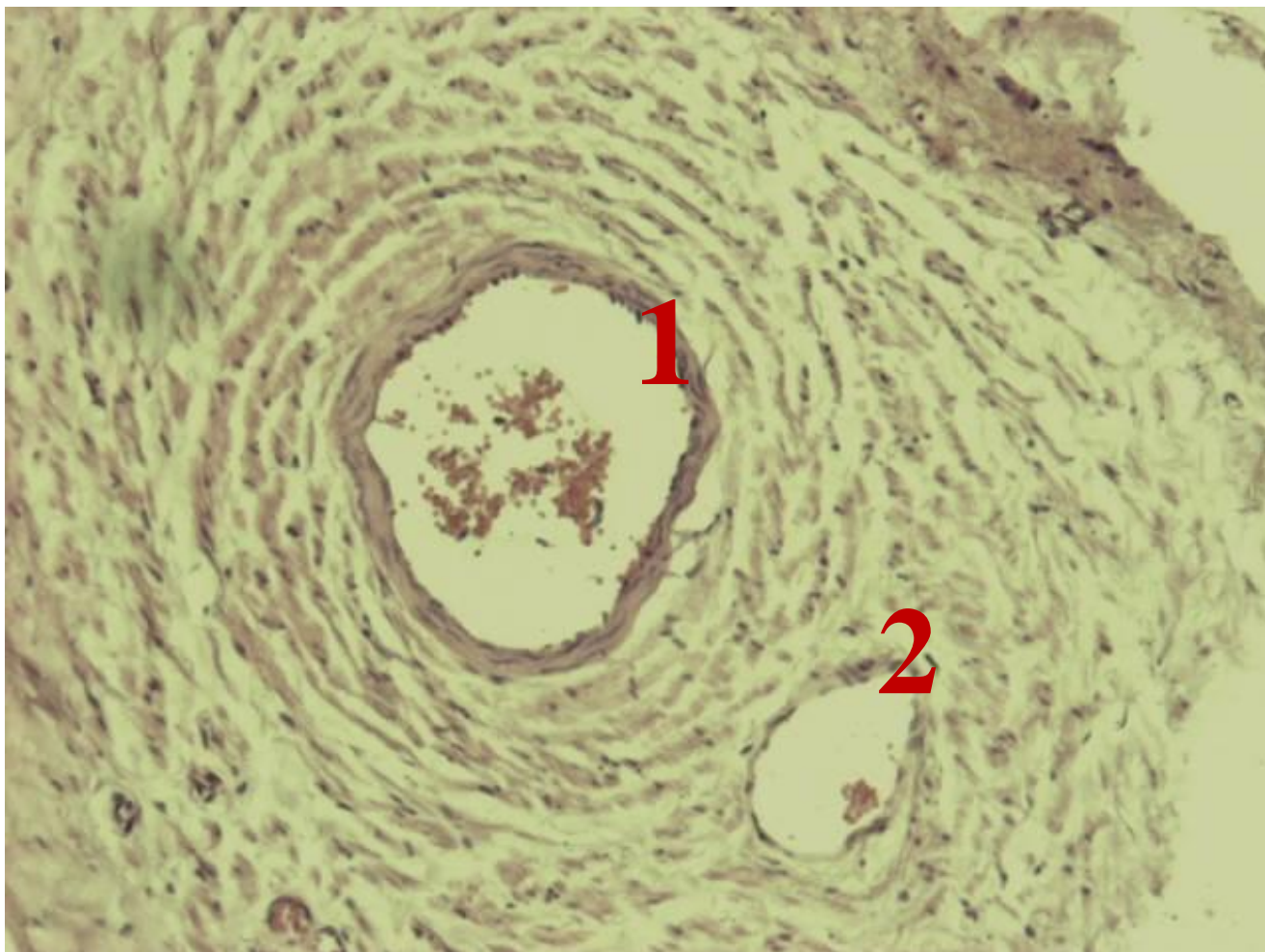


Рисунок 5 - Микропрепарат пуповины плода лошади, 340 день жеребости.
Артерия (1) и вена (2) кобылы типового строения.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: x 100.

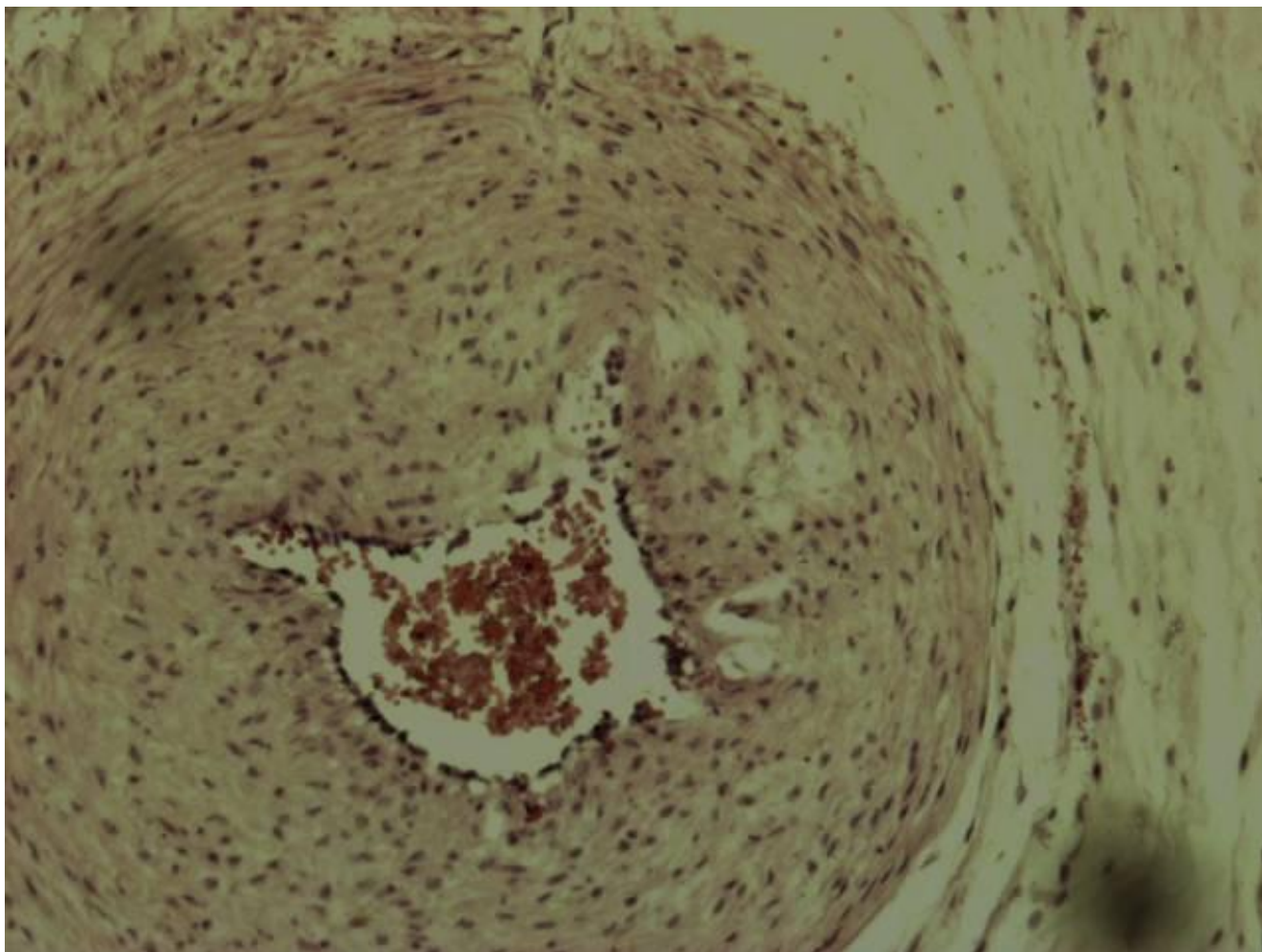


Рисунок 6 - Микропрепарат пуповины лошади на 340 день жеребости –
подопытная группа. На рисунке изображена артерия пуповины.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: x 400.

В ходе исследования были выявлены и описаны различия в гистологическом строении зрелой и незрелой структуры плаценты последнего триместра, полученные от кобыл после выжеребки или ятрогенного аборта.

Определены характерные особенности строения незрелой структуры плаценты (рисунки 7, 8, 9, 10, 11): Соединительнотканый слой ворсин хориона представлен большим количеством коллагеновых волокон, идущих в разных направлениях. Рыхлая соединительная ткань хорошо развита. Кровеносные сосуды располагаются в ворсинах центрально, кровенаполнены. Среди клеточных элементов преобладают фиброциты. Синцитий имеет плоскую форму, не содержит ядер, располагается только на концевых участках ворсин. Клетки трофобласта мелкие, квадратной и округлой формы, располагаются большими скоплениями у базальной пластинки ворсин вблизи кровеносных сосудов. Ядра расположены центрально и занимают большее пространство цитоплазмы. По всей площади вещества хориона диффузно расположены базофильные гранулы.

Определены характерные особенности строения зрелой структуры плаценты (рисунки 12, 13, 14, 15, 16, 17): ворсины хориона имеют большой диаметр за счет увеличения числа капилляров, по сравнению с незрелой структурой. Количество капилляров увеличивается в 5 – 7 раз (в поле зрения микроскопа), они занимают периферическое положение в ворсинах, их просвет расширен. Иногда выражен фибринолиз сосудов. Наблюдается скопление синцитиотрофобласта с уменьшением величины ядер и ослаблением базофилии цитоплазмы в межворсинчатом пространстве. Синцитий становится многорядным и скапливается над клетками трофобласта. Распределение ядер в синцитиальной протоплазме неравномерное. Клетки трофобласта крупные, собраны в узлы, в которых располагаются в 3 - 4 слоя. Отмечается незначительная базофилия.

Определены характерные особенности строения плаценты, где регистрируются инволютивно-дистрофические изменения, проявляющиеся расширением просвета сосудов, дистрофическими включениями в клетках синцитиотрофобласта, тромбозом сосудов (рисунки 18, 19, 20, 21, 22). Микроскопически обнаруживается некроз ворсин.

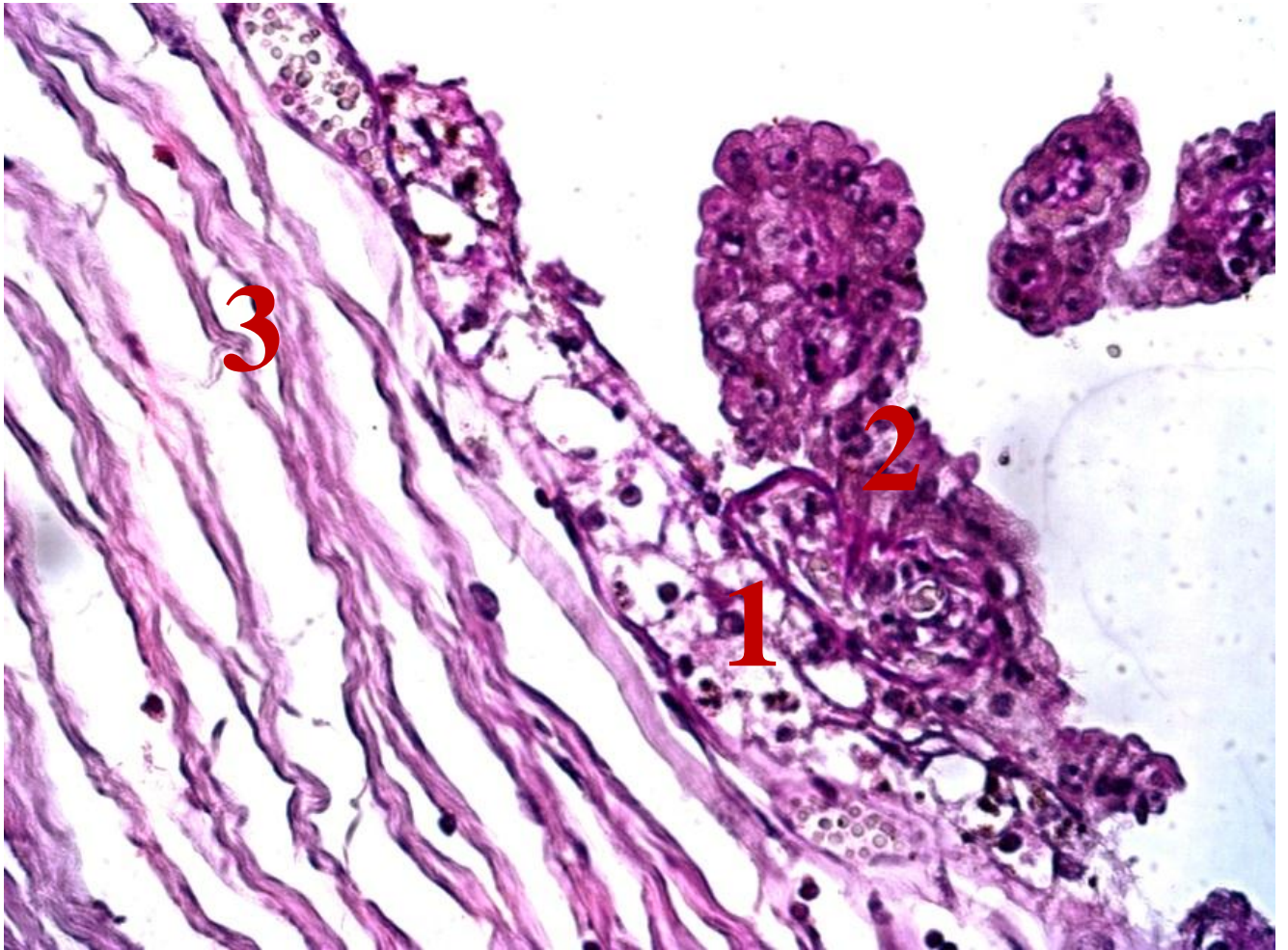


Рисунок 7 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – незрелая плацента. На данном рисунке изображен трофобласт (1), характерный для незрелой плаценты. Клетки распределены по поверхности хориона, не собраны в узлы, не продуцируют небольшое количество синцития (2). Строма (3) отечная, с разволокнением коллагеновых структур.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: x 100.

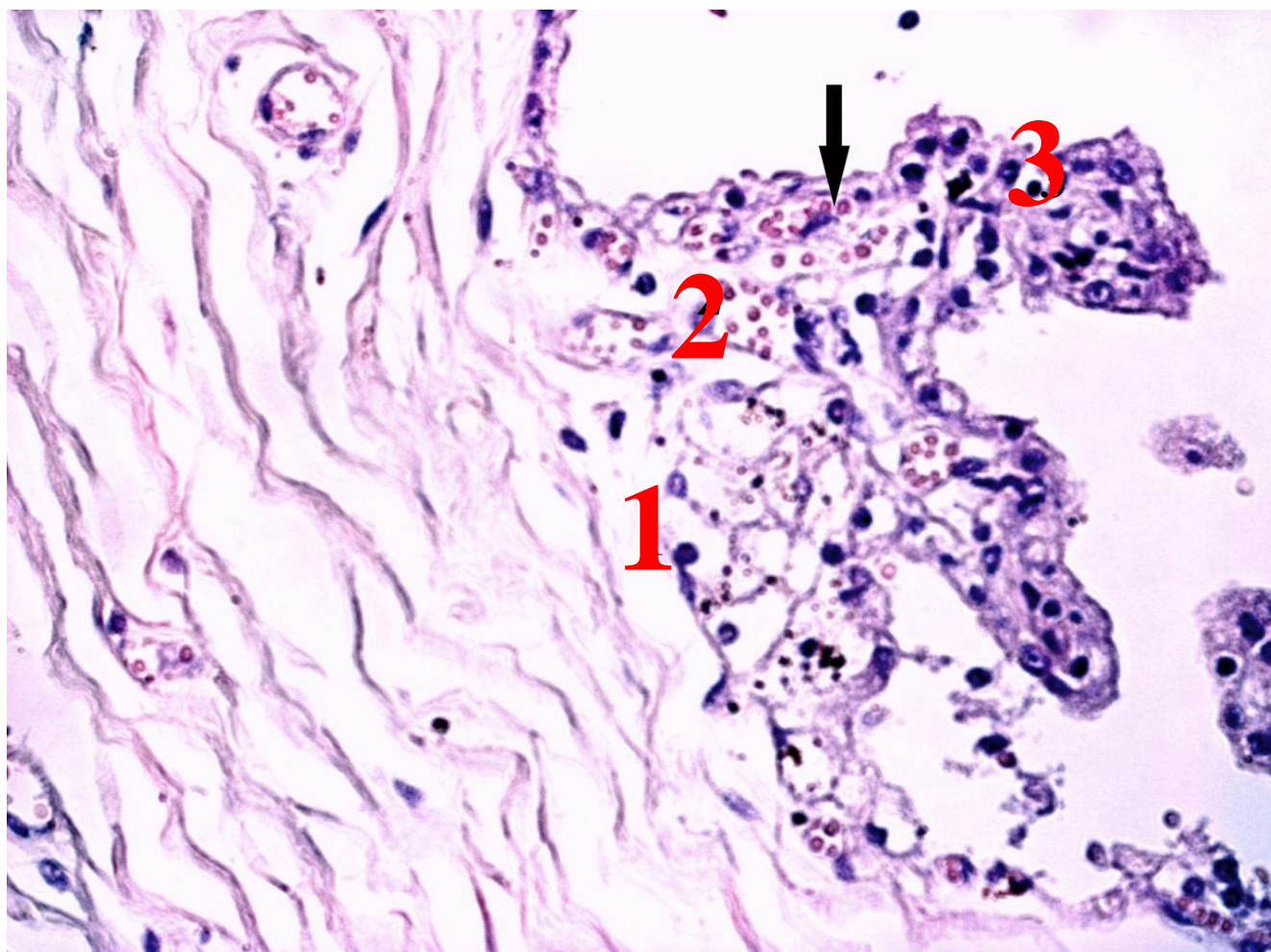


Рисунок 8 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – незрелая плацента. В основании ворсины обнаруживаются скопления клеток трофобласта (1) полигональной формы, со светлой цитоплазмой и небольшими округлыми ядрами. Наблюдается пролиферация сосудов с широкими просветами в окружении волокон соединительной ткани (2). В концевых отделах ворсин – многоядный синцитий (3), формирующий вместе с кровеносными сосудами синцитиокапиллярные мембраны (указаны стрелкой).

Окраска гематоксилин-эозин. Ув.: x 200.

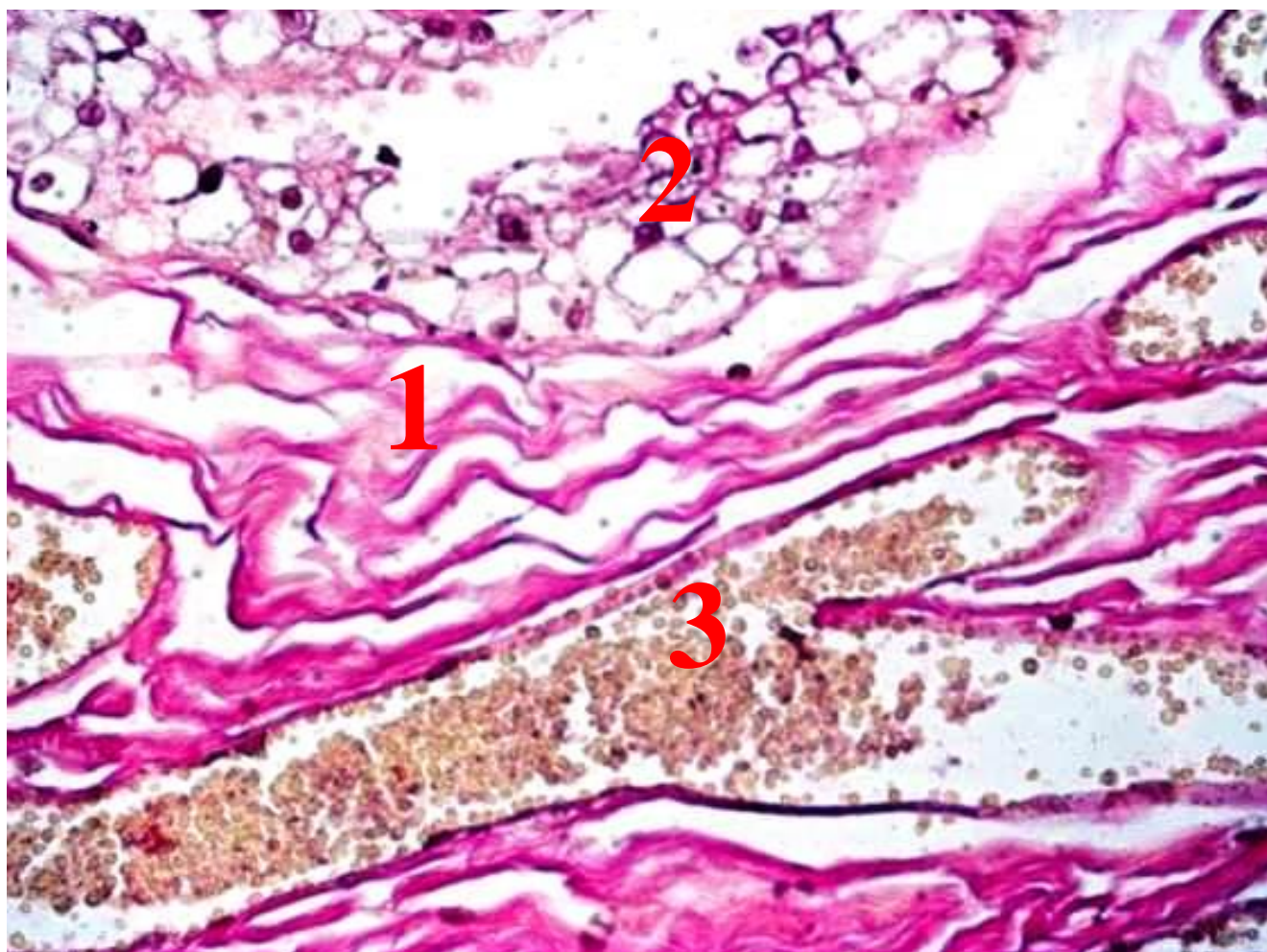


Рисунок 9 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – незрелая плацента – 9 месяц. Строма представлена разволокненными коллагеновыми волокнами с небольшим количеством фибробластов (1). Трофобластический эпителий вакуолизирован (2). Сосуды расширены (3)

Окраска по Ван-Гизону. Ув.: х 400.

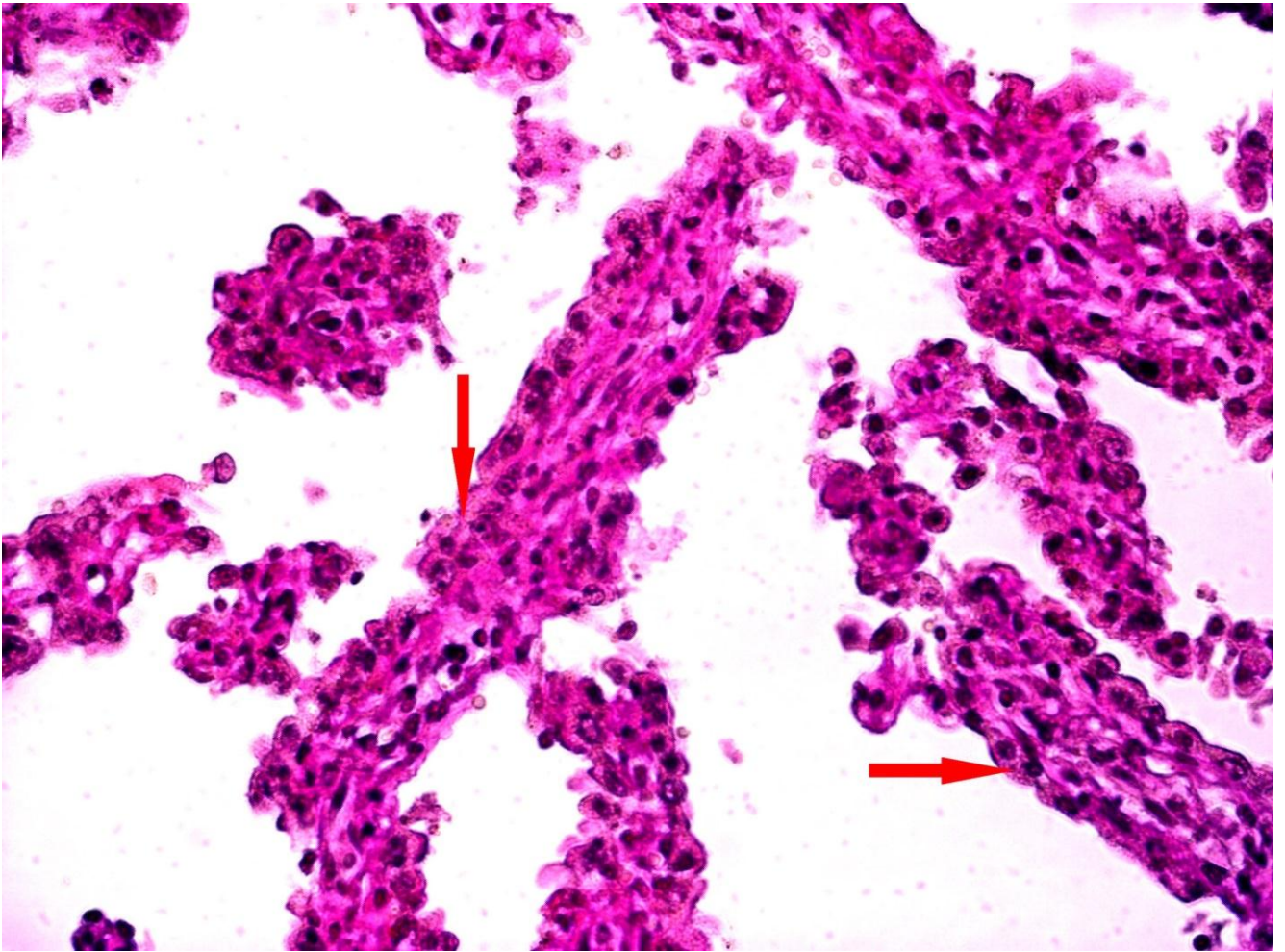


Рисунок 10 - Микропрепарат плаценты лошади на 250 день жеребости – незрелая плацента. Концевые участки ворсин. Хориальный синцитиотрофобласт (указан стрелками) представлен округлыми, слегка уплощенными клетками, содержащими ШИК-положительное вещество.

ШИК-реакция. Ув.: x 200.

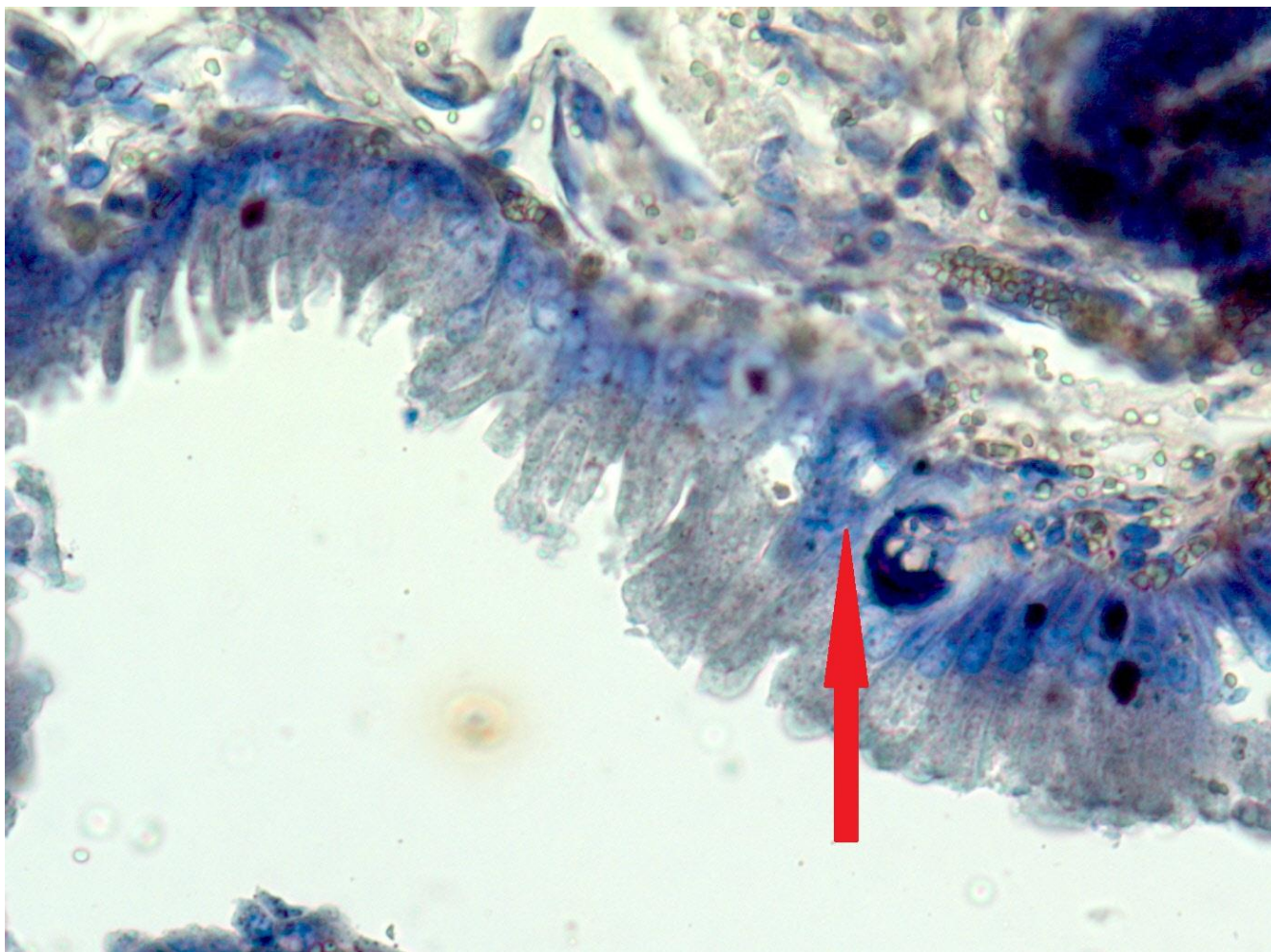


Рисунок 11 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – зрелая плацента – 330 день. Клетки синцитиотрофобласта и окружающие ткани не окрашены суданом (отмечено стрелкой).

Окраска Судан III. Ув.: x 400.

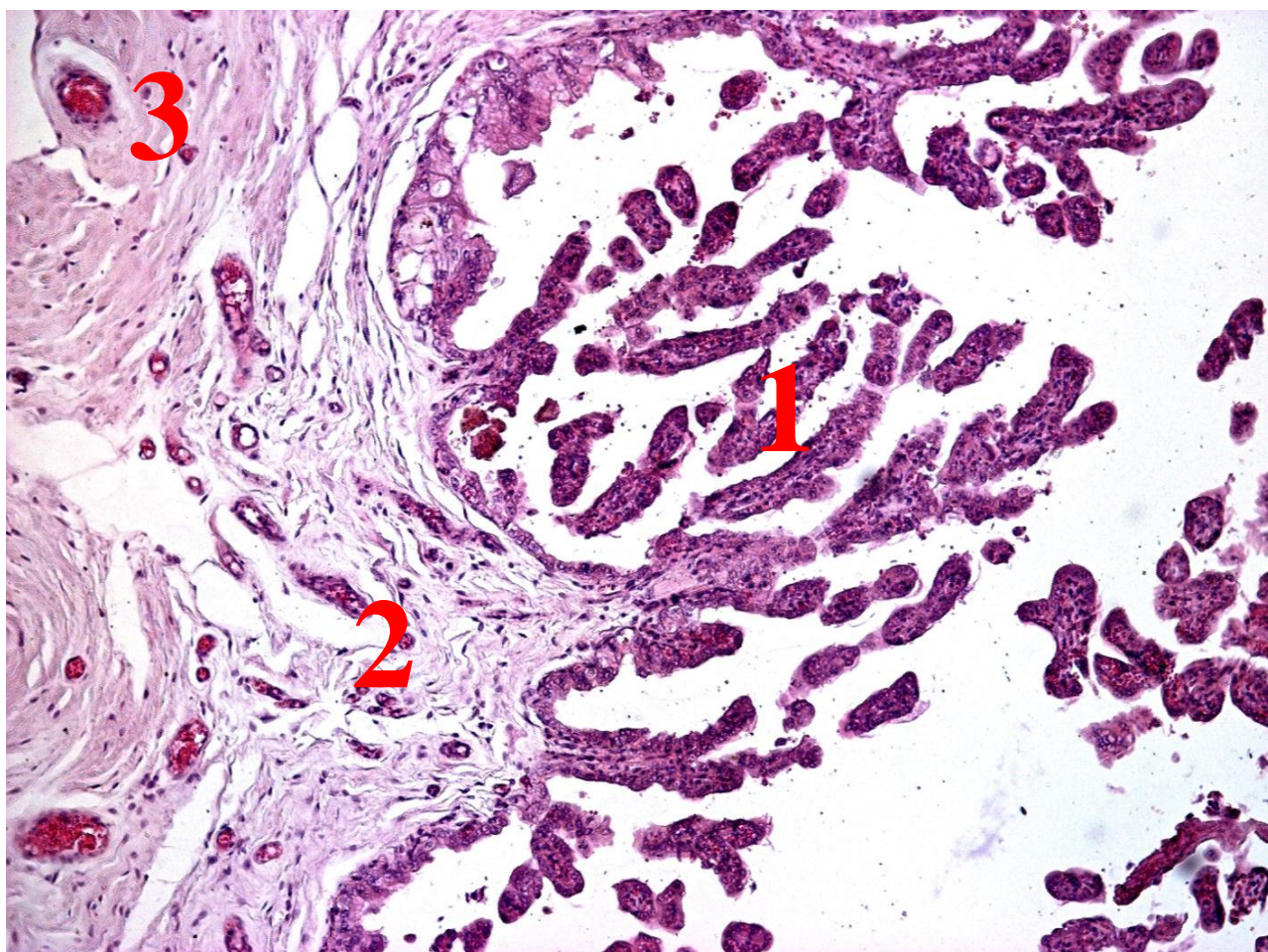


Рисунок 12 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – зрелая структура. На рисунке видна немодифицированная поверхность хориона. Ворсинки хорошо развиты, имеют вытянутую форму (1). Строма без повреждений, без отека и разволокнения коллагеновых волокон (2). Представленный сосудистый компонент, без признаков диапедеза и гипердilatации (3).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: x 60.

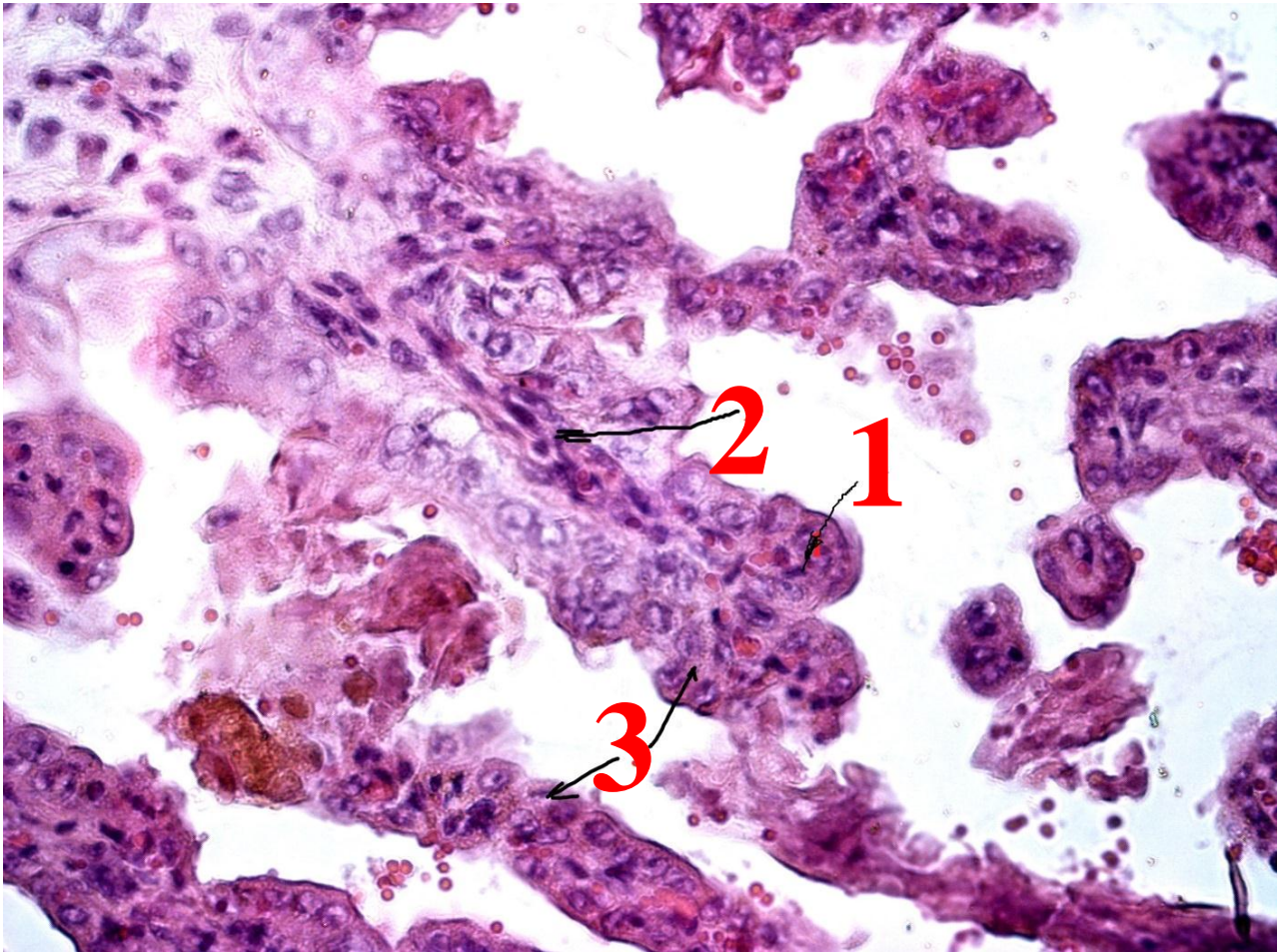


Рисунок 13 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – зрелая плацента. Видны продольно-поперечные срезы сосудов ворсин без признаков диапедеза (1). Базальная мембрана хорошо видна (2). Ворсинка покрыта вытянутым однослойным эпителием, состоящим из немодифицированного синцитиотрофобласта (3).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: x 200.

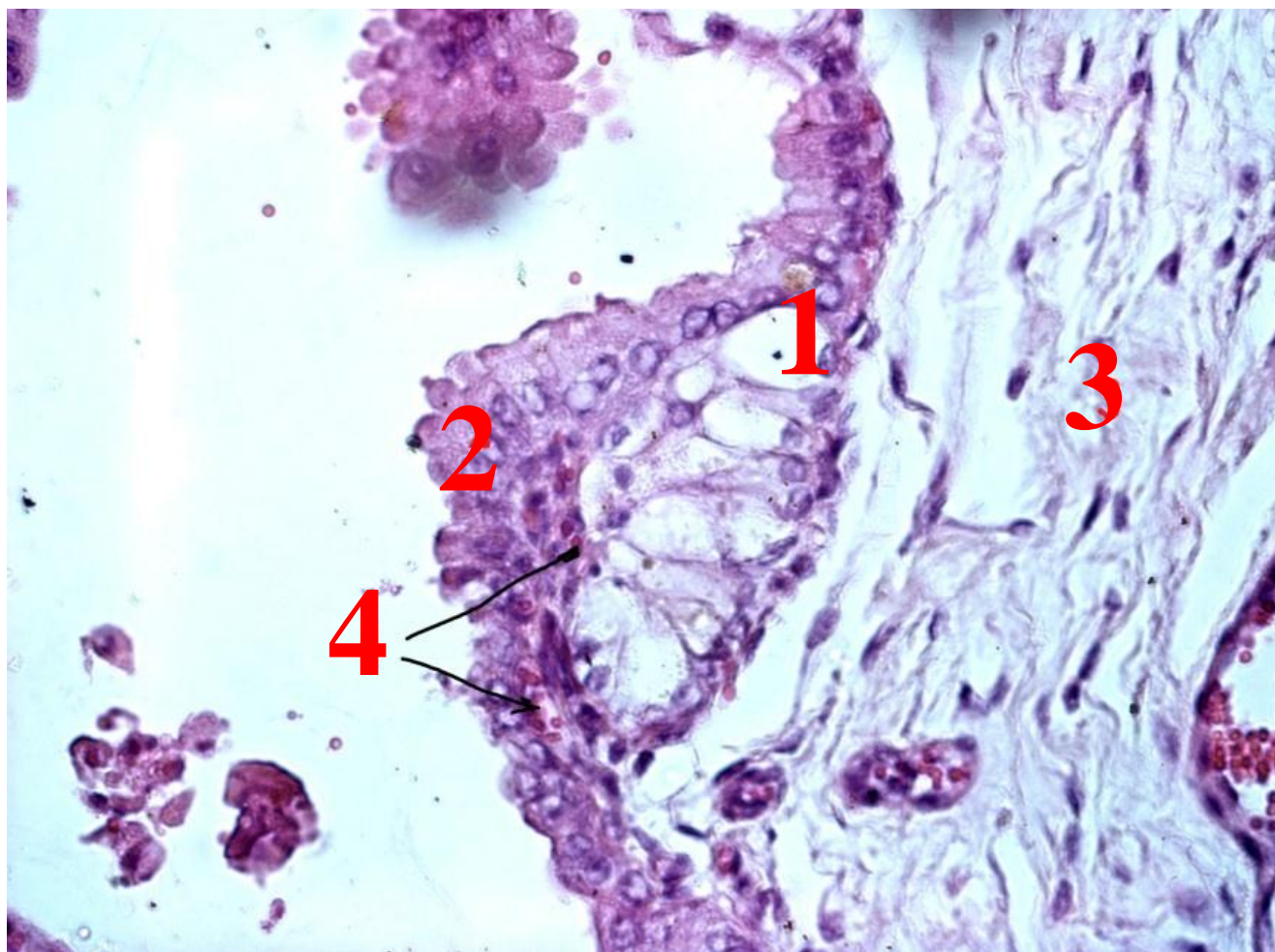


Рисунок 14 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – зрелая плацента. На данном рисунке виден зрелый трофобластный узел (1), окруженный многоядным не гиперплазированным синцитием (2). В интерстициальном пространстве расположено небольшое количество сосудов. Клетки трофобласта и синцитий отделены базальной мембраной (4).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: х 200.

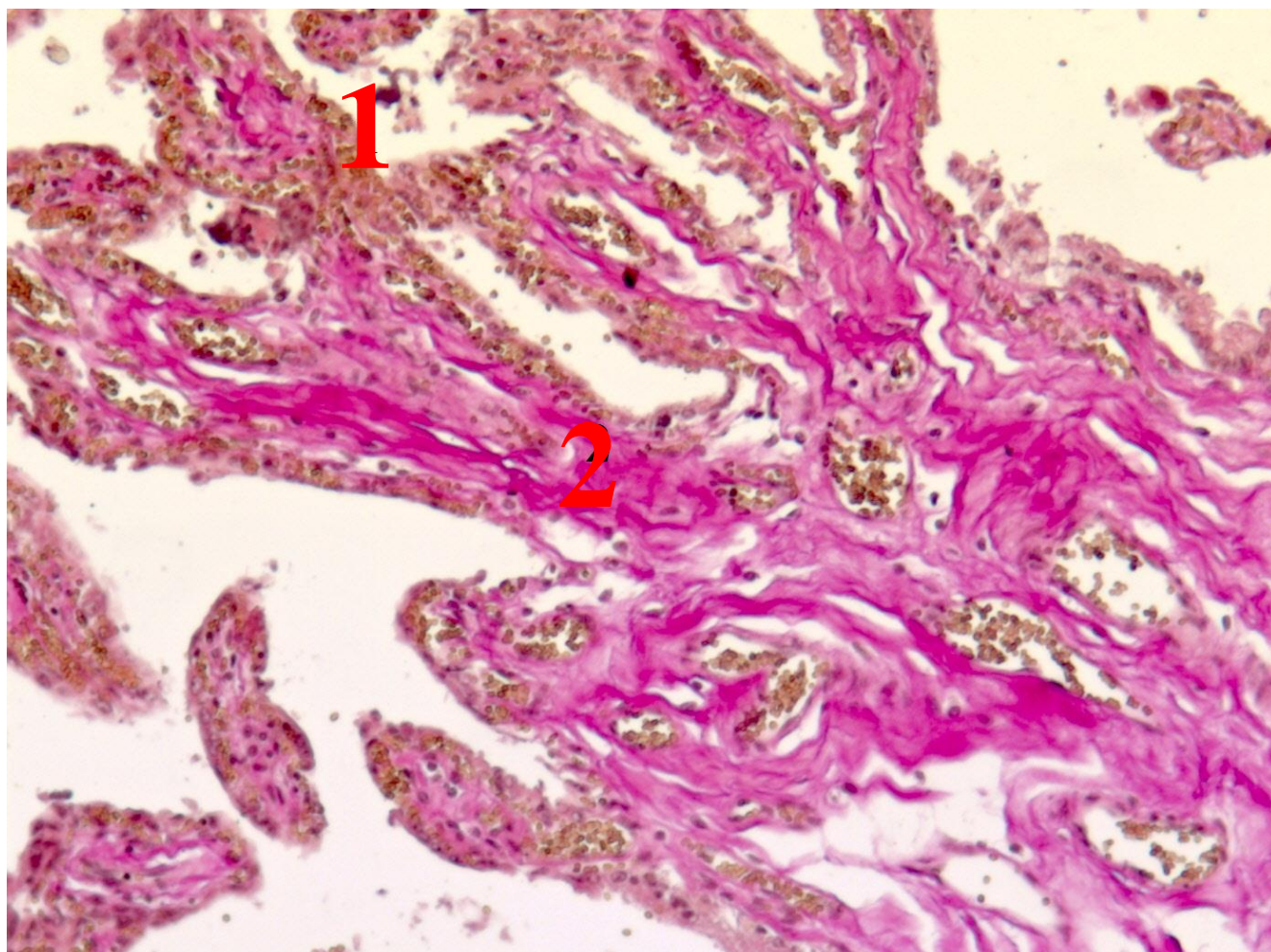


Рисунок 15 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – зрелая плацента – 330 день. В интерстициальном пространстве расположено небольшое количество сосудов (1), в окружении волокон соединительной ткани (2).

Окраска по Ван-Гизону. Ув.: x 400.

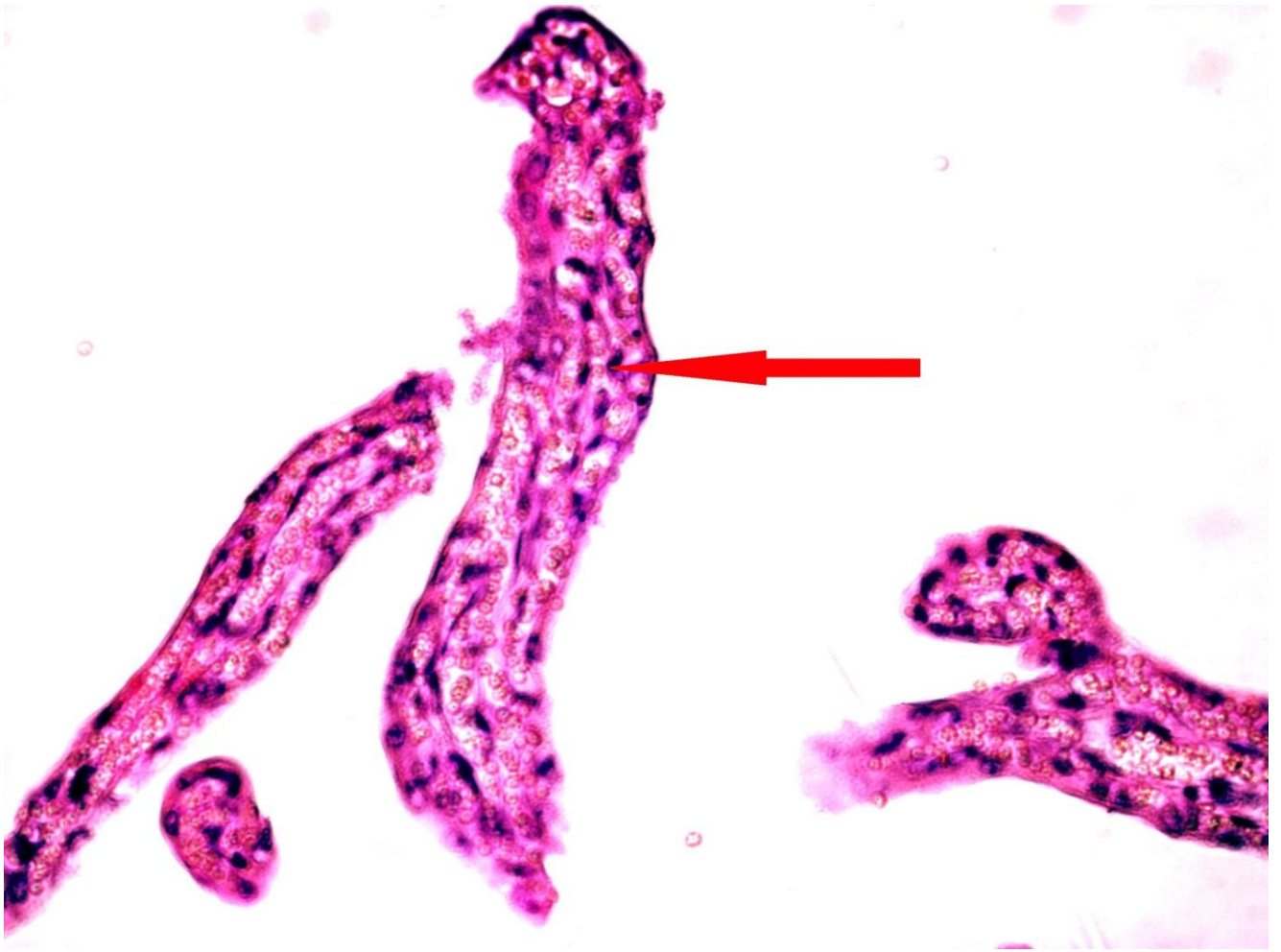


Рисунок 16 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – зрелая плацента – 330 день. Концевые участки хориональных ворсин. Эпителиальный синцитий (обозначен стрелкой) содержит большое количество протоплазмы со слабой базофильной окраской и содержит небольшое количество ШИК-положительного вещества.

ШИК-реакция. Ув.: x 200.

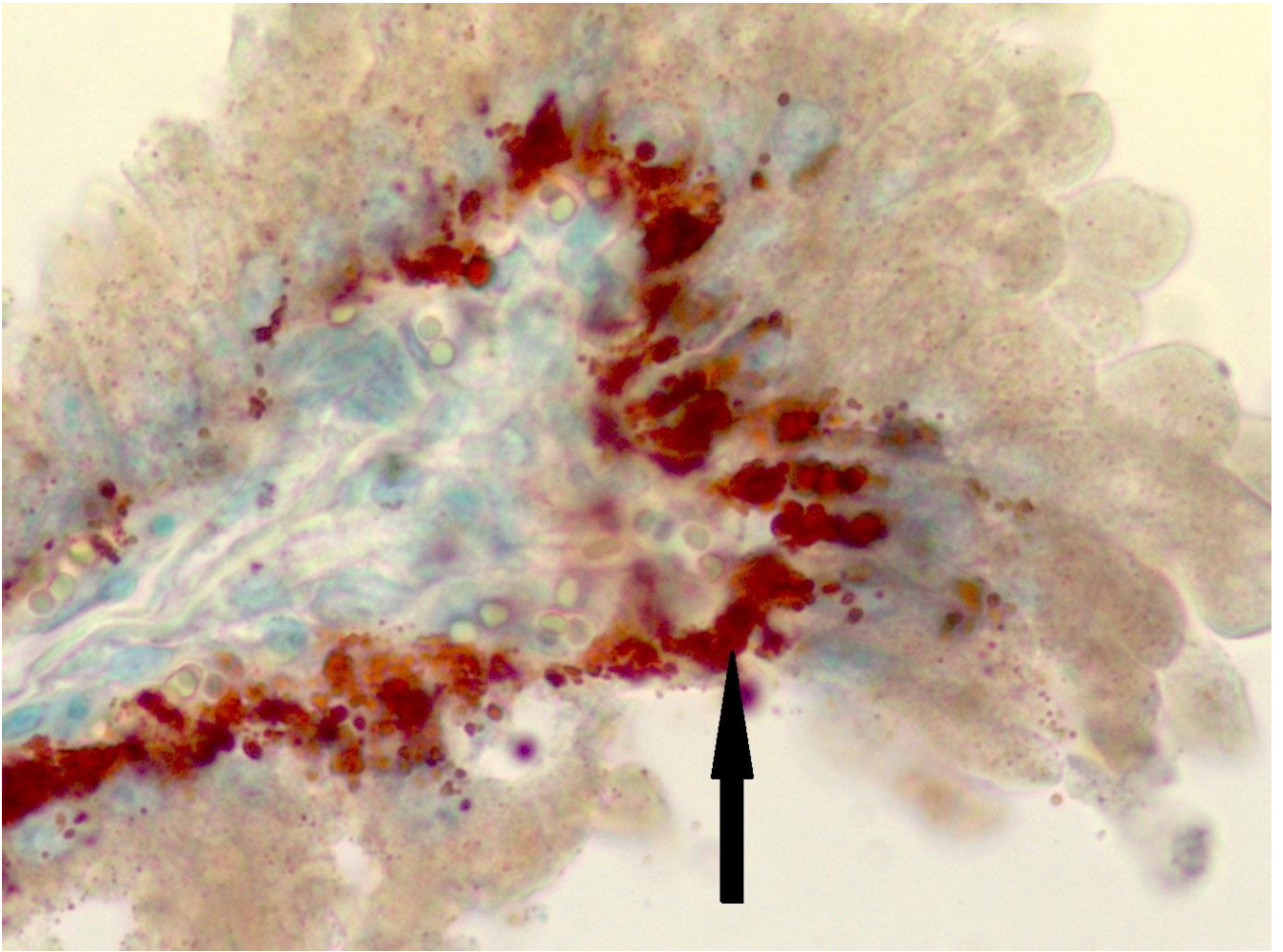


Рисунок 17 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – зрелая плацента – 330 день. Трофобласт окрашен Суданом (отмечено стрелкой), что говорит о высокой концентрации липидов. Интерстициальная ткань и синцитиальные структуры проявляют меньшую реакцию на нейтральные жиры, чем синцитиотрофобласт.

Окраска Судан III. Ув.: x 400.

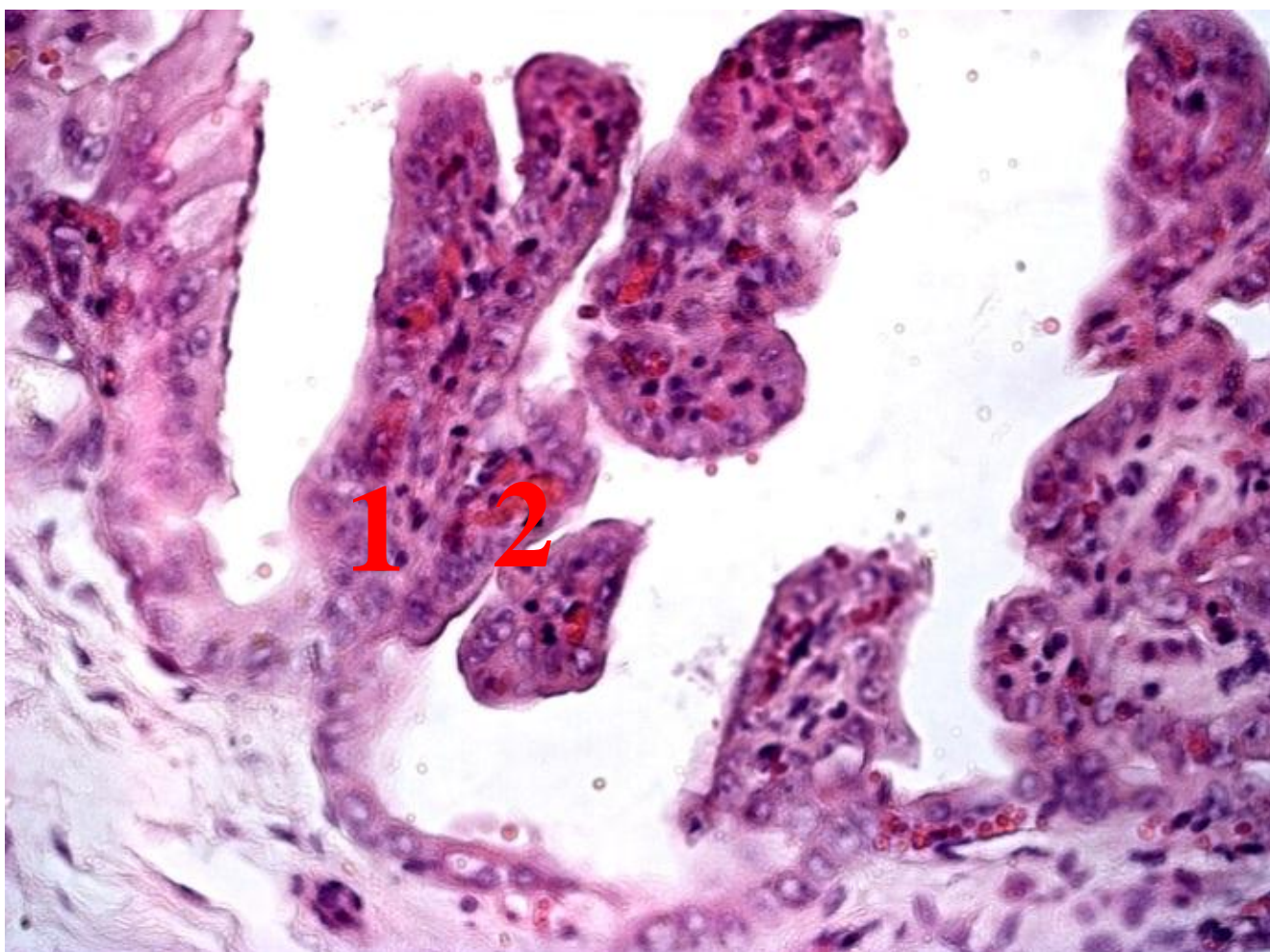


Рисунок 18 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – плацента с признаками компенсаторно-приспособительных реакций. Ворсинки хориона гипертрофированы с высокой степенью васкуляризации (1) Сосудистый компонент: регистрируется увеличение количества сосудов с расширенным просветом (2).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: х 200.

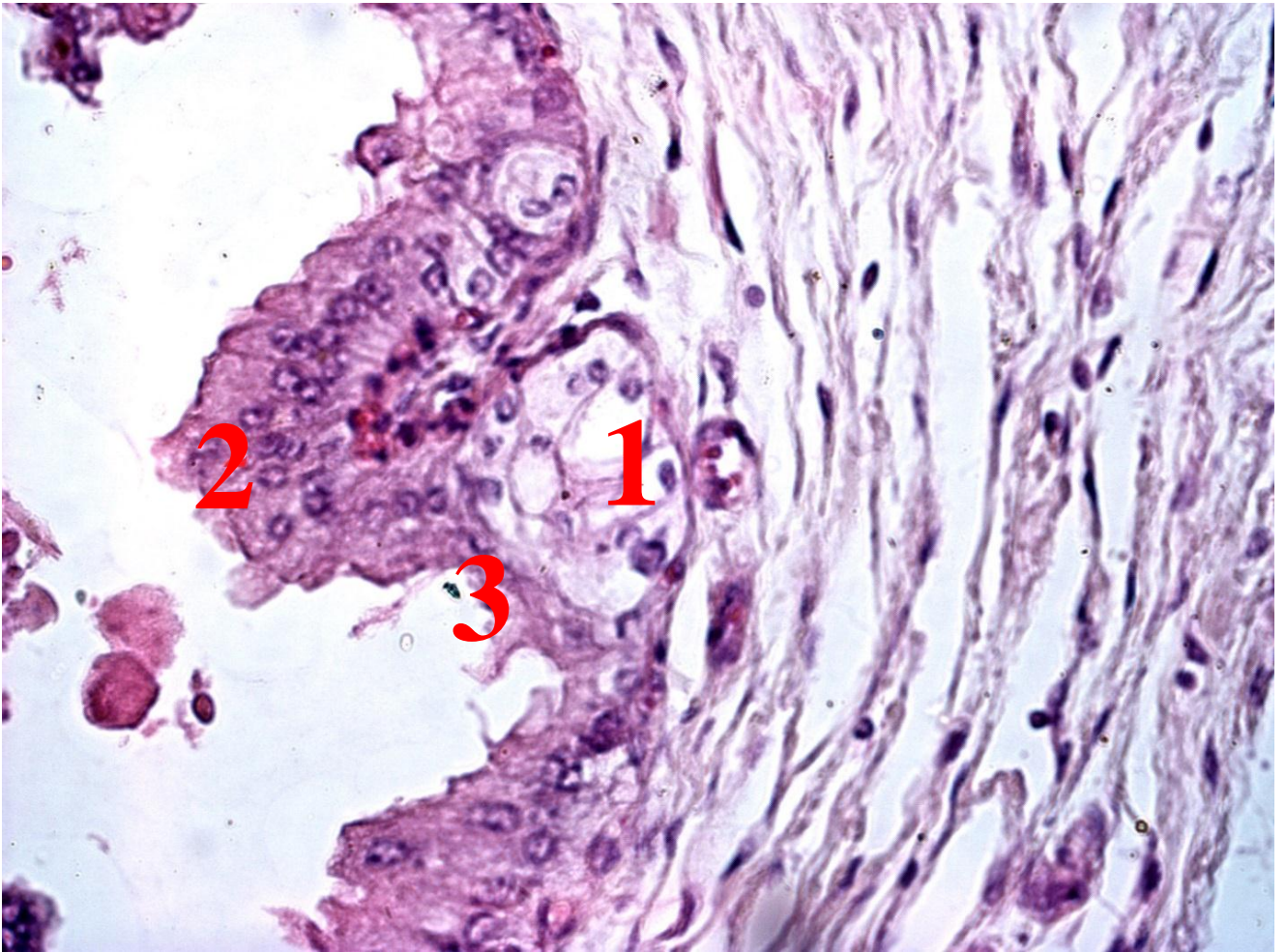


Рисунок 19 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади - плацента с признаками компенсаторно-приспособительных реакций. Виден округлой формы трофобласт (1). Трофобластический узелок гипертрофирован, окружен многорядным эпителиальным синцитием (2). Синцитий модифицирован, не однороден (3).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: x 200.

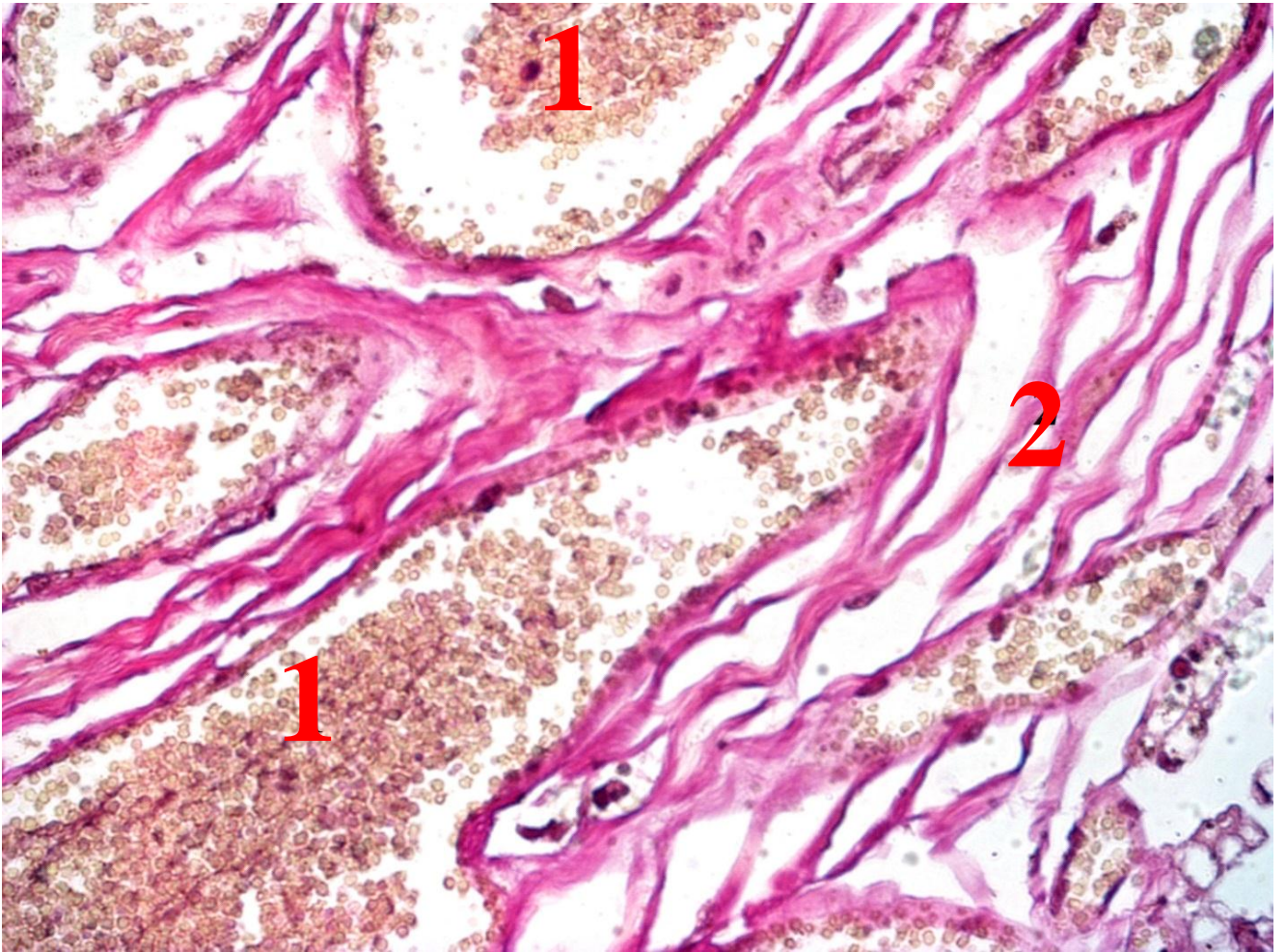


Рисунок 20 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – плацента с признаками компенсаторно-приспособительных реакций – 330 день. Сосудистый компонент (1) представлен сосудами с расширенными просветами, стромальный компонент (2) с признаками деструктивного разволокнения и отека ткани.

Окраска по Ван-Гизону. Ув.: х 400.

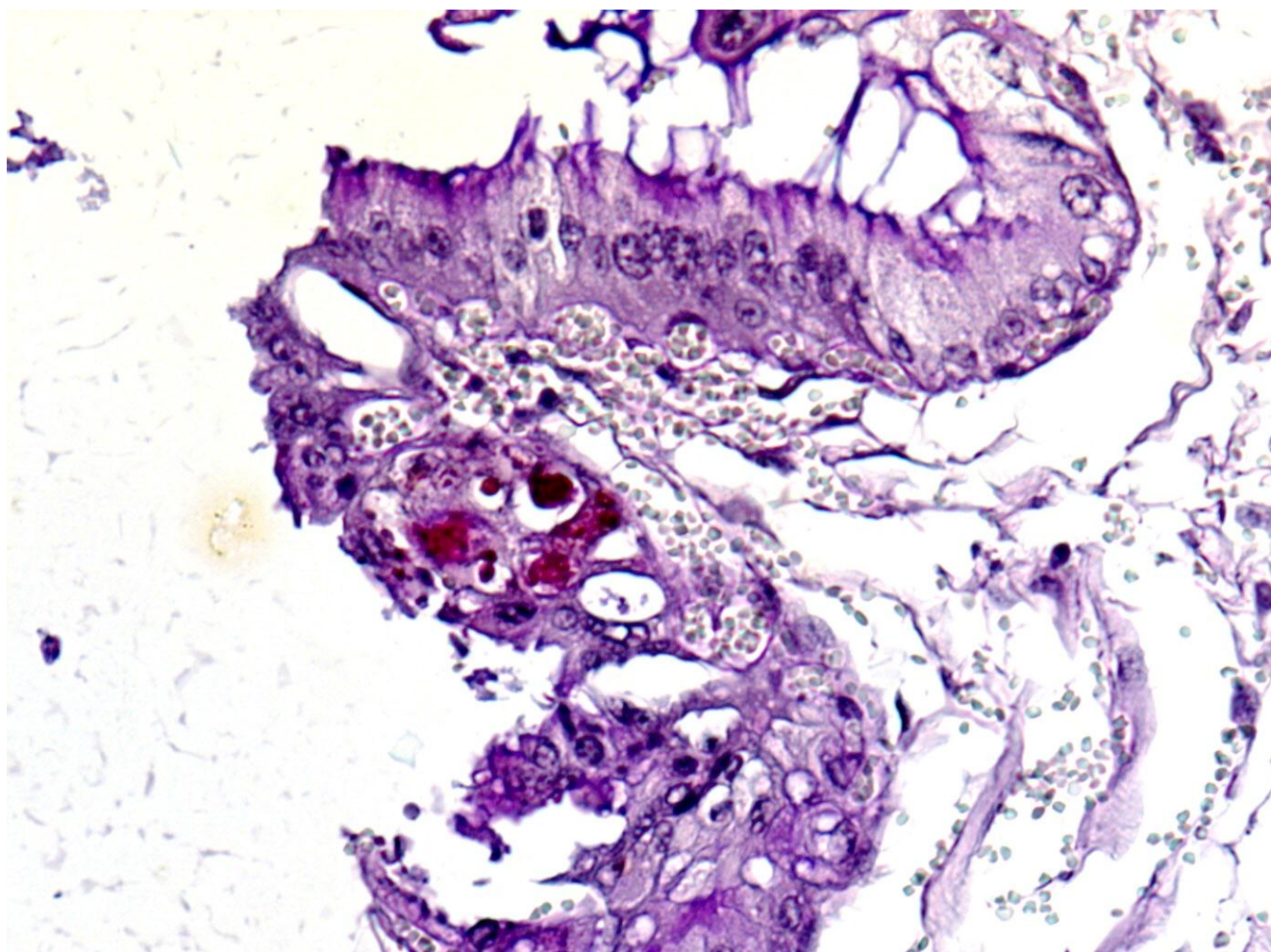


Рисунок 21 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – плацента с признаками компенсаторно-приспособительных реакций – 350 день. Трофобластический узелок на стадии дегенерации. Эпителиальный синцитий гипертрофирован. Просветы сосудов расширены. В трофобласте наблюдается большое скопление ШИК-положительного вещества

ШИК-реакция. Ув.: x 200.

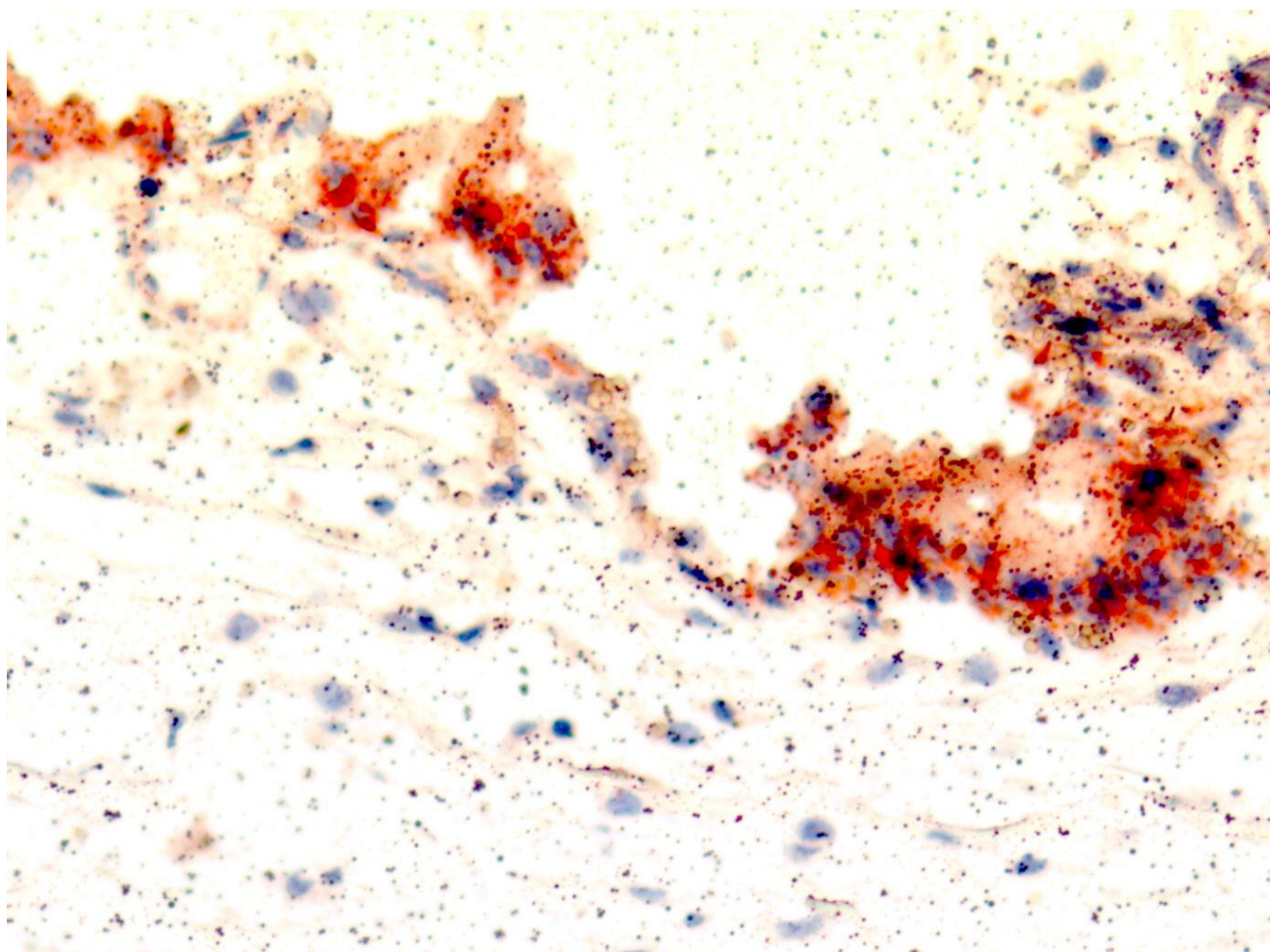


Рисунок 22 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – плацента с признаками компенсаторно-приспособительных реакций – 9 месяц. Трофобластический эпителий неравномерно окрашен Суданом, находится в состоянии некротических изменений.

Окраска Судан III. Ув.: x 200.

Результаты сравнения гистологического исследования плаценты и жизнеспособности приплода, показывающие диагностическую значимость метода, приведены в таблице 11:

Таблица 11 - Диагностическая значимость определения структуры плаценты

	Положительный результат диагностики	Отрицательный результат диагностики	Ложно-положительный результат диагностики	Ложно-отрицательный результат диагностики
Количество плацент	8	13	6	2

Точность исследований (Acc) составила 73,3%, прогнозирование количества положительных исследований (Pd+) – 60%, прогнозирование количества отрицательных исследований (Pd-) – 86,6%.

Заключительным этапом исследований было определение диагностической значимости проведенных исследований (определение биохимических и морфологических показателей сыворотки крови жеребых кобыл на последнем месяце жеребости, определение маркеров плацентарной функции на 270, 300 и 330 день жеребости; определение состава молозива первых часов лактации, морфологическое исследование последа).

Полученные достоверные результаты в исследовании маркеров плацентарной функции, изменений количества иммуноглобулинов фракций А и G, а также гистоструктура плодной части плаценты учитывались по каждой кобыле.

Уровень совпадений (положительный результат диагностики / отрицательный результат диагностики) между методами исследований осложнений жеребости изображен в таблице 12:

Таблица 12 - Результаты диагностики осложнений жеребости, (положительный результат диагностики / отрицательный результат диагностики в процентах)

Метод	Определение маркеров плацентарной функции	Определение концентрации иммуноглобулинов фракции А и G в молозиве	Изучение гистоструктуры плодной части плаценты
Определение маркеров плацентарной функции			
Определение концентрации иммуноглобулинов фракции А и G в молозиве	60,0 % / 71,4%		
Изучение гистоструктуры плодной части плаценты	81,8 % / 93,3 %	50,47 % / 50,4 %	

Из таблицы 12 видно, что между данными исследований маркеров плацентарной функции и гистоструктуры имеется наибольший процент совпадений – 81,8 % совпадений положительных диагнозов и 93,3 % совпадений отрицательных диагнозов.

2.2.4 Обоснование эффективности применения препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15» при плацентарной недостаточности

В клиническом исследовании эффективности комплексного применения лекарственных препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15» использовалось три метода обследований:

- сравнительный анализ биохимического и морфологического состояния крови жеребых кобыл контрольной, подопытной группы и двух групп сравнения через две недели после последней инъекции лекарственного препарата «Гемобаланс»;
- определение состава молозива первых часов лактации;
- экспресс-анализ последа с последующей гистологической и морфометрической оценкой тканей плодной части плаценты.

2.2.4.1 Характеристика изменений биохимических и морфологических показателей крови в эксперименте

Целью дородового наблюдения является клиническая оценка состояния матери и плода. Сосредоточить свое внимание на конкретных нуждах организма жеребой кобылы позволяет биохимический и морфологический анализ крови, отражающий состояние обменных процессов.

Результаты исследования крови, характеризующие влияние комплексного метода терапии на состояние обмена веществ кобыл приведены в таблице 13.

Таблица 13 - Результаты биохимического исследования крови после применения лекарственных препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15»

Показатель	Подопытная группа (n = 15)	Группа сравнения 1 (n = 15)	Группа сравнения 2 (n = 15)	Контрольная группа (n = 15)
Глюкоза, ммоль/л	5,99 ± 0,4**	5,91 ± 1,4**	5,27 ± 0,83**	5,01 ± 0,5
Общий белок, г/л	77,13 ± 15,2**	74,40 ± 12,1**	73,57 ± 12,6**	68,81 ± 12,4
Креатинин, мкмоль/л	146,3 ± 25,2*	157,11 ± 29,5*	139,74 ± 17,6**	120,14 ± 21,2
Мочевина, ммоль/л	6,76 ± 0,8***	5,99 ± 1,2***	6,14 ± 0,6***	5,92 ± 0,5
Билирубин общ, мкмоль/л	16,44 ± 3,3*	17,13 ± 9,9*	22,75 ± 4,25**	26,75 ± 3,2
Билирубин прям, мкмоль/л	5,51 ± 0,26*	4,99 ± 0,5*	5,31 ± 0,4**	6,17 ± 0,5
Сывороточное железо, мкмоль/л	25,85 ± 8,7***	26,31 ± 4,9***	25,97 ± 4,7***	25,77 ± 5,7
Холестерин, ммоль/л	2,41 ± 0,2***	2,43 ± 0,8***	2,48 ± 0,7***	2,44 ± 0,2
Цианокобаламин, пг/мл	3942,39 ± 107**	3882,67 ± 90**	3692,47 ± 85**	3567,27 ± 93

* - $p \leq 0,01$; ** - $p \leq 0,05$; *** - $p > 0,05$ – достоверность изменений по отношению к контролю

Из данных таблицы 13 следует, что концентрация глюкозы в сыворотки крови кобыл подопытной группы оказалась достоверно выше на 16,4 %, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$); концентрация общего белка сыворотки крови кобыл подопытной группы достоверно выше контрольной группы на 10,78% ($p \leq 0,05$); концентрация креатинина в подопытной группе достоверно выше на 17,8 %, чем в контрольной группе ($p \leq 0,01$); концентрация общего билирубина в крови кобыл подопытной группы на 62,7 % ниже, чем в крови кобыл контрольной группы ($p \leq 0,01$); концентрация прямого билирубина в крови кобыл подопытной группы на 12,8 % ниже, чем в крови кобыл контрольной группы ($p \leq 0,05$); концентрация цианокобаламина в крови подопытной группы достоверно выше на 9,5 % ($p \leq 0,05$).

Достоверных различий в содержании мочевины (в подопытной группе выше на 12,7 % при $p > 0,05$), сывороточного железа (в подопытной группе выше на 0,3 % при $p > 0,05$), холестерина (в подопытной группе ниже на 1,2 % при $p > 0,05$) не выявлено.

При анализе результатов биохимического исследования крови в группах сравнения выявлены следующие отличия от контрольной группы: концентрация глюкозы в сыворотки крови кобыл групп сравнения №1 и №2 оказалась достоверно выше на 15,23 % и 4,90 % соответственно, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$); концентрация общего белка сыворотки крови в группах сравнения №1 и №2 достоверно выше на 7,51 % и 6,40 % соответственно ($p \leq 0,05$); концентрация креатинина в крови в группах сравнения №1 и №2 достоверно выше на 23,5 % ($p \leq 0,01$) и 14,02 % ($p \leq 0,05$) соответственно, чем в контрольной группе; концентрация общего билирубина в крови кобыл групп сравнения №1 и №2 на 56,15 % ($p \leq 0,01$) и 17,8 % ($p \leq 0,05$) ниже, чем в крови кобыл контрольной группы; концентрация прямого билирубина в крови кобыл групп сравнения №1 и №2 ниже на 23,64 % ($p \leq 0,01$) и 16,19 % ($p \leq 0,05$) соответственно, чем в крови кобыл контрольной группы; концентрация цианокобаламина в крови групп сравнения №1 и №2 достоверно выше на 8,4 % и 3,39 % соответственно ($p \leq 0,05$).

Достоверных различий в содержании мочевины (в группах сравнения №1 и №2 выше на 1,5 % и 3,9 % соответственно при $p > 0,05$), сывороточного железа (в группах сравнения №1 и №2 выше на 2,05 % и 0,7 % соответственно при $p > 0,05$), холестерина (в группах сравнения №1 и №2 ниже на 0,4 % и 1,6 % соответственно при $p > 0,05$) не выявлено.

Состояние углеводного обмена принято контролировать посредством определения концентрации глюкозы в сыворотке крови. Известно, что углеводы имеют важное значение для жизни плода, покрывая большую часть его энергетических потребностей. Глюкоза является основным субстратом окислительного метаболизма плода (Абрамченко В.В., 1994). Таким образом, повышение концентрации глюкозы в крови матери можно считать методом профилактики гипоксии плода. Также глюкоза оказывает стимулирующее влияние на маточно-плацентарное кровообращение и оказывает корректирующее влияние на развитие плода при его гипотрофии. Динамику изменений концентрации глюкозы в сыворотке крови жеребых кобыл всех групп до введения лекарственных препаратов и через 2 недели после последней инъекции препарата «Гемобаланс» можно видеть на рисунке 23.

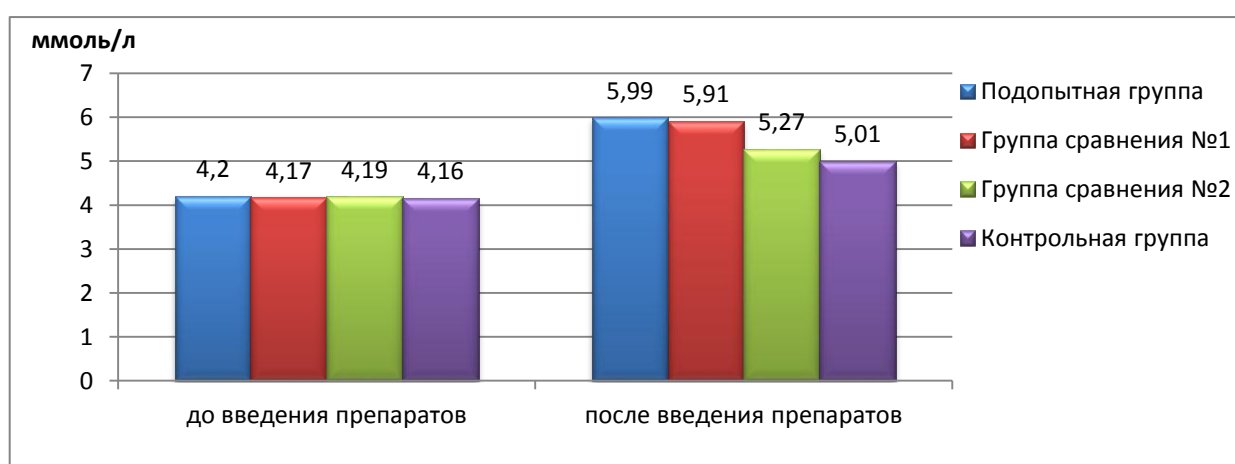


Рисунок 23 - Состояние углеводного обмена у кобыл в эксперименте – концентрация глюкозы сыворотки крови.

На рисунке 23 видно, что наибольшего увеличения концентрации глюкозы в крови добились в подопытной группе. С другой стороны, наименьшее увеличение наблюдается в группе сравнения №2, в которой применялся только пробиотический препарат «БФ-15».

Состояние белкового обмена контролировали посредством определения концентрации общего белка в сыворотке крови. Изменения концентрации общего белка в сыворотке крови жеребых кобыл всех групп до введения лекарственных препаратов и через 2 недели после последней инъекции препарата «Гемобаланс» изображены на рисунке 24.

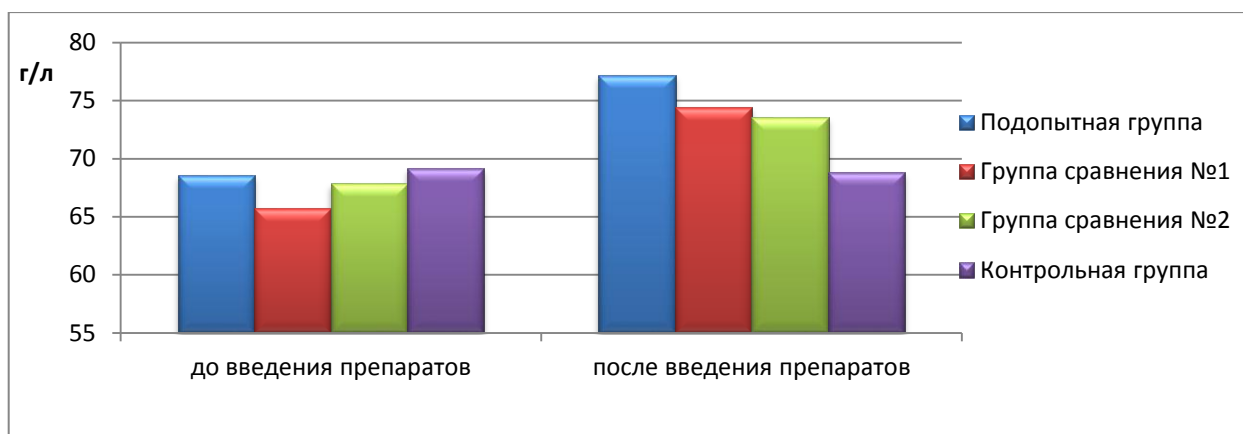


Рисунок 24 - Состояние белкового обмена у кобыл в эксперименте – концентрация общего белка сыворотки крови.

На рисунке 24 видно, что наибольшего увеличения концентрации общего белка в крови добились в подопытной группе. Существенное увеличение наблюдается также и в группах сравнения №1 и №2.

Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови трактовали как следствие увеличения массы тела за счет растущего плода и интенсификации обменных процессов. Изменения концентрации креатинина в сыворотке крови жеребых кобыл всех групп до введения лекарственных препаратов и через 2

недели после последней инъекции препарата «Гемобаланс» изображены на рисунке 25.

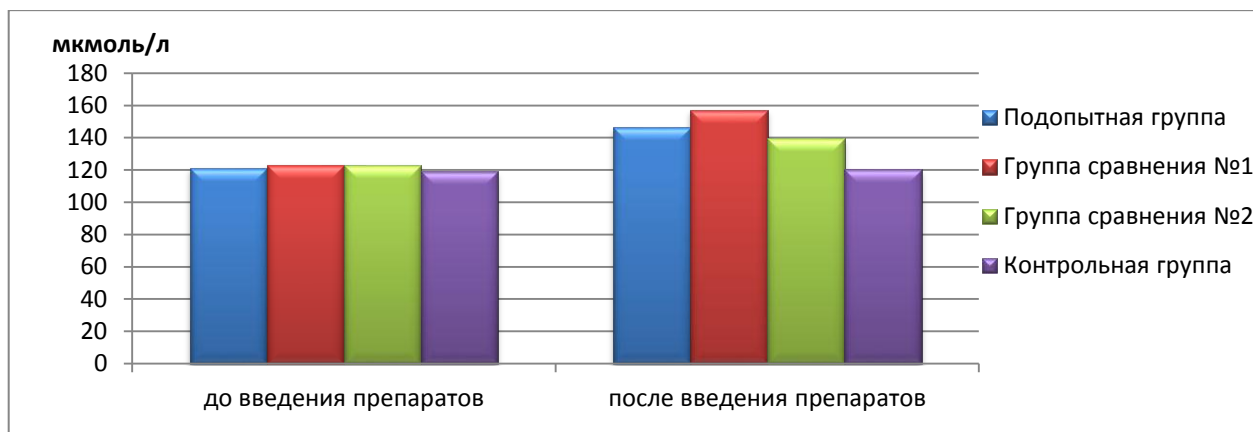


Рисунок 25 - Состояние азотистого обмена у кобыл в эксперименте – концентрация креатинина сыворотки крови (мкмоль/л)

Как видно на рисунке 25, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови произошло во всех группах, где применялось лечение. Однако наибольшее увеличение наблюдается в группе сравнения №1, где применялся только препарат «Гемобаланс».

Для выявления возможного гепатотоксического действия терапии с применением лекарственных препаратов «Гемобаланс», «БФ-15» и их комплексного введения, был проведен анализ концентрации билирубина в сыворотке крови. Выявлено, наоборот, снижение концентрации общего и прямого билирубина. Наибольшее снижение общего билирубина наблюдается в подопытной группе (на 62,7 % по сравнению с контрольной группой), а прямого билирубина – в группе сравнения №1 (на 23,6 % по сравнению с контрольной группой); $p \leq 0,05$.

Состояние витаминного обмена у жеребых кобыл оценивали по концентрации витамина В12 в сыворотке крови. Изменения концентрации цианокобаламина в сыворотке крови жеребых кобыл всех групп до введения

лекарственных препаратов и через 2 недели после последней инъекции препарата «Гемобаланс» изображены на рисунке 26.

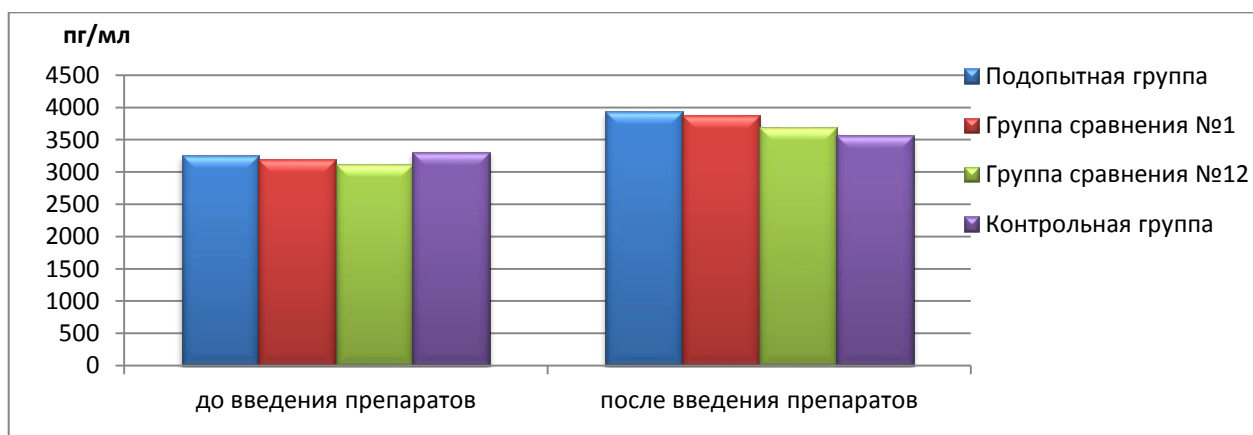


Рисунок 26 - Состояние витаминного обмена у кобыл в эксперименте – концентрация цианокобаламина в сыворотке крови

На рисунке 26 видно, что наибольшего увеличения концентрации витамина В12 в крови добились в подопытной группе. Однако увеличение концентрации витамина В12 наблюдается во всех группах, где применялись лекарственные препараты.

Результаты морфологического исследования крови, характеризующие влияние лекарственных препаратов «Гемобаланс» и БФ-15» на состояние гемопоэза приведены в таблице 14.

Таблица 14 - Результаты исследования крови после применения лекарственных препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15» в комплексе

Показатель	Подопытная группа (n = 15)	Группа сравнения 1 (n = 15)	Группа сравнения 2 (n = 15)	Контрольная группа (n = 15)
Эритроциты, млн/мкл	8,45 ± 0,5***	8,62 ± 0,5***	8,52 ± 0,33***	8,50 ± 0,6
Гемоглобин, г/л	110,8 ± 2,8**	106,8 ± 6,8**	99,9 ± 7,2**	97,80 ± 17,7
СОЭ, мм/ч	61,30 ± 6,9**	62,45 ± 6,7**	57,80 ± 6,5**	52,25 ± 5,8
Гематокрит, л/л	0,39 ± 0,04***	0,39 ± 0,05***	0,40 ± 0,04***	0,38 ± 0,03
Лейкоциты, тыс/мкл	8,1 ± 1,2***	8,0 ± 1,3***	7,8 ± 0,9***	7,8 ± 0,8
Лимфоциты, тыс/мкл	24,18 ± 1,6**	18,99 ± 1,7**	22,25 ± 0,8**	18,80 ± 2,1
МСНС (ср. Нг в эр), г/л	311,52 ± 13,2**	310,02 ± 13,5**	281,75 ± 13,5**	278,80 ± 12,7

* - $p \leq 0,01$; ** - $p \leq 0,05$; *** - $p > 0,05$ – достоверность изменений по отношению к контролю

Из данных таблицы 14 следует, что в сыворотки крови кобыл подопытной группы оказалась концентрация гемоглобина достоверно выше на 11,7 %, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$); СОЭ в сыворотке крови кобыл подопытной группы достоверно выше контрольной группы на 14,7 % ($p \leq 0,05$); количество лимфоцитов в подопытной группе достоверно выше на 22,2 %, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$); показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) в сыворотке крови подопытной группы достоверно выше на 10,5 %, чем аналогичный показатель в контрольной группе ($p \leq 0,05$).

Достоверных различий в содержании эритроцитов (в подопытной группе ниже на 0,59 % при $p > 0,05$), лейкоцитов (в подопытной группе выше на 3,7% при $p > 0,05$), и в показателях гематокрита (в подопытной группе выше на 2,5 % при $p > 0,05$) не выявлено.

При анализе результатов морфологического исследования крови в группах сравнения выявлены следующие отличия от контрольной группы: концентрация гемоглобина достоверно выше в группах сравнения №1 и №2 на 8,2 % и 2,1% соответственно ($p \leq 0,05$); СОЭ в сыворотке крови кобыл в группах сравнения №1 и №2 достоверно выше на 16,3 % и 9,6 % соответственно ($p \leq 0,05$); количество лимфоцитов в крови в группах сравнения №1 и №2 достоверно выше на 15,5 % и 17,1 % соответственно ($p \leq 0,05$), чем в контрольной группе; показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) выше у кобыл групп сравнения №1 и №2 на 10,05% ($p \leq 0,05$) и 1,04 ($p > 0,05$) % соответственно, чем в крови кобыл контрольной группы.

Достоверных различий в содержании эритроцитов (в группах сравнения №1 и №2 выше на 1,39 % и 0,20 % соответственно при $p > 0,05$), лейкоцитов (в группах сравнения №1 и №2 выше на 2,5 % и 0,0 % соответственно при $p > 0,05$), и в показателях гематокрита (в группах сравнения №1 и №2 ниже на 2,5 % и 5,0 % соответственно при $p > 0,05$) не выявлено.

При расшифровке результатов морфологического анализа крови за наиболее достоверный показатель состояния красной крови решено было взять показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС). Изменение концентрации МСНС в сыворотке крови жеребых кобыл всех групп до введения лекарственных препаратов и через 2 недели после последней инъекции препарата «Гемобаланс» изображено на рисунке 27. Изменение концентрации гемоглобина в сыворотке крови, полученной при тех же условиях, изображено на рисунке 28. Отсутствие достоверного снижения концентрации эритроцитов и тенденция к увеличению концентрации гемоглобина в крови говорит о хорошем состоянии системы гемопозеза. Достаточная концентрация гемоглобина позволяет

предотвратить гипоксию плода, снижая частоту перинатальной смертности и рождения гипотрофиков.

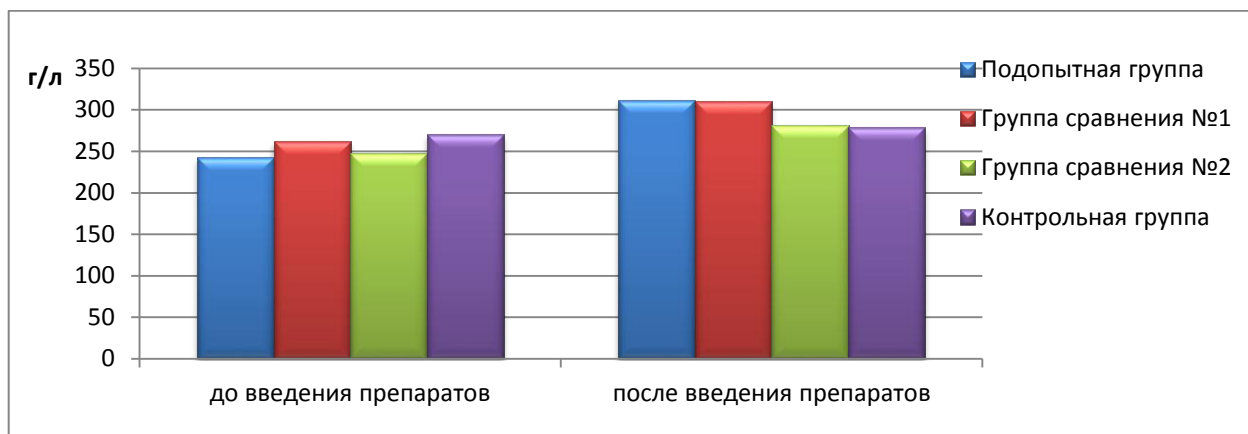


Рисунок 27 - Состояние элементов красной крови у кобыл в эксперименте – показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC).

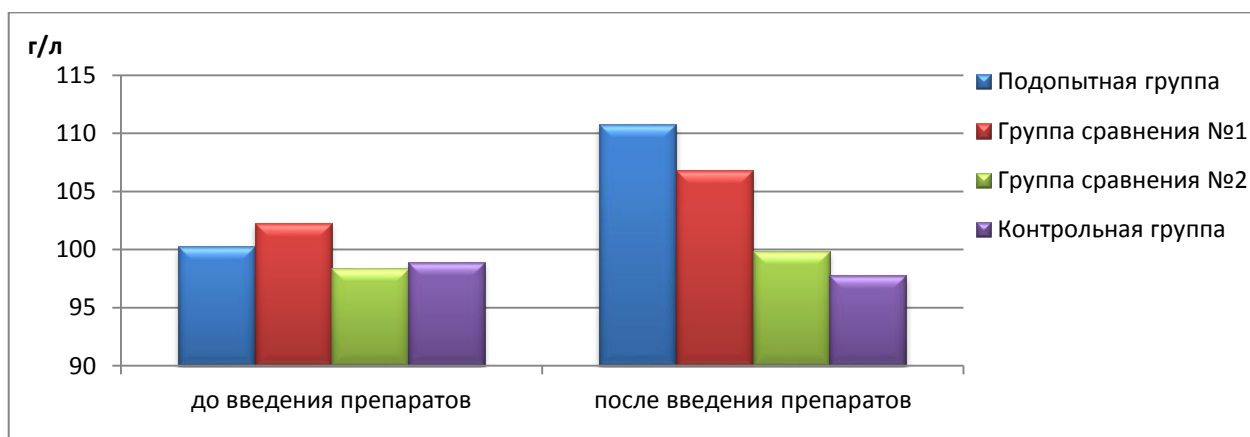


Рисунок 28 - Состояние элементов красной крови у кобыл в эксперименте – концентрация гемоглобина в сыворотке крови.

Из рисунков 27 и 28 видно, что наибольшего улучшения состояния красной крови удалось достичь при применении лекарственного препарат «Гемобаланс».

Имеется тенденция к снижению показателей крови, зависящих от объема циркулирующей крови: число эритроцитов, гематокрит, уровень гемоглобина.

К показателям, контролирующим состояния красной крови, так же относится скорость оседания эритроцитов. В проведенном исследовании СОЭ не выходит за пределы референтных значений. Относительное её увеличение расценивалось как физиологически обоснованное, являющееся нормальным во время беременности. Изменения показателя СОЭ не имеет клинического значения, так как этиология изменений имеет мультифакторный характер, достоверно определить их причину не представляется возможным.

Изменение количества лимфоцитов в крови жеребых кобыл всех групп до введения лекарственных препаратов и через 2 недели после последней инъекции препарата «Гемобаланс» изображены на рисунке 29.

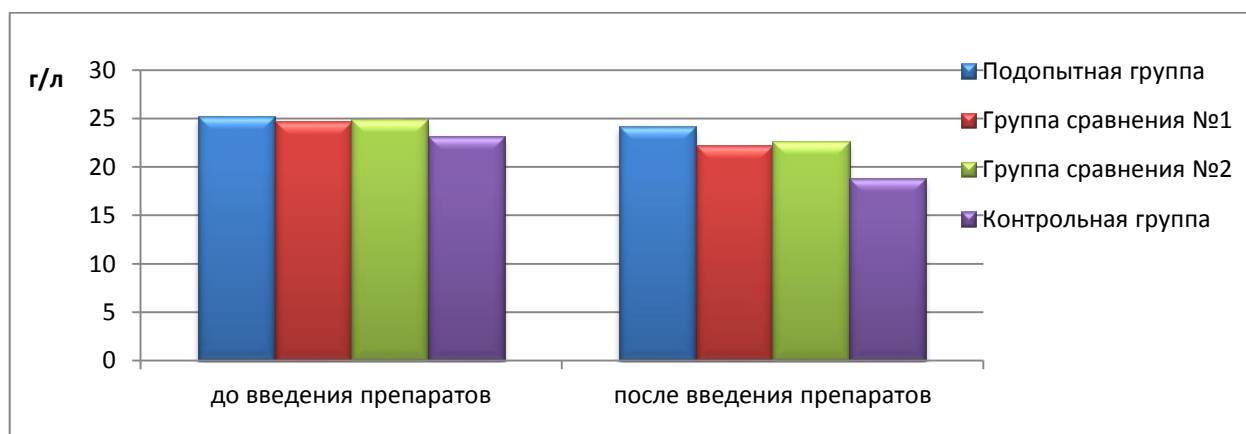


Рисунок 29 - Состояние элементов белой крови у кобыл в эксперименте – количество лимфоцитов в крови.

На рисунке 29 видно, что наибольшего улучшения состояния белой крови удалось достигнуть при применении лекарственного препарат «БФ-15».

2.2.4.2 Результаты биохимического исследования молозива

Целью исследования состава молозива явилось изучение комплексного влияния лекарственных препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15» на биохимические и иммунологические параметры молозива лошадей.

Результаты биохимического анализа молозива первых часов лактации представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Состав молозива первых часов лактации

Показатель	Подопытная группа (n = 15)	Группа сравнения 1 (n = 15)	Группа сравнения 2 (n = 15)	Контрольная группа (n = 15)
Общий белок, г/л	140,6 ± 14,3*	141,0 ± 15,4*	133,7 ± 13,2*	123,6 ± 11,8
Глобулины (G), г/л	108,17 ± 10,9*	108,30 ± 13,1*	102,80 ± 9,5*	98,3 ± 8,4
Альбумины (A), г/л	32,42 ± 3,4*	31,7 ± 3,5*	30,89 ± 3,7*	25,3 ± 3,9
A/G	0,3 ± 0,03*	0,3 ± 0,03*	0,3 ± 0,03*	0,3 ± 0,03
Ig A, л/л	6,85 ± 0,5*	6,87 ± 0,9**	6,50 ± 0,8*	5,35 ± 0,7
Ig M, л/л	10,81 ± 2,3 **	7,96 ± 0,9**	4,86 ± 0,8**	7,34 ± 0,9
Ig G1, л/л	14,5 ± 2,1 *	14,01 ± 1,9*	14,07 ± 1,2 *	13,30 ± 1,2
IgG2, л/л	18,7 ± 2,9 *	13,82 ± 2,9*	15,65 ± 1,4 *	10,68 ± 2,3
Ig G, л/л	27,8 ± 2,5 *	26,76 ± 2,9*	29,53 ± 1,5 *	23,38 ± 2,5

* - $p \leq 0,05$; ** - $p > 0,05$ – достоверность изменений по отношению к контрольной группе

Из данных таблицы 15 следует что, в молозиве первых часов лактации у кобыл подопытной группы концентрация общего белка достоверно выше на 13,7 % ($p \leq 0,05$); концентрация глобулинов достоверно выше на 10,0 % ($p \leq 0,05$); концентрация альбуминов на 36,04 % ($p \leq 0,05$); концентрация иммуноглобулина А достоверно выше на 28,03 % ($p \leq 0,05$); концентрация иммуноглобулина G1 достоверно выше на 9,02% ($p \leq 0,05$); концентрация иммуноглобулина G2 достоверно выше на 75,09 % ($p \leq 0,05$); концентрация иммуноглобулина G достоверно выше на 18,9 % ($p \leq 0,05$).

Достоверных различий в содержании иммуноглобулина М ($p > 0,05$) не выявлено.

При анализе результатов в группах сравнения выявлены следующие отличия от контрольной группы: концентрация общего белка больше в группе сравнения №1 – на 14,07 % - это самый лучший результат по группам. ($p \leq 0,05$). В группе сравнения №2 концентрация общего белка также увеличилась на 8,17 % по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$). Концентрация глобулинов в группе сравнения №1 на 10,17 % выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Этот результат равен результату в подопытной группе. Чуть ниже концентрация глобулинов в группе сравнения №2 – на 4,5 % выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Концентрация альбуминов в группе сравнения №1 и №2 на 25,3 % и 22,09 % соответственно выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Концентрация иммуноглобулина А в группе сравнения №1 и №2 на 28,7 % ($p > 0,05$) и 21,49 % ($p \leq 0,05$) соответственно выше, чем в контрольной группе. Концентрация иммуноглобулина G1 в группе сравнения №1 и №2 на 5,3 % и 5,7 % соответственно выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Концентрация иммуноглобулина G2 в группе сравнения №1 и №2 на 29,4 % и 46,5 % соответственно выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Концентрация иммуноглобулинов G в группе сравнения №1 и №2 на 14,4 % и 26,3 % соответственно выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$).

Достоверных различий в концентрации иммуноглобулина М в группах сравнения №1 и №2 ($p > 0,05$) не выявлено.

Несмотря на различие в содержание белка и его фракций, соотношение глобулинов и альбуминов во всех группах животных не отличается.

Секреторные жидкости не обладают постоянным стандартным составом. На основании этого было рассчитано соотношение количества иммуноглобулинов к общему количеству белка в секрете. Соотношение результатов подопытной группы, групп сравнения №1 и №2 и в контрольной группе составили – 0,361; 0,302; 0,307 и 0,296 соответственно, что говорит об объективном увеличении фракции иммуноглобулинов в группах, где применялись лекарственные препараты. Наилучшие результаты в подопытной и группе сравнения №2.

Результаты исследования белковых фракций молозива показаны на рисунке 30.

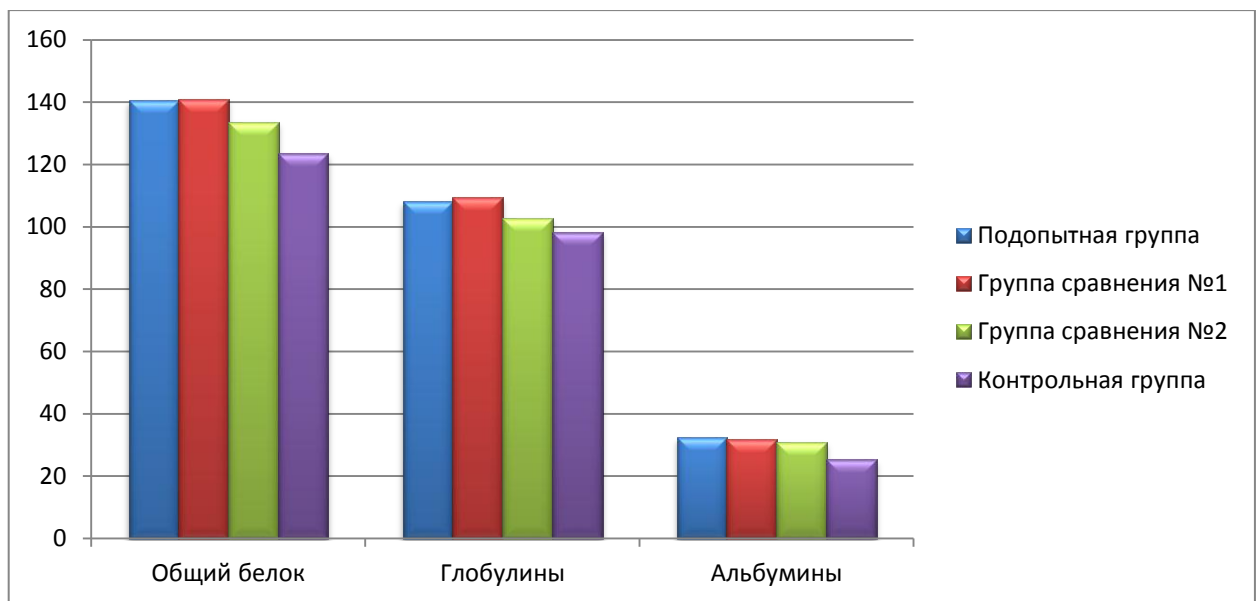


Рисунок 30 - Содержание белковых фракций в молозиве у кобыл в эксперименте.

На рисунке 30 видно, что наибольшее изменение концентраций белковых фракций по отношению к контрольной группе наблюдается у кобыл подопытной и группы сравнения №1.

Результаты исследования фракций иммуноглобулинов в молозиве показаны на рисунке 31.

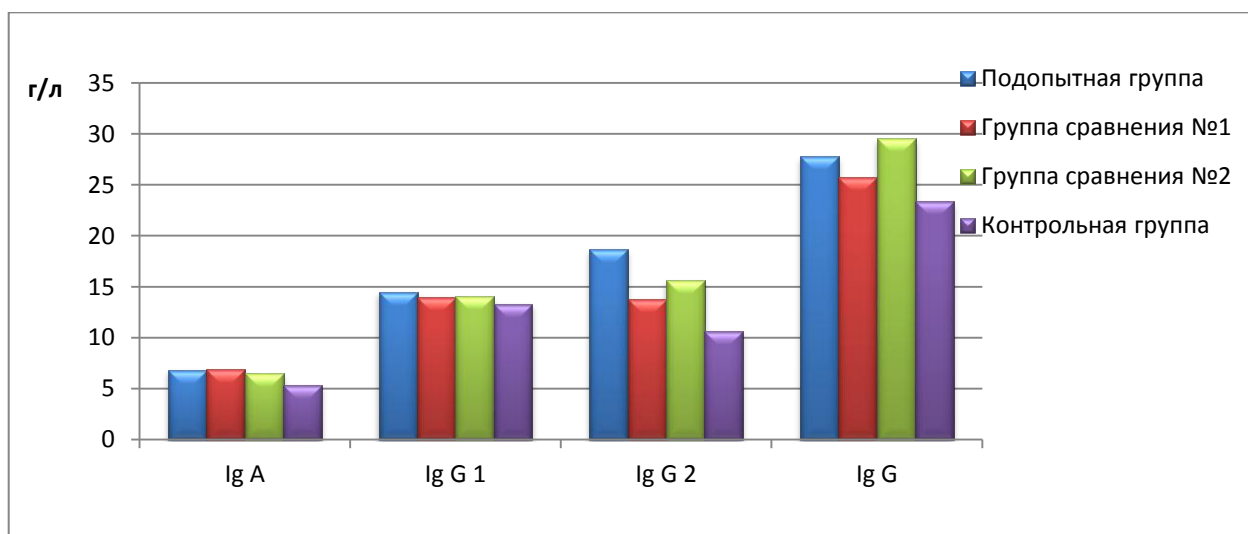


Рисунок 31 - Фракции иммуноглобулинов в молозиве кобыл в эксперименте.

На рисунке 31 видно, что наибольшее изменение концентраций белковых фракций по отношению к контрольной группе наблюдается у кобыл подопытной и группы сравнения №2.

2.2.4.3 Результаты морфологического исследования тканей плодной части плаценты

Оценивали степень васкуляризации тканей плаценты кобыл, получавших препарат «Гемобаланс», и кобыл из контрольной группы.

Средний вес плацент всех групп соответствовал референтным значениям. Достоверных отличий не выявлено.

У полученных во время исследования плодных частей плацент не наблюдалось патологических изменений состояния аллантаиса. Повреждений, разрывов тканей и сосудов не обнаружено.

У полученных во время исследования плацент не наблюдалось патологических изменений состояния хориона. Все изученные плаценты при макроскопическом исследовании были с характерной морфологической структурой – диффузные, с простыми ворсинками без утолщений.

В рамках морфологического исследования плодной части плаценты проводился анализ ангиогенного действия лекарственного препарата «Гемобаланс» методом морфологического и морфометрического исследований.

В гистологических срезах тканей плаценты, получавших препарат «Гемобаланс», имеет место пролиферация и полнокровие сосудов ворсин хориона, что связано с ангиогенным действием препарата.

При гистологическом исследовании плодной части плаценты кобыл из контрольной группы, у большинства животных (83,3%) явилась картина выраженных компенсаторно-приспособительных реакций. Характерными гистологическими изменениями плаценты стали гиперемия и диапедез ворсинок хориона, белковая и жировая дистрофии клеток синцитиотрофобласта. Ворсинки укорочены (рисунок 32). Слой трофобласта истончен, сами клетки трофобласта располагаются малыми группами и не собраны в функциональные узлы. Продуцируют небольшое количество синцития. Соединительнотканная строма отечная с разволокнением коллагеновых структур, содержит расширенные сосуды (рисунок 33).

Нарушения сосудистой системы влекут за собой возникновение дистрофических изменений в функциональных клетках трофобласта, а также уплотнение интерстициальной ткани.

Результаты исследований последов кобыл, получавших препарат «Гемобаланс», свидетельствуют об увеличении интенсивности ангиогенеза в тканях плодной части плаценты у 96 % кобыл. Ворсины хорошо развитые, длинные. Отсутствуют явления некроза и фибролизации кровеносных сосудов

(рисунок 34). Клетки трофобласта округлые, собраны в узлы, продуцируют большое количество эпителиального синцития (рисунок 35). Сицитий представлен высокопризматическими клетками. Все кровеносные сосуды заполнены клеточными компонентами крови без признаков тромбоза. Участков воспаления и онкологических изменений не найдено, что свидетельствует об отсутствии эмбриотоксического и тератогенного эффектов лекарственного препарата «Гемобаланс».

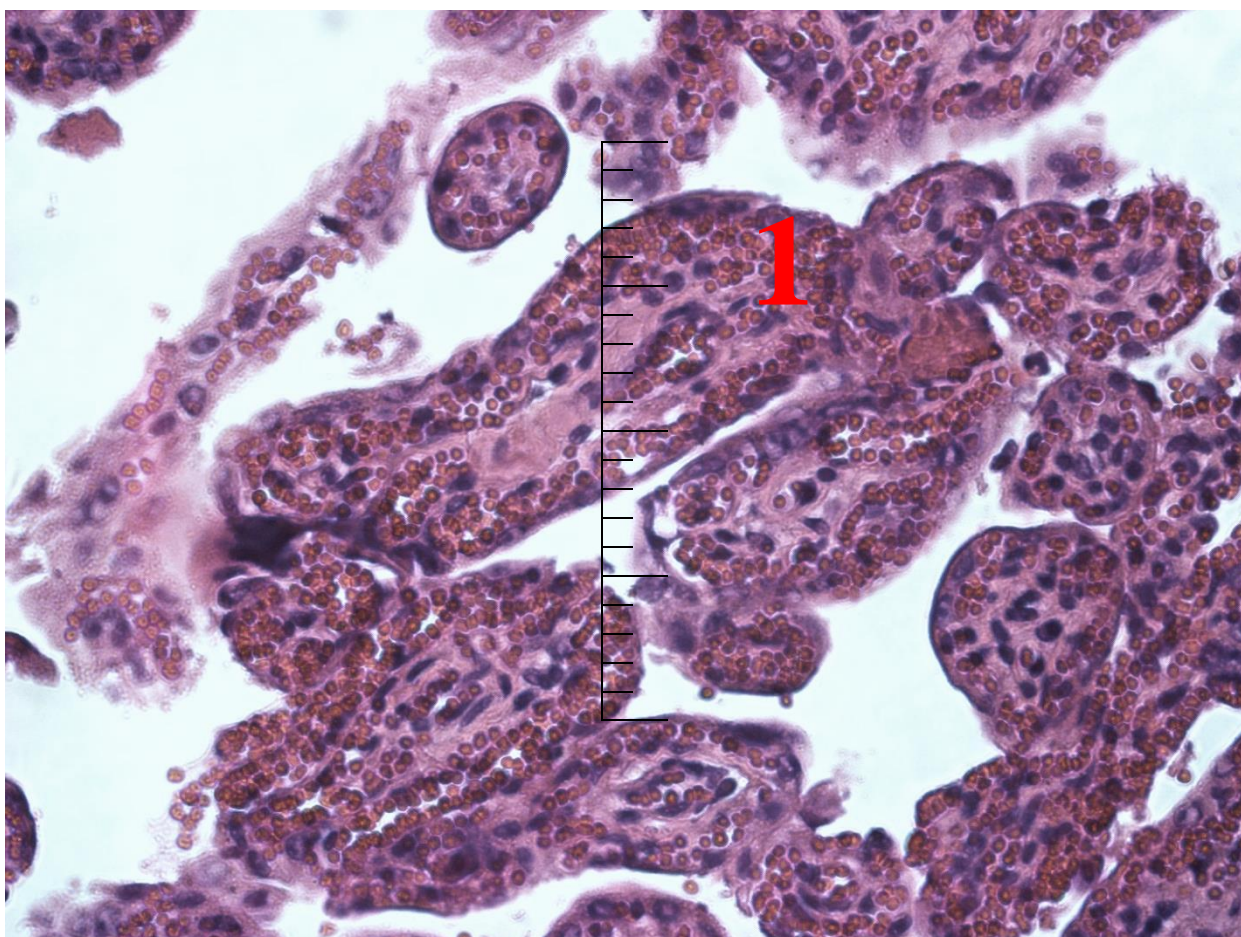


Рисунок 32 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – контрольная группа. Видны продольно-поперечные срезу сосудов ворсин с расширенными просветами (1).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: х 200.

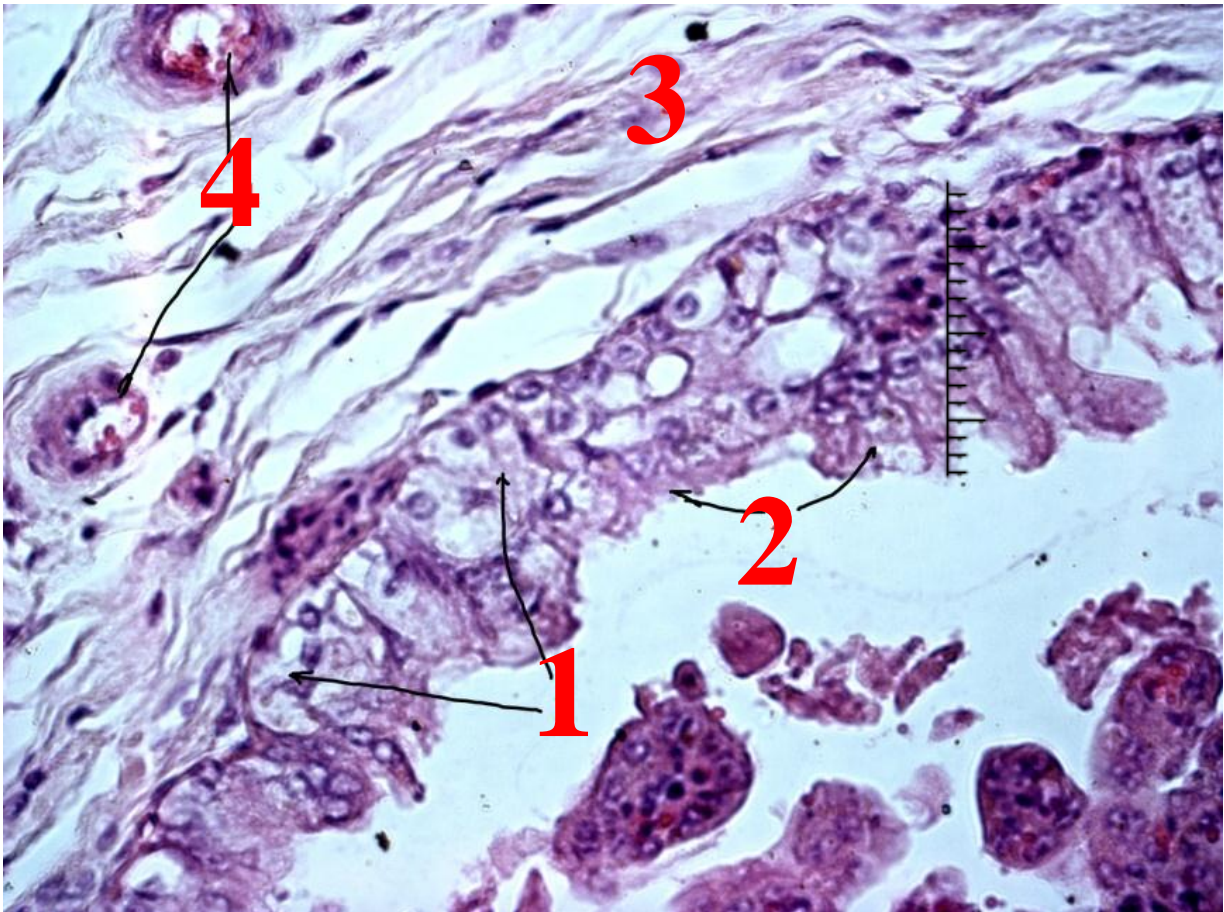


Рисунок 33 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – контрольная группа. Многорядный эпителий хориона (1) представлен синцитиотрофобластом на разных стадиях дифференцировки. Клетки распределены по поверхности хориона, не собраны в узлы, синцитий распределен по поверхности не равномерно (2). Стромальный компонент (3) в состоянии гипертрофии, с признаками разволокнения волокнистых структур и расширением кровеносных сосудов (4).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: x 100.

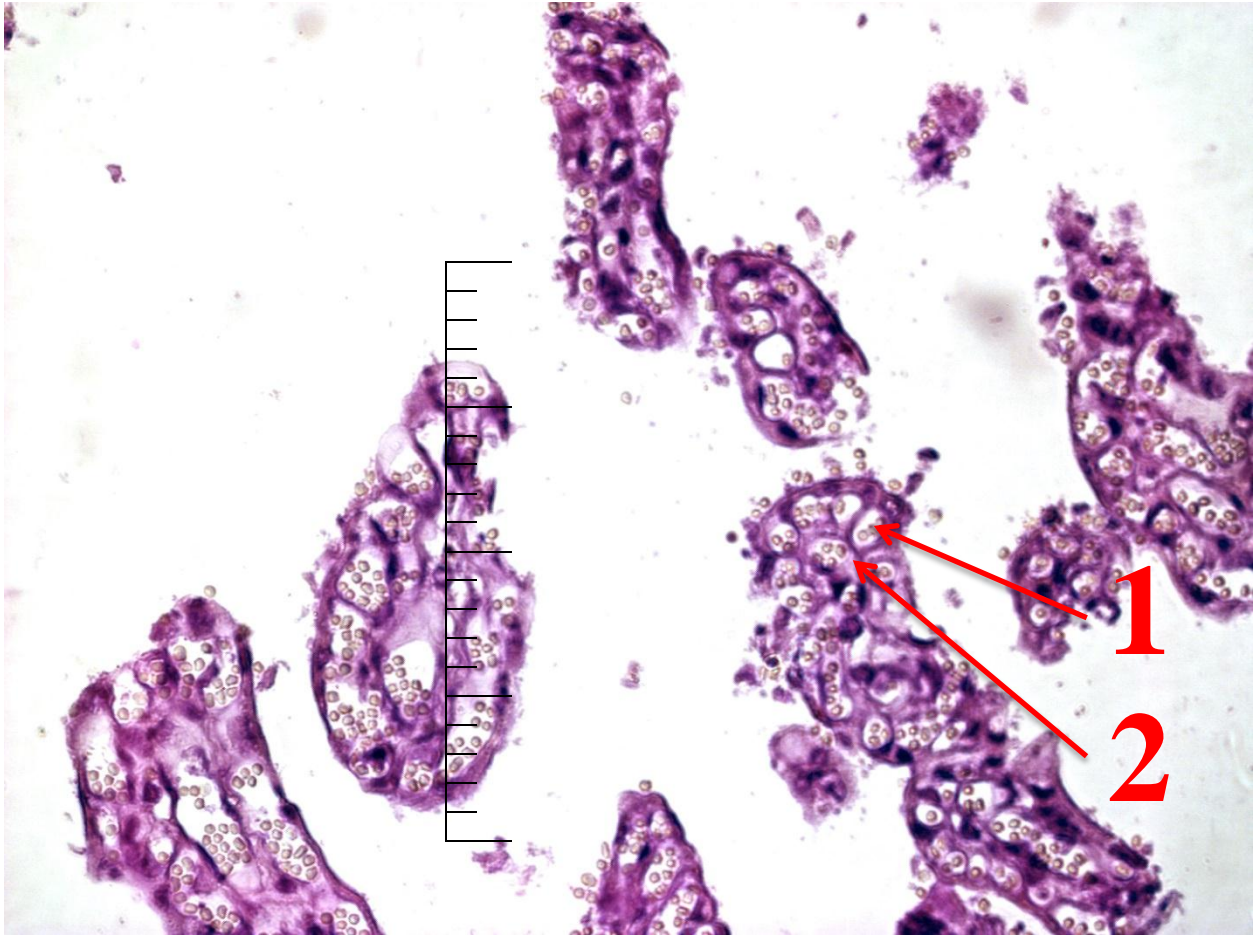


Рисунок 34 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – подопытная группа. Видны продольно-поперечные срезы васкуляризированных ворсин, сосудистый компонент без признаков гипердilatации (1). Видна базальная мембрана (2).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: x 200.

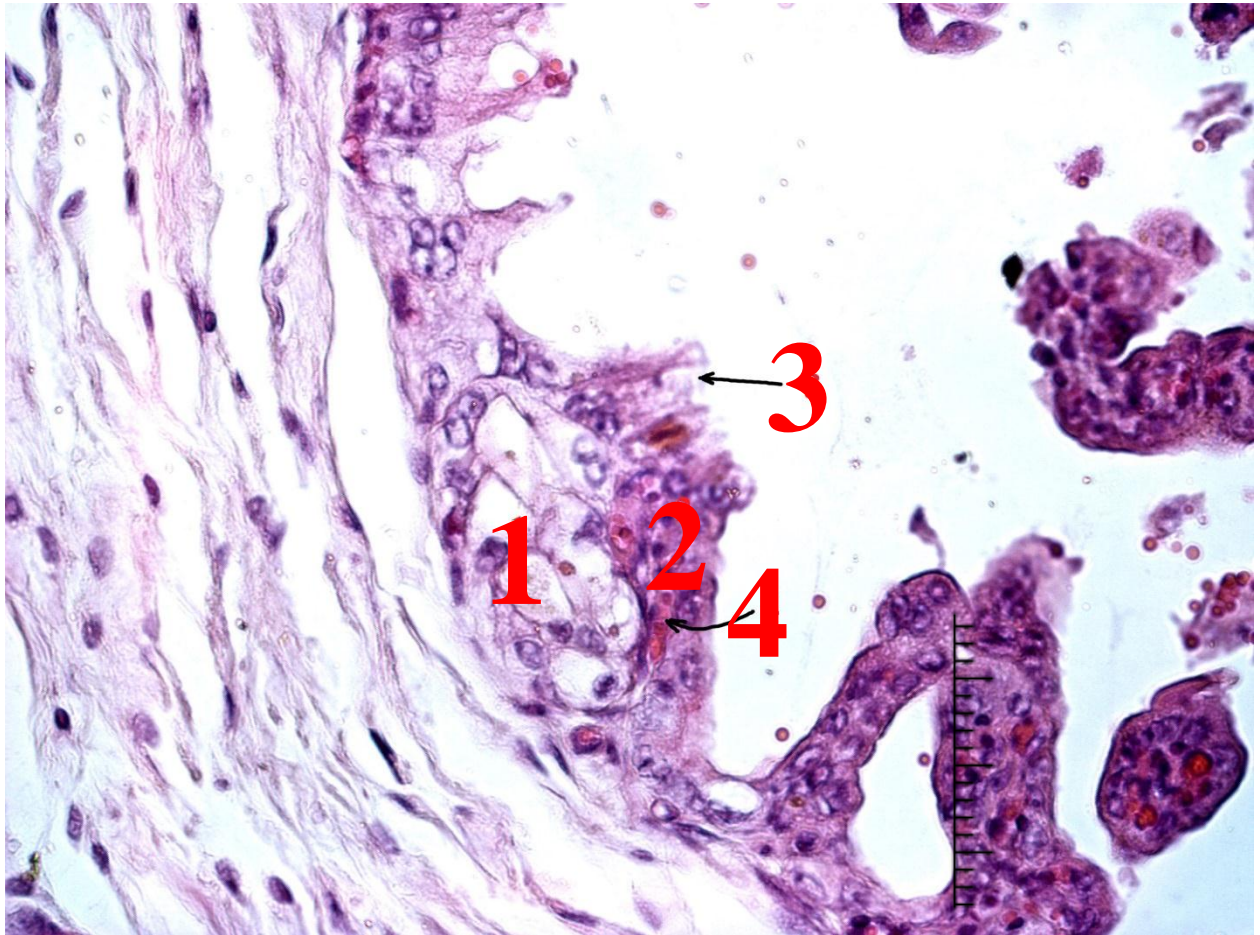


Рисунок 35 - Микропрепарат плодной части плаценты лошади – подопытная группа. Синцитициальные компоненты приобретают многоярдную структуру и скапливаются над клетками трофобласта (1). Распределение ядер в синцитии неравномерное. Клетки трофобласта приобретают квадратную и вытянутую форму, собраны в узлы, в которых располагаются в 3 - 4 слоя (2).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: x 100.

Морфометрический анализ показал увеличение показателя удельной площади просвета сосудов по отношению к стромальной ткани в ворсинах хориона в подопытной группе на 8,3 % по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$). Результаты исследования представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Удельная площадь сосудов ворсин хориона на 340 день жеребости (%)

	Подопытная группа (N = 15; n = 600)	Контрольная группа (N = 15; n = 600)
Средний диаметр	46,5 ± 1,1	42,6 ± 0,9
Сосудисто-стромальное соотношение	0,87	0,74

N – количество животных, n – количество полей зрения; $p \leq 0,05$

Из таблицы 16 видно, что регистрируется достоверное увеличение количества функционирующих сосудов в ворсинах хориона. При этом изменяется сосудисто-стромальное соотношение с 0,87 в подопытной группе до 0,74 в контрольной группе, что говорит о повышении васкуляризации тканей.

2.2.5 Жизнеспособность жеребят в ранний постнатальный период как показатель зрелости структуры плаценты

Результаты мониторинга заболеваемости и смертности жеребят, полученных от кобыл подопытной и контрольной группы, представлены в таблице 17 и на рисунке 36.

Таблица 17 - Показатель заболеваемости и смертности жеребят за учетный период

Показатель	Подопытная группа (n = 15)		Группа сравнения №1 (n = 15)		Группа сравнения №2 (n = 15)		Контрольная группа (n = 15)		Всего (n = 60)	
	Кол-во	% по группе	Кол-во	% по группе	Кол-во	% по группе	Кол-во	% по группе	Кол-во	% по группе
Заболеваемость	2	13,3	2	13,3	3	13,3	6	40,0	13	21,6
Смертность	0	0,0	1	6,6	0	0,0	4	26,6	5	8,3

Из данных таблицы 17 видно, что заболеваемость жеребят первого месяца жизни подопытной группы ниже на 26,7 %, чем в контрольной группе. Смертность жеребят подопытной группы равна 0,0, как и в группе сравнения №2. Данные не достоверны из-за малого количества животных, однако они характеризуют тенденцию влияния терапии на организм новорожденных жеребят.

Основные причины заболеваемости жеребят первого месяца жизни, участвующих в исследовании: задержка мекония (2), бактериальные гастроэнтериты (5), стафилококковые артриты (4), заболевания верхних дыхательных путей (2).

Основные причины смертности жеребят первого месяца жизни, участвующих в исследовании: бактериальные гастроэнтериты (3), пневмонии (1), гипотрофия с задержкой адаптации (1).

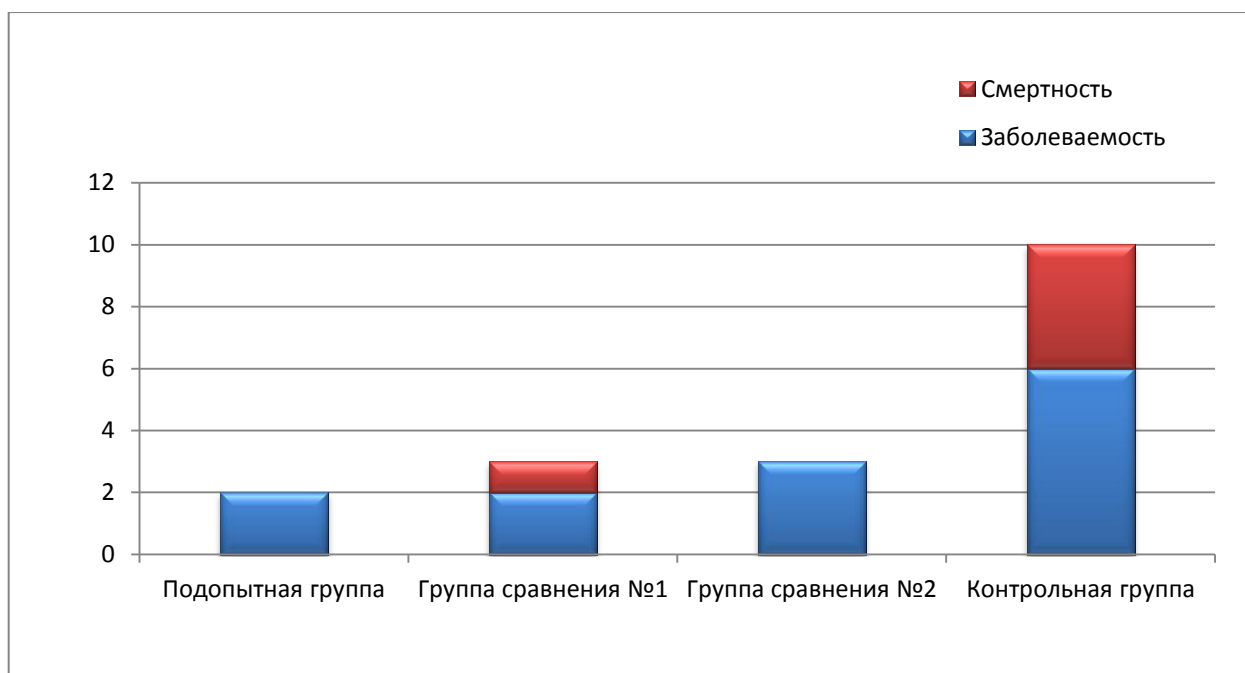


Рисунок 36 - Показатель заболеваемости и смертности жеребят за учетный период.

2.2.6 Экономическая эффективность

Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий в отрасли племенного коневодства определяется рациональным использованием материальных, трудовых и финансовых ресурсов направленных на охрану здоровья животных. Экономические аспекты не предполагают снижение расходов на лечение, однако преследуют цель выявить новые методы рациональной организации ветеринарных мероприятий. Социально-экономические показатели эффективности комплексного метода профилактики и лечения осложнений жеребости в условия конных заводов представлены в таблице 19:

Таблица 18 - Социально-экономическая эффективность от внедрения комплексного метода профилактики и лечения осложнений жеребости

Выгодополучатель	Эффекты
Отрасль коневодства	В связи с улучшением ветеринарных мероприятий, возрастает качество племенного поголовья, увеличивается его конкурентоспособность по сравнению с импортными лошадьми. Внедрение современного научно-обоснованного метода профилактики абортос позволяет выполнять целевые показатели отрасли в полном объеме. За счет сохранения поголовья лошадей на конных заводах, сохраняется занятость населения.
Племенные конные заводы	Рост продуктивности племенного поголовья. Снижение заболеваемости и смертности молодняка. Сохранение репродуктивного здоровья племенных конематок. Сохранение статуса племенного хозяйства.
Владельцы частного бизнеса	Повышение эффективности расходов. Конкурентоспособность на рынке племенных лошадей. Стабилизация поголовья и прирост производства. Снижение затрат трудочасов. Снижение количества конематок, утративших племенную ценность.

Для определения критерия экономической эффективности сравнивали затраты на выращивание молодняка. Подсчитывали затраты на получение молодняка традиционным методом и уровень заболеваемости/смертности при использовании такой технологии (результаты контрольной группы). А также подсчитывали затраты на получение молодняка с использованием профилактических мероприятий, уровень заболеваемости/смертности при этом (результаты подопытной группы).

Другим критерием успешности мероприятий является рост доходов от реализации здорового племенного молодняка. В случае рождения приплода при сниженной жизнеспособности, его стоимость оценивается по мясной цене – 90 руб/кг (2014 г). Реализуют в годовалом возрасте при живой массе в 350 кг. Выручка составляет 31 500 руб. за голову. Племенной годовалый молодняк в среднем по породам стоит 100 000 руб. за голову (2014 г).

В двухлетнем возрасте цена молодняка, переболевшего в неонатальном возрасте, составит 54 000 руб. при живой массе 600 кг. Цена племенного молодняка в среднем увеличивается на 20% в год –

$$(100\ 000 \text{ руб}/100 \% * 20\%) + 100\ 000 \text{ руб} = 120\ 000 \text{ (руб)}.$$

Таким образом, экономический анализ мероприятий заключается в оперировании следующими данными:

- затраты на мероприятие и полученный эффект (формула 4):

$$\text{Эф} = \frac{\text{прибыль} \times 100}{\text{себестоимость}} = \% \quad (4)$$

где прибыль равна разнице выручки и затрат на мероприятие. Себестоимость жеребенка при рождении оценивается затратами за два последних месяца содержания кобылы – 60000 руб за период. В себестоимость жеребенка подопытной группы также входит стоимостью ветеринарных мероприятий – 2460 руб. Складывается из стоимости лекарственных препаратов (1415 руб), расходного материала и работы (45 руб) специалиста (1000 руб).

$$\text{Эф традиционной технологии} = \frac{3150000 \text{ руб} * 100\%}{60000 \text{ руб}} = 52,5\% ,$$

$$\text{Эф внедренной технологии} = \frac{(100000 \text{ руб} - 2460 \text{ руб}) * 100\%}{60000 \text{ руб} + 2460 \text{ руб}} = 156,2\%$$

- определения величины предотвращенного экономического ущерба (формула 5):

* стоимость для группы

$$\text{Пу} =$$

(снижение заболеваемости и смертности) ** стоимость для группы(5)

Пу традиционной технологии в расчете на 10 гол. = 4 гол * 31500 руб (заболевшие) + 3,3 гол * 100000 руб (здоровые) + 2,6 гол. * 0 руб (погибшие) = 459,3 тыс. руб.

Пу внедренной технологии в расчете на 10 гол. = 1,3 гол * 31500 руб (заболевшие) + 8,6 гол * 100000 руб (здоровые) + 0,0 гол. * 0 руб (погибшие) = 908,6 тыс. руб.

- определения критерия экономической эффективности (формула 6):

$$\text{Кэф} = \frac{\text{Пу}}{\text{затраченные средства}}, \quad (6)$$

$$\text{Кэф традиционной технологии} = \frac{459333 \text{ руб}}{60000 \text{ руб} * 10 \text{ гол}} = 0,76,$$

$$\text{Кэф внедренной технологии} = \frac{908666 \text{ руб}}{62460 \text{ руб} * 10 \text{ гол}} = 1,45$$

Данные, отражающие экономическую эффективность внедренного метода лечения и профилактики осложнений жеребости по сравнению с традиционным методом, представлены в таблице 19:

Таблица 19 - Экономическая эффективность комплексного метода профилактики и лечения осложнений жеребости для конных заводов

Показатель	Традиционный метод	Внедренный метод	Расчет эффективности
Рост доходов от реализации здорового племенного молодняка	31500 руб. за годовалую лошадь	100000 руб. за годовалую лошадь	Дополнительная выручка = рост цены (20% в год) * поголовье молодняка

Эффективн ость расходован ия средств	52,5%	156,2%	$Эф = \frac{\text{прибыль} \times 100}{\text{себестоимость}} = \%$
Предотвращенный экономический ущерб	459,3 тыс. руб.	908,6 тыс. руб.	Пу = снижение заболеваемости и смертности, руб
Критерий экономической эффективности	0,76	1,45	$Кэф = \frac{Пу}{\text{затраченные средства}}$

Из данных таблицы 19 видно, что внедрение методов профилактики и лечения осложнений жеребости являются обязательным в технологии выращивания племенного молодняка лошадей. Коэффициент экономической эффективности внедренного метода превышает таковой у традиционного метода в 1,8 раз. Можно сделать вывод, что прибыль от реализации здорового молодняка покрывает затраты на профилактику плацентарной недостаточности у племенных кобыл.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Важную роль в решении проблемы улучшения качества приплода играет своевременная и надежная диагностика патологии жеребости кобыл, в частности плацентарной недостаточности. Одной из причин возникновения плацентарной недостаточности является сниженный уровень обмена веществ в организме матери. Эта проблема имеет полиэтиологический характер: может возникать из-за индивидуальных особенностей организма самки или же из-за нарушения в кормлении и зоогигиеническом уходе за беременным животным.

Среди всех причин, способных влиять на формирование плаценты, наибольшее внимание специалисты уделяют нарушениям обмена веществ (Баженова Н.Б., 1995; Карпенко Л.Ю., Андреева А.Б., Бахта А.А., 2006; Племяшов К. В., 2010; Корочкина Е.А., Моисеенко Д.О., 2011; Андреева А. Б., 2012). Они утверждают, что рост и развитие фетоплацентарного комплекса во многом зависит от состояния матери, и всякое усиление или ослабление функций органов материнского организма оказывает коррелятивное влияние на его состояние.

В большей степени возможные нарушения обмена веществ влияют на состав молозива. Биохимическое исследование качества молозива описаны в работах многих современных авторов (Брюйя Ж.Б., 2006; Карпенко Л. Ю., 2006; Csapo J., Salamon Sz., 2009; Salamon R.V., Salamon Sz., *et al.*, 2009). В настоящее время лабораторные методы исследования метаболических проблем обладают высокой чувствительностью и достаточной точностью, чтобы быть рекомендованными для обязательного использования при диагностике воспроизводительной способности кобыл. В том числе, её молочной продуктивности (Лазарев Д. И., 2007).

Известно, что наряду с нехваткой питательных веществ, отрицательное влияние на внутриутробное развитие плода оказывает недостаток кислорода,

вызванный нарушением роста сосудов плаценты. Предрасполагающим фактором к развитию гипоксии плода является нарушение системы крови, снижение концентрации гемоглобина и эритроцитов в сыворотке крови. Фармакокоррекция железодефицитных анемий у лошадей в последний триместр является актуальной задачей в ветеринарном акушерстве, позволяющей повысить жизнеспособность приплода (Андреева А.Б., Бахта А.А., Карпенко Л.Ю., 2011). Однако воздействие только на систему гемопозза не является комплексным решением проблемы гипоксии плода. Улучшение морфологического состояния тканей плацентарного комплекса позволяет увеличить снабжение плода кислородом. Гипоксия плода являются частыми осложнениями беременности и остается одной из основных причин тяжелых заболеваний в раннем неонатальном периоде (Шерстенников И. Л., 1989).

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики состояния благополучия беременности, не все новейшие разработки доступны для использования в производстве. Так, по мнению многих специалистов, наилучшим методом определения благополучия беременности является использование доплерометрии. Однако это дорогостоящая процедура, требующая отдельного кабинета и узкоспециализированного персонала. Широкому кругу коневладельцев она не доступна. На втором месте по информативности находится УЗ-исследование с применениями трансректального и трансабдоминального датчиков. Методика хорошо изучена и применяется в диагностике беременности лошадей. Однако барьером к её популяризации является недостаточное количество квалифицированных специалистов, что сводит к нулю всю информативность метода.

Наилучшим выходом в сложившейся ситуации является адаптация к российской реальности новейших технологий. Наука накопила достаточный опыт в лабораторной диагностике изменений обменных процессов в организме кобылы, многие ученые мира занимаются изучением особенностей лактации и плацентации лошадей.

В нашем исследовании применялись общепринятые методы диагностики состояния воспроизводительной функции кобыл, такие как биохимический и

морфологический анализ сыворотки крови, определение маркеров плацентарной функции, определение состава молозива и морфологическая оценка тканей плодной части плаценты и пуповины. Определение состава сыворотки крови было призвано выявить нарушение обмена белков, жиров, углеводов, азотистого и пигментного обменов. А также определить уровень гемопозза в организме беременной кобылы. Это исследование позволило выявить первичные причины изменения качества молозива и гистологического строения плодной части плаценты.

Результаты исследований согласуются с референтными значениями, указанными другими авторами (Воронин Е. С., 2006; Карпенко Л. Ю., 2007; Knottenbelt D.C., 2003; Csapo J., Salamon Sz., 2009). Снижению показателей до нижней границы референтных значений сопутствовали патологические изменения качественного состава молозива и гистологической структуры плаценты.

Биохимическое и морфологическое исследование крови не показало достоверных различий у кобыл с признаками осложнения жеребости и здоровых животных. С другой стороны, с помощью определения маркеров плацентарной функции в крови (концентрация прогестерона, эстрадиола E2, кортизола и щелочной фосфатазы) можно эффективно диагностировать осложнения беременности. Отражены результаты обследования гормонального статуса кобыл с нормальным типом реакции и напряжением гормональной функции. Достоверно установлено, что напряжение гормональной функции проявляется увеличением концентраций прогестерона на 34,4 % и эстрадиола E2 на 24,2 %.

Наибольший интерес в изучении состава молозива в качестве ретроспективной диагностики плацентарной недостаточности представляет определение иммуноглобулинов А и G, концентрация которых в молозиве матерей жеребят-нормотрофиков на 35,0 % и 41,9 % была соответственно выше ($p \leq 0,05$), чем в крови матерей жеребят-гипотрофиков.

Гистологический метод анализа структуры плодной части плаценты представляет наибольший диагностический интерес, так как напрямую отражает условия, в которых развивался плод. В ходе исследований была определена и

описана характерная структура зрелой, незрелой и стареющей плаценты. Полученные результаты выявили закономерность между структурой плодной части плаценты и воспроизводительной функцией кобылы. Нами был установлен показатель точности исследования (Асс), равный 73,3 %.

Наибольший уровень совпадений (положительный результат диагностики / отрицательный результат диагностики) между методами исследований был между методом определения маркеров плацентарной функции и определением гистроструктуры плаценты - 81,8 % совпадений положительных диагнозов и 93,3 % совпадений отрицательных диагнозов.

Разнообразие методов диагностики плацентарной недостаточности свидетельствует о полиэтиологичности проблемы. Чаще всего на изменение метаболического уровня плаценты влияют ненадлежащие условия содержания животных, несбалансированное кормление, что оказывает стрессовое воздействие на организм (Александров В., 2001; Лазарев Д. И., 2007). Так как трудно определить конкретную причину, вызвавшую развитие патологического состояния, требуется применение комплексных лекарственных средств.

Отечественные ученые используют в профилактических и лечебных целях такие комплексные препараты, как «Фоспренил», «Катозал», «Лигфол», «Дюфалайт», «Гамавит», «Достим». Препараты доказывают свою терапевтическую эффективность в ветеринарной практике.

В 2006 году были получены положительные результаты по применению Фоспренила (стимулятор естественной резистентности и иммунитета) и Гамавита (комплексное биотонизирующее средство) на поголовье нескольких конных заводов России. Препараты применялись для увеличения выхода и сохранности жеребят (Деева А.В., 2005).

Обсуждая вышеперечисленные препараты, следует оговорить, что многие из них не имеют строго прописанного состава в инструкции. Из-за этого, такие препараты скорее можно отнести к группе гомеопатических и не рассматриваемых академической наукой.

Те же препараты, для которых был проведен весь комплекс доклинических испытаний, являются дорогостоящей альтернативой стандартному лечению. Также следует подчеркнуть такие недостатки, как отсутствие широких клинических испытаний на беременных лошадях, что препятствует рекомендации препаратов как проверено безопасных (для организма жеребой кобылы и плода).

В своих исследованиях мы применяли комплексный препарат «Гемобаланс» в сочетании с жидким оральным пробиотиком «БФ-15».

Выбранная схема применения лекарственного препарата «Гемобаланс» согласуется с рекомендациями многих специалистов (Карпенко Л.Ю., Андреева А.Б., 2007; Племяшов К. В., 2010). Введение препарата жеребым кобылам улучшает метаболические процессы в тканях плаценты и компенсирует недостаток биологически активных веществ в рационе кобылы.

Применение пробиотика «БФ-15» положительно влияет на обмен веществ, улучшая пристеночное пищеварение и увеличивая усвояемость кормов. «БФ-15» снижает вероятность возникновения колик и улучшает местный иммунитет, что корректирует белковый состав молозива. (Балышев А.В. и др., 2013; Данилевская Н.В., 2007)

Таким образом, существует целый ряд клинических свидетельств, которые подтверждают актуальность поставленной цели выявить клинико-морфологические особенности проявления плацентарной недостаточности у кобыл на поздних сроках беременности для совершенствования методов диагностики и коррекции данной патологии.

Полученные нами положительные результаты комплексной терапии с применением лекарственных препаратов «Гамобаланс» и пробиотического комплекса «БФ-15» для коррекции нарушений обмена веществ в тканях плаценты и молочной железы подтверждают исследования многих авторов об эффективности использования данной группы лекарственных средств в ветеринарной практике.

Благодаря коррекции возможных нарушений метаболизма и поддержания организма в то время, когда он испытывает повышенные метаболические

нагрузки, нам удалось улучшить жизнеспособность приплода. Заболеваемость жеребят первого месяца жизни подопытной группы снизилась на 18,3 % ($p > 0,05$), по сравнению с контрольной группой. Смертность жеребят подопытной группы равна 0,0; как и в группе сравнения №2 ($p > 0,05$).

Анализ клинического материала свидетельствует о правильности выбранного пути лечения и профилактики плацентарной недостаточности.

При сборе клинического материала учитывали биохимические и морфологические показатели крови жеребых кобыл. Так, концентрация глюкозы, общего белка, креатинина, цианокобаламина, гемоглобина, СОЭ, лимфоцитов и МСНС в сыворотки крови кобыл подопытной группы оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе (на 16,3 %; 10,78 %; 17,8 %; 9,5 %; 11,7 %; 14,7 %; 22,2 % и 10,5 % соответственно; $p \leq 0,05$). Данные результаты были выше, чем в группах сравнения.

Концентрация общего и прямого билирубина сыворотки крови кобыл подопытной группы достоверно ниже контрольной группы (на 62,7 % и 12,8% соответственно; $p \leq 0,05$).

Следующим шагом оценки влияния комплексной терапии на воспроизводительную способность кобыл, было определение состава молозива первых часов лактации. Так, концентрация общего белка, глобулинов, альбуминов, иммуноглобулина А, иммуноглобулина G1, иммуноглобулина G2, фракции иммуноглобулинов G в целом, в молозиве кобыл подопытной группы оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе (на 13,7 %; 10,0 %; 36,04 %; 28,03 %; 9,02 %; 75,09 % и 18,9 % соответственно; $p \leq 0,05$). Данные результаты были выше, чем в группах сравнения (концентрация общего белка, в группе сравнения №1 – 14,07 %; $p \leq 0,05$).

Известно, что здоровье молочной железы и воспроизводительная функция тесно связаны. Снижение молочной продуктивности влечет за собой снижение жизнеспособности приплода. С другой стороны, заболевания половых органов снижают молочную продуктивность посредством прямой гормональной связи. В

случае присутствия очага инфекции в половых органах, это может вызывать классический синдром метрит-мастит-агалактии.

Учитывая важность диагностики плацентарных условий, в которых существовал плод до рождения и в свете вышеизложенной концепции, нами была проведена морфологическая оценка тканей плодной части плаценты и пуповины.

Проведенные исследования доказали ангиогенное действие лекарственного препарата «Гемобаланс» на ткани плаценты. В изученных гистологических срезах тканей плаценты лошадей, получавших препарат «Гемобаланс», имеет место пролиферация сосудов ворсин хориона, что связано с ангиогенным действием препарата. Морфометрический анализ показал увеличение показателя удельной площади просвета сосудов по отношению к стромальной ткани в ворсинах хориона в подопытной группе на 8,3 % по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$). При этом изменяется сосудисто-стромальное соотношение с 0,87 в подопытной группе до 0,74 в контрольной группе.

Приспособительно-компенсаторные реакции, обнаруженные в тканях плаценты кобыл контрольной группы, характеризуются расширением и кровонаполнением сосудов ворсин, диапедезом клеточных элементов крови, отеком стромы, дистрофическими изменениями синцитиотрофобласта.

В то же время, основываясь на собственных исследованиях, мы не исключаем, что в случае хронической плацентарной недостаточности, возникшей во втором триместре, применение только биологически активных препаратов не дает желаемых результатов.

Важно, что в тканях плацент кобыл подопытной группы не обнаруживалось участков воспаления или онкологических изменений, что свидетельствует об отсутствии эмбриотоксического и тератогенного эффектов лекарственного препарата «Гемобаланс».

При назначении препаратов, направленных исправить погрешности кормления, нельзя добиться положительных результатов без должного зоогигиенического ухода. Лечение должно быть комплексным и с учетом всех физиологических потребностей лошади. В том числе нужно обеспечить животному

достаточный моцион, сено в свободном доступе, минимизировать стрессирующие факторы, и контролировать компетентность обслуживающего персонала.

Лекарственный препарат «БФ-15» был использован нами для:

- улучшения микрофлоры кишечника и подавления возможного развития патогенной микрофлоры;
- нормализации пищеварения, перистальтики кишечника и дефекации; снижения возможной токсичности кормов и возникновения колик;
- повышение переваримости и усвоения корма;
- повышение местного иммунитета слизистой кишечника.

Препарат «БФ-15» легко задавать с кормом, он приятен на вкус, повышает аппетит лошади. Побочным действием лекарственного препарата является улучшение шерстного покрова и состояния кожи у кобыл.

Пробиотик «БФ-15» включает жизнеспособные штаммы *B. bifidum*, которые размножаются в толстом кишечнике лошади и имеют высокую ферментативную активность. (Данилевская Н.В., 2007).

Кроме того, по данным литературы, пробиотические препараты способны влиять на биохимические и морфологические показатели крови. Н.В Данилевская доказала повышение общего белка и глюкозы в экспериментах на жеребых кобылах (2007). А.В. Балышев с соавторами доказал терапевтическую эффективность пробиотиков на телятах за счет повышения числа эритроцитов, лимфоцитов и гемоглобина в крови (2013).

Лекарственный препарат «Гемобаланс» был использован нами для:

- поддержания оптимального уровня метаболизма в организме жеребых кобыл и тканях плаценты в третьем триместре;
- коррекции нарушений обменных процессов в органах воспроизводительной системы;
- нормализации состава молозива;
- стимуляции ангиогенеза в тканях плаценты;
- повышения жизнеспособности новорожденных жеребят;

Действие осуществляется за счет особенностей фармакокинетики активных компонентов лекарственного препарата «Гамобаланс». Входящие в состав витамины, аминокислоты и микроэлементы являются биологически активными веществами, направленно влияющих на повышение резистентности, интенсивности роста и продуктивности животных (Баженова Н. Б., 1995).

Биологически активные вещества способны включаться в определенные звенья цикла обмена веществ, изменяя ряд физиологических процессов в организме. Витамины взаимодействуют с гормональными веществами, нормализуя интерорецепторные и афферентные реакции, обеспечивая этим ведущую роль центральной нервной системы в регуляции всех видов обмена веществ (Баженова Н. Б., 1995).

Сбалансированная формула лекарственного препарата «Гемобаланс» позволяет потенцировать положительное влияние каждого компонента на организм. Так, витамин В₁₂ не оказывает положительного эффекта на организм без достаточного количества протеинов (Бунин В. Н., 1982). Добавление в состав «Гемобаланса» метионина и L-лизина обеспечивает физиологический эффект цианокобаламина. Кроме того, достаточное количество соли железа помогает справиться с актуальной для беременного организма проблемой железодефицитной анемии. С другой стороны, в составе «Гемобаланса» нет витамина Е и витамина А, обладающих тератогенными и эмбриотоксическими свойствами (Кирющенко А. П., Тараховский М.Л., 1990).

На основании опытов и полученных результатов, можно сделать заключение, что проведенные нами исследования показали преимущества комплексной терапии с применением лекарственных средств «Гемобаланс» и «БФ-15» на 270 – 300 день жеребости для коррекции плацентарной недостаточности, о чем свидетельствует нормализация биохимических и морфологических показателей сыворотки крови, а также состава молозива, улучшение васкуляризации тканей плаценты и, как следствие, получение более жизнеспособного приплода.

1. ВЫВОДЫ

1. Плацентарная недостаточность у кобыл на поздних сроках беременности характеризуется напряжением гормональной функции с увеличением концентраций прогестерона более чем на 34,4 % и эстрадиола E2 на 24,2 % ($p \leq 0,05$), что объясняется активацией адаптационно-компенсаторных резервов, повышением продукции стероидных гормонов и их метаболитов.

2. Изменение белкового состава молозива в связи с наличием плацентарной недостаточности характеризуется достоверным снижением концентрации иммуноглобулинов А и G в молозиве на 35,0 % и 41,9 % соответственно ($p \leq 0,05$).

3. Зрелость структуры плаценты лошади определяется по соотношению сосудисто-стромальных элементов. К 300-му дню жеребости число сосудов и их просвет увеличивается. Основным критерием оценки зрелости плаценты служит образование трофобластных узлов – скоплений клеток трофобласта, равномерно покрытых синцитием.

4. Диагностическое значение при плацентарной недостаточности у кобыл имеют: изменение концентрации прогестерона и эстрадиола E2, белковый состав молозива и степень зрелости плаценты. Наибольший уровень совпадений установлен между изменением концентрации прогестерона / эстрадиола E2, и гистроструктуры плаценты - 81,8 % совпадений положительных диагнозов и 93,3 % совпадений отрицательных диагнозов.

5. Применение препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15» по предложенной схеме позволило улучшить показатели метаболизма в организме беременных кобыл. Концентрация глюкозы, общего белка, креатинина, цианокобаламина, гемоглобина, СОЭ, лимфоцитов и МСНС в сыворотки крови кобыл подопытной группы оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе (на 16,4 %; 10,78%; 17,8 %; 9,5 %; 11,7 %; 14,7 %; 22,2 % и 10,5 % соответственно; $p \leq 0,05$).

Концентрация общего и прямого билирубина достоверно ниже контрольной группы (на 62,7 % и 12,8 % соответственно; $p \leq 0,05$). Концентрация общего белка, глобулинов, альбуминов, иммуноглобулина А, иммуноглобулина G1, иммуноглобулина G2, иммуноглобулина G, в молозиве кобыл подопытной группы оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе (на 13,7 %; 10,0 %; 36,04 %; 28,03 %; 9,02 %; 75,09 % и 18,9 % соответственно; $p \leq 0,05$).

6. Применение препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15» по предложенной схеме позволили улучшить ангиогенез в тканях плодной части плаценты лошадей. Морфометрический анализ показал увеличение показателя удельной площади просвета сосудов по отношению к стромальной ткани в ворсинах хориона в подопытной группе на 8,3 % по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

7. Применение препарата «Гемобаланс» курсом три внутримышечные инъекции каждые 48 часов в дозе 1 мл на 45 кг в сочетании с препаратом «БФ-15» в течение 10 суток в дозе 40 мл/сут на 270 – 300 день жеребости является наиболее эффективной схемой коррекции и профилактики осложнений беременности у кобыл.

2. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. В целях профилактики нарушений обменных процессов в тканях плаценты, задержке внутриутробного развития и гипоксии плода, тщательно следить за выполнением зоогигиенических предписаний содержания и кормления беременных животных.

2. Для ранней диагностики плацентарной недостаточности использовать определение маркеров плацентарной функции – концентрации прогестерона, эстрадиола Е2, кортизола, щелочной фосфатазы. В качестве ретроспективного анализа плацентарной недостаточности определять белковые фракции молозива первых часов лактации и проводить гистологический анализ структуры плодной части плаценты.

3. Положительные результаты, полученные при комплексном использовании препаратов «Гемобаланс» и «БФ-15» на 270 – 300 день жеребости, позволяют рекомендовать их для коррекции плацентарной недостаточности. Препарат «Гемобаланс» следует применять внутримышечно троекратно через каждые 48 часов в дозе 1 мл на 45 кг массы; препарат «БФ-15» применяют дважды в день в течение 10 суток с овсом по 40 мл/сут.

4. Материалы исследований рекомендуется использовать в учебном процессе высших учебных заведений по курсам ветеринарного акушерства, гинекологии, морфологии, гистологии.

3. СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко, В. В. Перинатальная фармакология / В.В. Абрамченко. – СПб.: Logos, 1994. – 464 с.
2. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство / Г.Г. Автандилов — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
3. Авдеенко, В.С. Диагностика фетоплацентарной недостаточности у беременных с экстрагенитальной патологией / В.С. Авдеенко // Материалы Международной науч. конф., посвящ. 125-летию академии. - Казань, 1998. - С.108-109.
4. Аликаев, В.А. Антенатальная охрана плодов у самок сельскохозяйственных животных и профилактика заболеваний в ранний период онтогенеза. Автореф. дис. док. вет. Наук : 06.02.06 / Василий Андреевич Аликаев. – Ленинград, 1970. – 44 с.
5. Андреева, А.Б. Коррекция иммуно-биохимического статуса при жеребости кобыл. Автореф. дис. канд. вет. Наук : 06.02.06 / Анна Борисовна Андреева – СПб., 2012, 24 с.
6. Андреева, А.Б. Влияние комплексного препарата «Гемобаланс» на биохимические показатели крови лошадей / Л.Ю.Карпенко, А.Б.Андреева // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины. – Витебск, 2007. - №1, Выпуск 43. - С.89-92.
7. Андреева, А.Б. Влияние применения препарата «Гемобаланс» на концентрацию в крови железа и меди у жеребых кобыл и новорожденных жеребят / А.Б. Андреева, А.А. Бахта, Л.Ю. Карпенко // Иппология и ветеринария.- СПб., 2011. - С.10-13.
8. Баранов, В.Г. Физиология эндокринной системы / В.Г. Баранов. – Ленинград: Наука, 1979. – 160 с.

9. Баженова, Н.Б. Влияние биологически активных препаратов на репродуктивную функцию коров: Методические рекомендации / Н.Б. Баженова. - Санкт-Петербург.: Изд-во СПбГАВМ, 1995. - 21 с.
10. Балышев, А.В. Изучение терапевтической эффективности кормовой добавки «Споротермин» на телятах / А.В. Балышев, С.В. Абрамов, А.Е. Буглак, Е.А. Власкина // Международный вестник ветеринарии. – 2013. - №2. – С. 30 – 33.
11. Брюйа, Ж.Б. Молозиво как основа иммунитета новорожденных жеребят / Ж.Б. Брюйа // Коневодство и конный спорт. - 2006. - №2. - С. 13-16.
12. Бунин, В.Н. Биохимия витаминов: избранные труды / В.Н. Бунин. – М.: Наука, 1982. – 320 с.
13. Володин, Н.Н. Фармакотерапия отдельных состояний при беременности / Н.Н. Володин, – М.: Миклош, 2011. – 176 с
14. Воронин, Е.С. Клиническая диагностика с рентгенологией / Е.С. Воронин, Г.В. Сноз, М.Ф. Васильев. – М.: КолосС, 2006. - 509 с.
15. Гагаев, Ч.Г. Патология пуповины / Ч.Г. Гагаев. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 96 с.
16. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие / А.Н. Герасимов. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2007. – 480 с.
17. Гистохимия / А.И. Кононски. – М.: Издательское объединение «Вища школа», 1976. с. 280.
18. Говалло, В.И. Иммунология репродукции / В.И. Говалло. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.
19. Данилевская, Н.В. Фармакокоррекция в перинатальный период у жеребых кобыл / Н.В. Данилевская, М.А. Ливанова, Т.К. Ливанова //Ветеринар. – 2004. – №4. – С. 32-38.
20. Данилевская, Н.В. Фармакостимуляция продуктивности животных пробиотическими препаратами: автореферат к диссертации на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук: 16.00.04 / Наталья Владимировна Данилевская. – Москва – 2007. - 43 с.

21. Деева, А.В. Применение гамавита для повышения работоспособности спортивных лошадей / А.В. Деева, Зайцева М.Л., Бакулин И.Н., Васильев И.К. // Ветеринария. - 2003. - № 5. - С. 33-34.
22. Деева, А.В. Профилактика транспортного стресса лошадей / А.В. Деева, А.М. Ползунова, М.А. Андреева, М.Л. Зайцева // Ветеринария. - 2005. - № 5. - С. 33-34.
23. Долгов, Г. В. Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии / Г.В. Долгов. – СПб.: Фолиант, 2004. - 142 с.
24. Дюльгер, Г.П. Физиология размножения и репродуктивная патология собак: учебник для студентов высш. учеб. заведений / Г.П. Дюльгер. – М.: Колос, 2002. – 152 с.
25. Индивидуальное развитие сельскохозяйственных животных / К.Б. Свечин. – М.: Урожай, 1976. – 288 с.
26. Итоги Всероссийской сельскохозяйственной переписи 2006 года / Федеральная служба гос. статистики. – М.: ИИЦ «Статистика России», 2008. – 951 с.
27. Калашников, В.В. Кормление лошадей: Учебник / В.В. Калашников, И.Ф. Драганов, В.Г. Мемедейкин. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 224 с.
28. Карпенко, Л.Ю. Клиническая биохимия в диагностике болезней лошадей / Л.Ю. Карпенко. – СПб.: Издательство СПбГАВМ, 2006. – 59 с.
29. Карпенко, Л.Ю. Влияние препарата «Гемобаланс» на факторы неспецифической резистентности лошадей / Л.Ю. Карпенко, А.Б. Андреева // Зооиндустрия. – 2007. - №3. - С. 17-19.
30. Карпенко, Л.Ю. Опыт применения комплексного препарата «Гемобаланс» при коррекции анемий у жеребых кобыл / Л.Ю. Карпенко, А.Б. Андреева, А.А. Бахта // Ученые записки учрежд. образов: Витебск, гос. акад. вет. мед. – Витебск, 2008. С 44 -116.
31. Кирющенко, А.П. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод / А.П. Кирющенко, М.Л. Тараховский. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.

32. Колобов, А. В. Плацента человека. Морфофункциональные основы: Учебное пособие / А.В. Колобов. – СПб.: Издательство ЭЛБИ-СПб., 2011. – 80 с.
33. Корочкина, Е.А. Влияние препарата Гемобаланс на функциональную активность яичников и воспроизводительную способность коров / Е.А. Корочкина, Д.О. Моисеенко // Международный вестник ветеринарии. – 2011. - №2. - С. 30-31.
34. Краснопольский, В.И. Формирование и патология плаценты / В.И. Краснопольский. - М.: Медицина, 2001. - 288 с.
35. Кэмпбелл, С.А. Акушерство от десяти учителей / С.А. Кэмпбелл; Пер с англ.; Под ред. Е. Лиза. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 464 с.
36. Лагодюк, Л.З. Предшественники глобулярных белков молока из сыворотки крови. / Л.З. Лагодюк // Научно-технический бюлл. Украинский НИИ физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных, Львов. - 1982. - С 3-5
37. Лазарев, Д.И. Исследование химического состава молока кобыл разных пород и его влияние на рост и развитие жеребят в подсосный период / Д.И. Лазарев. - М.: МСХА им. К.А. Тимирязева, 2007. - 16 с.
38. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.
39. Меркулов, Г.А. Курс патологогистологической техники / Г.А. Меркулов. - Ленинград: Медгиз, 1961. - 340 с.
40. Мидлтон, М.Р. Анализ статистических данных с использованием Microsoft® Excel для Office XP / М. Р. Мидлтон; Пер с англ.; Под ред. Г.М. Кобелькова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 296 с.
41. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей / А.П. Милованов. - М.: Медицина, 1999. — 448 с.
42. Племяшов, К.В. Клинический опыт применения препарата «Гемобаланс» в хозяйствах Ленинградской области / К.В. Племяшов, С.В. Щепёткина, Д.Н. Пудовкин // Матер. междунар. науч. конф. профессорско-

преподават. состава, науч. сотрудников и аспирантов СПбГАВМ. – СПб., 2007. – С.67-69

43. Племяшов, К.В. Воспроизводительная функция у высокопродуктивных коров при нарушении обмена веществ и её коррекция. Автореф. дис. док. вет. Наук / К.В. Племяшов. – СПб.: Изд-во СПбГАВМ, 2010 – 30 с.

44. Племяшов, К.В. Молочная железа. Морфология, физиология и биохимические аспекты лактогенеза: Научно-методические рекомендации / К.В. Племяшов, Ю.В. Конопатов, В.И. Соколов. – СПб.: Издательство СПбГАВМ, 2007. – 30 с.

45. Племяшов, К.В. Значение витаминов для воспроизводства животных / К.В. Племяшов. – СПб.: Издательство СПбГАВМ, 2010. – 107 с.

46. Погорелова, А.Б. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве / А.Б. Погорелова. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 275 с

47. Потемкина, Е.Е. Пособие по лабораторно-клинической иммунологии / Е.Е. Потемкина, Р.З. Позднякова, Л.М. Манукян. - М.: Изд. РУДН, 2003. – 283 с.

48. Савченко, Ю.И. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать – плод / Ю.И. Савченко, К.С. Лобынцев. – М.: Медицина, 1980. – 255 с.

49. Сапожников, А.Г. Гистологическая и микроскопическая техника: руководство / А.Г. Сапожников, А.Е. Доросевич. - Смоленск: Изд-во САУ, 2000. - 476 с.

50. Смоленская-Суворова, О.О. Проблемы недоношенности и физиологической незрелости в коневодстве / О.О. Смоленская-Суворова // Коневодство и конный спорт. – 2009. - №2. – С. 29 – 32

51. Стекольников, А.А. Влияние магнитных полей на гематологические показатели спортивных лошадей / А.А. Стекольников, Э.И. Веремей, О.В. Шимко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2010. - №3. - С. 32 - 35.

52. Угадчиков, С.Т. Биологически активные вещества в кормлении лошадей / С.Т. Угадчиков // Биологические основы повышения эффективности коневодства : научные труды. Дивово, 1996, - С. 102-112.
53. Успенский, А.Н. Биотехнология размножения: Методические указания для студентов ветеринарного и зооинженерного факультетов / А.Н. Успенский. – Н.Н.: Изд-во НГСХА, 2000. – 32 с.
54. Федорова, М.В. Плацента и её роль при беременности / М.В. Федорова, Е.П. Калашникова. – М.: Медицина, 1986. - 256 с.
55. Филиппов, О.С. Плацентарная недостаточность / О.С. Филиппов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 160 с.
56. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 352 с.
57. Черных, В.Г. Эндометральные чаши -специфические структуры матки кобыл / В.Г. Черных В.Г., Г.А. Игумнов, Р.З. Сиразиев. Новосибирск, 2004. - 152 с.
58. Шерстенников, И.Л. Значение биохимических показателей крови для диагностики гипоксии у телят / И.Л. Шерстенников // Физиология продуктивных животных - решению продовольственной программы СССР: Материалы Всес.конф..Тарту, 1989, - С. 23 - 25.
59. Шефер, К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / К. Шефер. - М.: Логосфера, 2010. - 768 с.
60. Юрина, Н.А. Гистология / Н.А. Юрина, А.И. Радостина. - М.: Медицина, 1995. - 256 с.
61. Allen, W.R. The Origin of the Equine Endometrial Cups. / W.R. Allen, R.M. Moor // Journal of Reproduction Fertility. – 1972. - №29. – P. 313 – 316.
62. Blanchard, T.L. Manual of Equine reproduction / T.L. Blanchard, D.V. Dickson. London: Mosby, 1998. – 135 p.

63. Bruckmaier, R.M. Mammary gland anatomy and endocrine regulation of milk ejection in different species / R.M. Bruckmaier // Proceeding form a symposium in Uppsala, Sweden, 2012. – P. 5 – 6.
64. Carmeliet, P. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions / P. Carmeliet, L. Moons, A. Lutun // National Medicine. - 2001. – Vol. 7. — P. 575—583.
65. Carol, A. S. Studies on the equine placenta. II. Ultrastructure of the placental barrier / A.S. Carol, W.R. Allen, D.H. Steven // Journal of Reproduction Fertility. – 1976. - №48. - P 257 – 264
66. Coignoul, F.L. Pathology of the maternal genital tract, placenta, and fetus in equine viral arteritis / F.L. Coignoul, N.F. Cheville // Veterinary Patology Online. – 1984. - №21. - P 333- 340.
67. Cottrill, C.M. The placenta as a determinant of fetal well-being in normal and abnormal equine pregnancies / C.M. Cottrill, J.C. Ousey // Journal of Reproduction and Fertility Supplement. – 1991. - №12. – P. 12 – 19.
68. Csapo, J. Composition of mare's colostrum and milk II / J. Csapo, Sz. Salamon // Acta Univ. Sapientiae Alimentaria. – 2009. - №2. – P. 133 – 148.
69. Cummins, C. Ascending of placentitis in the mare: a review / C. Cummins, S. Carrington, E. Fitzpatrick, V. Duggan // Irish Veterinary Journal Volume. – 2008. - №5. – P. 307-313.
70. Fazio, E. Seasonal patterns of circulation β -endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in pregnant and barren mares / E. Fazio, P. Medica, A. Ferlazzo // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. – 2009. – Vol. 12. - №2. P. 125 – 135.
71. Fowden, A.L. The endocrinology of equine parturition / A.L. Fowden, A.J. Forhead, J.C. Ousey // Experimental Clinic Endocrinology and Diabetes. – 2008. - №116. – P. 393-403.
72. Glade, M. Dietary yeast culture supplementation of mares during late gestation and early lactation. 2. Effects on milk production, milk composition, weight

gain and linear growth of nursing foals / M. Glade // *Journal of Equine Veterinary Science*. – 1991. - Vol. 11. - №2. – P. 89-95.

73. Giles, R.C. Causes of abortion, stillbirth and perinatal death in horses: 3,527 cases (1986-1991) / R.C. Giles, J.M. Donahue, C.B. Hong // *Journal of American Association of Veterinary Medicine*. – 1993. - №203. – P. 1170-1175.

74. Ginther, O.J. Equine Pregnancy: Physical Interactions Between the Uterus and Conceptus / O.J. Ginther // *Journal of American Association of Veterinary Medicine*. – 1998. - Vol. 44. – P. 73 – 104.

75. Gurtis, P. Uterine responses to three techniques of breast stimulation / P. Gurtis, S. Evens, J. Resnick // *Journal Obstetr. and Gynecol.* – 2011. – Vol. 67. - №4 - P. 225-281.

76. Hoffman, A.G. Permanent tracheostomy in standing horses: Technique and results / A.G. Hoffman, S.R. McClure, T.S. Taylor, C.M. Honnas, M.K. Chaffin // *Veterinary Surgery*. – 1995. - №24. – P. 231-234.

77. Hong, C.B. Etiology and Patology of Equine Placentitis / C.B. Hong, J.M. Donahue, R.C. Giles // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 1993. №5. – P. 56 – 63.

78. Hudson C.D., Bradley A.J., Breen J.E., Green M. J. Associations between udder health and reproductive performance in United Kindom dairy cows. *J. Dairy Sci.* 95 (2012): 3683 – 3697

79. Jrnas, K. E. *Veterinärmedizin Handbuch* / K.E. Jrnas. Berline, 1986. - 353 – 354 pp.

80. Knottenbelt, D.C. *Equine Stud Farm Medicine and Surgery* / D.C. Knottenbelt. Edinburgh, 2003. – 402 p.

81. Mestre, A. Split immunological tolerance to trophoblast / A. Mestre, N. Leela // *International Journal of Development Biology*. – 2010. - №54. – P. 445-455.

82. Noakes, D.E. *Arthur`s Veterinary Reproduction and Obstetrics* / D.E. Noakes, T.J. Parkinson. England, 2001. – 368 p.

83. Ousey, J.C. Diagnosis of fetoplacental problem during pregnancy and in the early post partum period / J.C. Ousey, P.D. Rossdale // *Comparative Neonatology/Perinatology*. – 1993. - №25. – P. 518 – 521.
84. Ousey, J.C. Hormone profiles and treatments in late pregnant mares / J.C. Ousey // *Vet. Clin. N. Am. Equine Pract.* – 2006. - №22 P. 727-747.
85. Parey, Ch. A. Reproduktionsmedizin beim Pferd / Ch. A Parey // Stuttgart, 2005. - 320 p.
86. Ryan, P. Evidence that Equine Relaxin Is a Good Indicator of Placental Insufficiency in the Mare / P. Ryan // *AAEP*. – 1998. - Vol. 44. – P. 62 – 63.
87. Red-Horse, K. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal- fetal interface / K. Red-Horse, Y. Zhou, O. Genbacev // *J. Clin. Invest.* — 2004. – Vol. 114. — P. 744–754.
88. Reynolds, L.P. Angiogenesis in the placenta / L.P. Reynolds, D.A. Redmer // *Biol Reprod.* – 2001. - №64. – P. 1033-1040.
89. Robinson, K.A. Premature lactation and retention of a mummified fetus with live birth of the co-twin in a primiparous Morgan mare / K.A. Robinson, St.T. Manning // *CVJ*. – 2011. – Vol. 52. – P. 432 – 425.
90. Salamon, R.V. Composition of mare's colostrum and milk I / R.V. Salamon, Sz. Salamon, Zs. Cskao-Kiss, J. Csapo // *Acta Univ. Sapientiae, Alimentaria*. – 2009. - №29. – P. 119 – 131.
91. Samper, J.C. Current Therapy in Equine Reproduction / J.C. Samper, J.F. Pycock. Hardbound: Elsavir, 2006. - 512 p.
92. Santschi, E.M. Identification of the High-Risk Pregnancy / E.M. Santschi, W.A. Vaala // *Equine reproduction*. – 2011. – №1. - P. 5-15.
93. Stewart, J.H. Management of the mare during late pregnancy and lactation / J.H. Stewart // *Equine veterinarian*. – 2006. - №1. – P. 1 – 3.
94. Stelwagen, K. Milk removal and the innate immune system / K. Stelwagen // *Proceeding form a symposium in Uppsala: Sweden, 2012*. – P. 14 – 15
95. Stennersten-Sjaunja, K. Endocrinology of Milk production / K. Stennersten-Sjaunja, K. Olsson // *Domestic Animal Endocrinology*. – 2005. - №29. – P. 241 – 258.

96. Sutton, J.B. Library of veterinary practice. Allen`s Fertility and Obstetrics in the horse / J.B. Sutton, S.T. Swift, England: Blackwell, 1996. – 513 p.
97. Wallas, C.R. Bovine placental lactogen / C.R. Wallas // A dissertation for the degree of phd. University of Florida, 1986. – 125 p.
98. Whitwell, K.E. Morphological studies on the fetal membranes of the normal singleton foal at term / K.E. Whitwell, L.B. Jeffcott // Research in Veterinary Science. - 1975. - №28. – P. 24 – 35.
99. Whitwell, K.E. Morphology and pathology of the equine umbilical cord / K.E. Whitwell // Journal of Reproduction and Fertility Supplement. – 1975. – №32. – P. 1142 – 1151.
100. Whitwell, K.E. Turning back the gestational clock: a holistic approach to investigation and interpreting the morbid evidence in equine fetal and foal losses / K.E. Whitwell // Comparative Neonatology/Perinatology. – 2001. – №44. – P. 4 – 13.
101. Youngquist, R.S. Current Therapy in Large Animal Theriogenology / R.S. Youngquist, W.R. Threlfell. Saunders: Elsevier, 2007 – 251 p.

4. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АСаТ – аспаратаминотрансфераза
ГАМК – гаммааминомасляная кислота
К – кортизол
Кэф – критерий экономической эффективности
ОЭ – обменная энергия, ПП – переваримый протеин
ПГ – прогестерон
Пу – предотвращенный экономический ущерб
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СП – сырой протеин
ЛГ – лютеинизирующий гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЦНС – центральная нервная система
ХГТ – хорионический гонадотропин
ЩФ – щелочная фосфатаза
Э – эстрадиол E2
ЭКЕ – энергетическая кормовая единица
Эф – экономическая эффективность
Асс - точность диагностики (от англ. Accuracy)
IgA – иммуноглобулины фракции А
IgG – иммуноглобулины фракции G
IgM – иммуноглобулины фракции M
МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
Pd+ - прогнозирование количество положительных исследований (от англ. positive prediction)
Pd+ - прогнозирование количество отрицательных исследований (от англ. negative prediction)

5. ПРИЛОЖЕНИЕ

Закрытое
акционерное общество
«Старожиловский конный завод»
391170, Рязанская область,
Старожиловский район,
Рабочий поселок Старожилово,
Улица Коннозаводская, 1
Тел./факс 8 (49151) 2-17-95
ОКПО 00657026, ОГРН 1026200622095
ИНН/КПП 6221000377 / 622101001

15.01.2014 № 113

На № _____ от _____

Утверждаю

Главный зоотехник

ЗАО "Старожиловский конный завод"

Фролов Владимир Константинович



2014 г

АКТ

выдан Потаповой Анне Юрьевне

аспиранту кафедры ветеринарного акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО

"СПбГАВМ"

О внедрении результатов диссертационной работы на тему "Диагностика и коррекция осложнений беременности на поздних сроках у кобыл" в работу ветеринарных врачей

ЗАО "Старожиловский конный завод"

Разработанный новый метод диагностики осложнений беременности на поздних сроках у кобыл легкодоступный и атравматичный. Позволяет быстро и точно выявлять кобыл с плацентарной недостаточностью. Метод диагностики осложнений жеребости апробирован на племенном поголовье конематок и внедрен в производство совместно с методом коррекции осложнений жеребости с применением препаратов Гемобаланс и БФ-15.

Экономический эффект от внедрения результатов исследований складывается из снижения заболеваемости конематок и новорожденных жеребят, что предотвращает потери племенной ценности животных. Также своевременная коррекция нарушений метаболических процессов в организме жеребых кобыл позволяет снизить затраты на корма благодаря применению препаратов Гемобаланс и БФ-15

Главный ветеринарный врач

/Шишкина Е.А./

Акционерное общество
«Агроплемконезавод Перевозский»
607409, Нижегородская область,
Перевозский район,
Поселок Центральный
Тел./факс (83148) 5-36-17/ 5-37-35
ОКПО 00656746, ОГРН 1055203501891
ИНН/КПП 5225004660/522501001

13.01.2014 № 509

На № _____ от _____

Утверждаю
Главный зоотехник
АО «Агроплемконезавод Перевозский»
Старикова Анна Дмитриевна

13.01.2014 г



АКТ

выдан Потаповой Анне Юрьевне,

аспиранту кафедры ветеринарного акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО
"СПбГАВМ"

**О внедрении результатов диссертационной работы на тему "Диагностика и коррекция
осложнений беременности на поздних сроках у кобыл"**

Полученные результаты исследований аспиранта Потаповой Анны Юрьевны внедрены в работу ветеринарных врачей АО "Агроплемконезавод Перевозский" в 2014 году.

Эффективный метод комплексной диагностики осложнений жеребости применяется на всем поголовье конематок с целью скрининговых исследований наличия плацентарной недостаточности. При выявлении кобыл групп риска им применяется с целью профилактики и коррекции осложнений жеребости препараты Гемобаланс (1 мл на 45 кг живой массы внутримышечно троекратно с интервалом 48 часов) и БФ-15 (40 мл на голову в сутки с овсом не менее 14 дней).

Данные ветеринарные мероприятия с успехом дополняют существующие методы повышения продуктивности конематок и позволяют улучшить качество племенного поголовья хозяйства.

Главный ветеринарный врач



/Исаенкова Н.Н./

«УТВЕРЖДАЮ»
 Ректор ФГБОУ ВПО «НГАУ»

 А.С. Денисов
 «29» 10 2014 г.

СПРАВКА

о внедрении в учебный процесс результатов кандидатской диссертации
 аспиранта кафедры ветеринарного акушерства и оперативной хирургии
 ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной
 медицины»

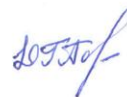
Потаповой Анны Юрьевны

Ректорат ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный аграрный университет» подтверждает, что результаты научных исследований, связанные с выполнением кандидатской диссертации Потаповой Анны Юрьевны на тему: «Диагностика и коррекция осложнений беременности на поздних сроках у кобыл», внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, анатомии и гистологии.

Автором разработаны и предложены производству метод комплексной диагностики и профилактики осложнений жеребости у кобыл в третьем триместре. Впервые подтверждена эффективность диагностики осложнений жеребости кобыл, методологический подход, который заключается в комплексе морфологических, биохимических и гормональных методов исследования крови, биохимических методов исследования молозива и морфологических методов исследования плодной части плаценты. На основании результатов исследований разработана новая схема мероприятий по профилактике осложнений жеребости и повышения жизнеспособности новорожденных жеребят при комплексном использовании препаратов Гемобаланс и БФ-15.

Полученные результаты исследований использованы при написании методических рекомендаций по диагностике и коррекции осложнений беременности на поздних сроках у кобыл и используются в учебном процессе при чтении лекций, проведении лабораторно-практических занятий, а также на семинарах для врачей.

Заведующий кафедрой акушерства,
 анатомии и гистологии, д.в.н.



Ю.Г. Попов

Доцент кафедры, к.б.н.



В.М. Сороколетова



«УТВЕРЖДАЮ»
 Декан факультета ветеринарии
 КазНАУ д.б.н., профессор
 Г.К. Джанабекова
 « » 2014 год

СПРАВКА

о внедрении в учебный процесс результатов кандидатской диссертации, аспиранта кафедры ветеринарного акушерства и оперативной хирургии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины» Потаповой Анны Юрьевны

Деканат факультета ветеринарии Казахского национального аграрного университета подтверждает, что результаты научных исследований, связанные с выполнением кандидатской диссертации Потаповой Анны Юрьевны на тему: «Диагностика и коррекция осложнений беременности на поздних сроках у кобыл», внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, хирургии и биотехнологии воспроизводства. Автором разработаны и предложены производству метод комплексной диагностики и профилактики осложнений жеребости у кобыл в третьем триместре.

Впервые подтверждена эффективность диагностики осложнений жеребости кобыл, методологический подход, который заключается в комплексе морфологических, биохимических и гормональных методов исследования крови, биохимических методов исследования молозива и морфологических методов исследования плодной части плаценты. На основании результатов исследований разработана новая схема мероприятий по профилактике осложнений жеребости и повышения жизнеспособности новорожденных жеребят при комплексном использовании препаратов Гемобаланс и БФ-15.

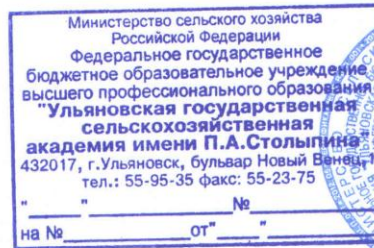
Полученные результаты исследований Потаповой А.Ю. по диагностике и коррекции осложнений беременности на поздних сроках у кобыл используются в учебном процессе при чтении лекций, проведении лабораторно-практических занятий по дисциплине «Ветеринарное акушерство и гинекология», а также на семинарах для врачей.

Заведующий кафедрой акушерства,
хирургии и биотехнологии воспроизводства
д.в.н., профессор


 М.Н. Джуланов

Доцент кафедры акушерства, хирургии и
биотехнологии воспроизводства


 Е.С. Усенбеков



УТВЕРЖДАЮ.

Проректор по учебной и воспитательной работе ФГБОУ ВПО «Ульяновская ГСХА им. П.А. Столыпина», доцент

М.В. Постнова М.В. Постнова

« 7 » ноября 2014 года

СПРАВКА

о внедрении в учебный процесс результатов кандидатской диссертации, аспиранта кафедры ветеринарного акушерства и оперативной хирургии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины» *Потаповой Анны Юрьевны*

Ректорат ФГБОУ ВПО «Ульяновская ГСХА им. П. А. Столыпина» подтверждает, что результаты научных исследований, связанные с выполнением кандидатской диссертации Потаповой Анны Юрьевны на тему: «Диагностика и коррекция осложнений беременности на поздних сроках у кобыл», внедрены в учебный процесс на кафедре хирургии, акушерства, фармакологии и терапии факультета ветеринарной медицины академии.

Автором разработаны и предложены производству метод комплексной диагностики и профилактики осложнений жеребости у кобыл в третьем триместре. Впервые подтверждена эффективность диагностики осложнений жеребости кобыл, методологический подход, который заключается в комплексе морфологических, биохимических и гормональных методов исследования крови, биохимических методов исследования молозива и морфологических методов исследования плодной части плаценты. На основании результатов исследований разработана новая схема мероприятий по профилактике осложнений жеребости и повышения жизнеспособности новорожденных жеребят при комплексном использовании препаратов Гемобаланс и БФ-15.

Полученные результаты исследований могут быть использованы при написании методических рекомендаций по диагностике и коррекции осложнений беременности на поздних сроках у кобыл и используются в учебном процессе при чтении лекций, проведении лабораторно-практических занятий, а также на семинарах для ветеринарных врачей.

Заведующий кафедрой хирургии, акушерства, фармакологии и терапии ФГБОУ ВПО «Ульяновская ГСХА им. П. А. Столыпина», д.в.н., профессор

В.А. Ермолаев В.А. Ермолаев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
 ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
 Федеральное государственное бюджетное
 научное учреждение
 «КРАСНОДАРСКИЙ
 НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ВЕТЕРИНАРНЫЙ ИНСТИТУТ»
 350004, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, д.1
 телефон/ факс: (861) 221-60-84, 221-56-13
 e-mail: knivi@list.ru, http://www.knivi.ru
 ОКТМО 03701000, ОГРН 1022301205167
 ИНН 2308023075 / КПП 230801001

от 19.06.14 № 547
 на № _____ от _____

СПРАВКА

о внедрении в учебный процесс результатов кандидатской диссертации, аспиранта кафедры ветеринарного акушерства и оперативной хирургии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины» Потаповой Анны Юрьевны

Руководитель Центра повышения квалификации подтверждает, что результаты научных исследований, связанные с выполнением кандидатской диссертации Потаповой Анны Юрьевны на тему: «Диагностика и коррекция осложнений беременности на поздних сроках у кобыл», внедрены в учебный процесс Центра повышения квалификации при ФГБНУ Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт. Автором разработаны и предложены производству метод комплексной диагностики и профилактики осложнений жеребости у кобыл в третьем триместре. Впервые подтверждена эффективность диагностики осложнений жеребости кобыл, методологический подход, который заключается в комплексе морфологических, биохимических и гормональных методов исследования крови, биохимических методов исследования молозива и морфологических методов исследования плодной части плаценты. На основании результатов исследований разработана новая схема мероприятий по профилактике осложнений жеребости и повышения жизнеспособности новорожденных жеребят при комплексном использовании препаратов Гемобаланс и БФ-15.

Полученные результаты исследований использованы при написании методических рекомендаций по диагностике и коррекции осложнений беременности на поздних сроках у кобыл и используются в учебном процессе при чтении лекций, проведении лабораторно-практических занятий, а также на семинарах для врачей.

Руководитель Центра повышения

квалификации



А.Н. Трошин

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ВПО Самарская ГСХА,
доцент _____ Гужин И.Н.

« 27 » _____ 2014 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

О внедрении в учебный процесс результатов научных исследований
Потаповой А.Ю. «Диагностика и коррекция осложнений беременности у кобыл
на поздних сроках».

Настоящим удостоверяем, что материалы диссертационной работы
Потаповой А.Ю. используются в учебном процессе кафедры анатомии,
акушерства и хирургии ФГБОУ ВПО Самарская ГСХА при проведении
лекционных и лабораторно-практических занятий.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры «9» октября 2014 года
(протокол № 2).

Зав. кафедрой анатомии, акушерства и
хирургии, Заслуженный деятель науки РФ,
д.б.н., профессор

Баймишев Х.Б.


 «ТВЕРЖДАЮ»
 Проректор по НИР ФГБОУ ВПО
 «Санкт-Петербургская государственная
 академия ветеринарной медицины»

 Л.Ю. Карпенко
 «22» декабря 2014 год

СПРАВКА

о внедрении в учебный процесс результатов кандидатской диссертации, аспиранта
 кафедры ветеринарного акушерства и оперативной хирургии
 ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины»
 Потаповой Анны Юрьевны

Ректорат ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская академия ветеринарной медицины» подтверждает, что результаты научных исследований, связанные с выполнением кандидатской диссертации Потаповой Анны Юрьевны на тему: «Диагностика и коррекция осложнений беременности на поздних сроках у кобыл», внедрены в учебный процесс при подготовке специалистов на Факультете Ветеринарной Медицины.

Автором разработаны и предложены производству метод комплексной диагностики и профилактики плацентарной недостаточности у кобыл в третьем триместре. Впервые подтверждена эффективность диагностики данной патологии у кобыл, методологический подход которой заключается в комплексе морфологических, биохимических и гормональных методов исследования крови; биохимических методов исследования молозива и морфологических методов исследования плодной части плаценты. На основании результатов исследований разработана новая схема мероприятий по профилактике осложнений беременности, в том числе плацентарной недостаточности, а также методы повышения жизнеспособности новорожденных жеребят при комплексном использовании препаратов Гемобаланс и БФ-15.

Полученные результаты исследований использованы при написании методических рекомендаций по диагностике и коррекции осложнений беременности на поздних сроках у кобыл и используются в учебном процессе при чтении лекций, проведении лабораторно-практических занятий, а также на семинарах для врачей.

Проректор по научной работе
и международным связям



проф., д.б.н. Карпенко Л.Ю.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе ФГБОУ ВПО
«Вятская государственная сельскохозяйст-
венная академия», кандидат технических
наук, доцент М.С. Поярков



2 « 28 » октября 2014 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

О внедрении в учебный процесс результатов научных исследований Потаповой Анны Юрьевны, аспирантки ФГБОУ ВПО « Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины », вошедших в её диссертационную работу и методические рекомендации « Диагностика и коррекция осложнённой беременности у кобыл на поздних сроках ».

Настоящим удостоверяем, что материалы научных изысканий Потаповой А.Ю. используются в учебном процессе кафедры хирургии, акушерства и заразных болезней по курсу акушерства при чтении лекций студентам 4-го курса очного и заочного обучения факультета ветеринарной медицины, а также студентам 3-го курса очного и заочного обучения биологического факультета на темы: « Физиология беременности у самок сельскохозяйственных животных » и « Патология беременности у самок ». Кроме того, данные научных исследований Потаповой А.Ю. задействованы при проведении специализации « Болезни лошадей » в разделе « Акушерство » со студентами 4-го курса факультета ветеринарной медицины.

Основные положения научных исследований Потаповой А.Ю. предполагается также использовать при написании ученых и учебно-методических пособий по соответствующей тематике для студентов ВУЗов по специальностям « Ветеринария » и « Зоотехния »

Материалы рассмотрены на заседании кафедры « 06 » октября 2014 года (протокол № 2).

Зав. кафедрой хирургии, акушерства и заразных болезней, д.в.н., профессор
В.А. Созинов

УДОСТОВЕРЯЮ ПОДПИСЬ

Созинов В.А.
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ВГСХА Черемухин