

ГНУ ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ВЕТЕРИНАРНЫЙ ИНСТИТУТ ПАТОЛОГИИ, ФАРМАКОЛОГИИ
И ТЕРАПИИ РОССЕЛЬХОЗАКАДЕМИИ

На правах рукописи

ФИЛИН Василий Васильевич

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА КОМПЛЕКСНОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ КОРОВ ПРИ ПОСЛЕРОДОВЫХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МАТКИ**

06.02.06. – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных

Д и с с е р т а ц и я
на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
заслуженный деятель науки РФ,
доктор ветеринарных наук,
профессор **А.Г.Нежданов**

Воронеж - 2015

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ.....	3
2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
2.1. Послеродовые воспалительные заболевания матки у коров их распространение и влияние на воспроизводительную способность и молочную продуктивность.....	9
2.2. Причины и факторы риска развития послеродовых воспалений матки у коров.....	18
2.3. Общие принципы и методы лечения коров при послеродовых метритах и их эффективность.....	31
3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
4.1. Оценка состояния эндогенного токсикоза и естественной резистентности коров при клиническом проявлении послеродового эндометрита.....	48
4.2. Влияние биогенного стимулятора аминокселетона на состояние естественной резистентности клинически здоровых и больных эндометритом коров.....	56
4.3. Показатели контрактильной активности матки больных эндометритом коров и влияние на нее препаратов миотропного действия.....	61
4.4. Клиническая оценка эффективности стандартного протокола лечения коров при послеродовом эндометрите и при включении в схему лечения катозала и утеротона.....	80
4.5. Эффективность комплексного лечения коров при послеродовом эндометрите с использованием аминокселетона, простагландина $\Phi_{2\alpha}$ и оксилата.....	83
4.6. Экономическая эффективность комплексного лечения коров с использованием ПДЭ и аминокселетона.....	91
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
6. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	98
7. Перспективы дальнейшей разработки темы исследований.....	98
8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Актуальность темы. Послеродовые гнойно – воспалительные болезни матки у коров на сегодняшний день являются одними из самых распространенных заболеваний и занимают высокий удельный вес в структуре причин снижения их плодовитости, молочной продуктивности и продуктивного долголетия. В высокопродуктивных стадах они регистрируются у 30 – 70% животных и вызывают колоссальные экономические потери, связанные как с расстройством репродуктивной функции и лактации, так с большими затратами на их лечение (И.Г. Конопельцев, 2004; А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов, 2005; А.Н. Турченко, И.С. Коба, 2009; Р.Г. Кузьмич, Д.С. Ятусевич, 2011; Л.Г. Войтенко, 2012; В.И. Михалев, 2012; Г.Ф. Медведев, 2013; С.П. Еремин, 2014; I.M. Sheldon, H. Dobson, 2004, 2009; Ishikawa et al., 2004; R.O. Gilbert et al., 2005; D.S. Hammon et al., 2006; H. Dobson, et al., 2007; J.M. Huzzey et al., 2007; M.A. Crowe, E.J. Williams, 2012; K.N. Galvao, 2012; R. Armengae, L. Fraile, 2015; и другие).

Оплодотворяемость переболевших метритом коров снижается на 12 – 40% , а продолжительность бесплодия у них увеличивается на 32 – 88 дней. До 30% животных остаются бесплодными до восьми и более месяцев. Потери молочной продуктивности на каждый день бесплодия достигают 0,3 – 0,48% от фактического среднегодового удоя по стаду (А.Г. Нежданов и др., 2008; О.И. Соколова, 2009). По оценкам S.I. LeBlanc et al. (2002), финансовые потери от переболевания молочных коров послеродовым метритом по всему миру могут составлять до 2,5 млрд. евро.

В связи с этим вопросы разработки новых высокоэффективных стратегий профилактики и лечения послеродовых воспалительных заболеваний матки у коров на основе раскрытия причин и факторов риска их развития приобретают особую актуальность.

1.2. Степень разработанности проблемы. Многочисленными работами отечественных и зарубежных исследователей (Е.В. Ильинский, Р.В.

Казеев, 1971; Н.Н. Михайлов, 1973, 1975; Е.П. Кремлев, 1981; И.Н. Зюбин, М.Ф. Зюбина, 1982; А.Г. Нежданов, М.Т. Коняев, 1982; С.Н. Слипченко, 1994; А.Н. Турченко (1999, 2007), Р.Г. Кузьмич, 2000; И.Г. Конопельцев, 2002, 2004; М.А. Багманов, Р.Н. Сафиуллов, 2007; И.С. Коба, 2009; Л.Г. Войтенко, 2012; О.С. Епанчинцева, 2012, 2014; Г.Ф. Медведев, 2014; R.T. Nakamura et al., 1977; D. Studer, D. Morrow, 1978; H. Bostedt et al., 1979; I.M. Sheldon et al., 2002-2006; L. Mateus et al., 2003; I. Foldi, 2006; H. Dobson et al., 2007; E.J. Williams et al., 2007, 2008; E.D.E. Noakes et al., 2009; B.C. Credille et al., 2014; и другие) доказано, что развитие воспалительного процесса в матке животных после родов связано с инфицированием родовых путей ассоциациями различных патогенных микроорганизмов. В зависимости от важности каждого микроорганизма в развитии патологического процесса проведена дифференциация их состава по трем группам: патогенные, потенциально патогенные, сапрофиты. Показано, что послеродовые метриты представляют собой типичную факторную инфекцию, лишенную нозологической специфичности.

Установлено, что развитие послеродовой маточной инфекции у коров определяется степенью как бактериальной нагрузки на животных и патогенностью микроорганизмов, так и степенью выраженности гормонально – метаболических расстройств в их организме, функциональной недостаточности систем антиоксидантной и иммунной защит (А.Г. Нежданов, 1978-2014; А.Я. Батраков, 1991; В.С. Авдеенко, 1993; М.И. Рецкий, 1997; К.Г. Дашукаева, 1997; А.Ф. Колчина, 2000; И.Ю. Кушнир, 2002; С.П. Еремин, 2004; И.С. Коба, 2009; Ю.Н. Алехин, 2009; Ю.Н. Масьянов, 2009; К.А. Лободин, 2010; К.В. Племяшов, 2010; С.В. Шабунин, А.Г. Нежданов, 2012; В.А. Сафонов, 2013; W.R. Buter, 2003; H. Dobson et al., 2007, 2008; I.M. Sheldon, 2009; D.S. Wathes et al., 2009; K.N. Galvao et al., 2009; M. Martinez et al., 2012; M.A. Crowe, E.J. Williams, 2012; и другие).

Показано, что в механизмах развития послеродовой патологии у коров существенную роль играет нарушение сократительной функции матки (В.М. Воскобойников, 1966; В.Д. Мисайлов, 1976, 1990; Р.Г. Кузьмич, 1988, 2000;

А.Г. Нежданов, В.Д. Мисайлов, 1996; А.М. Семиволос, 1999; И.Г. Конопельцев, 2004; В.И. Михалев, 2007; и другие).

Исходя из полиэтиологичности послеродовых воспалительных болезней матки предложено множество фармакологических средств и препаратов, а также схем лечения данных заболеваний, включающих системное или локальное применение различных комбинаций антимикробных средств, препаратов общестимулирующего и миотропного действия. К сожалению, эффективность лечения в плане клинического выздоровления и сохранения плодовитости животных продолжает оставаться недостаточно высокой, что диктует необходимость дальнейших исследований по совершенствованию алгоритмов ведения патологического послеродового периода с учетом вновь открываемых патогенетических механизмов развития данного инфекционного процесса, поиск новых более эффективных средств и препаратов патогенетического и симптоматического действия, а также схем их применения.

1.3. Цель и задачи исследований. Цель настоящей работы – повышение эффективности комплексной фармакотерапии больных послеродовым метритом коров путем совершенствования методов неспецифической патогенетической и симптоматической терапии.

В соответствии с этим на разрешение были поставлены следующие задачи:

1. Провести оценку состояния естественной резистентности и эндогенного токсикоза коров при послеродовом метрите и определить их роль в механизмах развития воспалительного процесса в матке.

2. Выяснить влияние нового биостимулятора Аминоселетона на показатели клеточной и гуморальной защиты больных послеродовым метритом коров и определить рациональную схему его применения в комплексной терапии.

3. Выявить состояние контрактильной активности матки больных эндометритом коров и особенности ее реакции на воздействие различных препаратов миотропного действия.

4. Усовершенствовать протокол комплексного лечения больных послеродовым метритом коров и дать клиническую и экономическую оценку его эффективности.

1.4. Научная новизна. Показана роль функциональной недостаточности системы естественной защиты и сократительного потенциала миометрия в развитии воспалительного процесса в матке коров после родов. Охарактеризована сущность биологического действия нового биогенного стимулятора аминокселетона и ряда препаратов миотропного действия на организм и матку больных эндометритом коров. Установлено, что препарат аминокселетон оказывает нормализующее действие на функциональное состояние систем неспецифической защиты и детоксикации, а из средств миотропного действия наибольшей активностью обладает препарат простагландина $F_{2\alpha}$ магэстрофан и комплексный препарат оксилат. Дано научное обоснование схем их применения в комплексной терапии коров при воспалительных заболеваниях матки. Научная новизна исследований подтверждена Патентом РФ №2528916 «Способ комплексного лечения коров при послеродовом эндометрите».

1.5. Теоретическая и практическая значимость. Расширено современное представление о роли общей неспецифической резистентности, эндогенного токсикоза и сократительной инертности миометрия в развитии послеродового метрита у коров. Дана оценка клинико – фармакологическим свойствам нового биостимулятора аминокселетона и особенностям реакции матки больных эндометритом коров на действие различных миотропных препаратов. Предложен рациональный протокол комплексной их терапии с использованием аминокселетона, магэстрофана и оксилата.

1.6 Теоретическая и практическая значимость. Расширено современное представление о роли общей неспецифической резистентности, эндогенного токсикоза и сократительной инертности миометрия в развитии послеродового метрита у коров. Дана оценка клинико – фармакологическим свойствам нового биостимулятора аминокселетона и особенностям реакции матки больных эндометритом коров на действие различных миотропных

препаратов. Предложен рациональный протокол комплексной их терапии с использованием аминоселетона, магэстрофана и оксилата.

1.6. Объект исследований - клинически здоровые и больные послеродовым метритом коровы, препараты утеротонического действия, Аминоселетон.

1.7. Предмет исследований – состояние гомеостаза, сократительная деятельность матки, воспроизводительная способность.

1.8. Методология и методы исследований. Методологической основой проведенных научных исследований явился комплексный подход к изучаемой проблеме, заключающийся в использовании классических и современных методов исследований и сравнительного анализа. В процессе исследований использованы клинический, гематологический, биохимический, гистерографический, статистический методы и современная приборная техника.

1.9. Степень достоверности, апробация и реализация результатов. Основные научные положения, выводы и практические предложения, сформированные в диссертации, отвечают цели и задачам исследований, логически вытекают из представленного фактического материала, обоснованность которого подтверждена большим объемом клинических, гематологических, биохимических, гистерографических исследований, проведенных на современном уровне с использованием сертифицированного оборудования, со статистической обработкой полученных данных.

Результаты исследований представлены, обсуждены и одобрены на Международных научно-практических конференциях «Актуальные проблемы болезней обмена веществ у сельскохозяйственных животных» (Воронеж, 2010), «Актуальные проблемы инфекционных болезней молодняка и других возрастных групп сельскохозяйственных животных» (М.,2011), «Актуальные проблемы современной ветеринарии» (Краснодар, 2011), «Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных» (Воронеж,2012), «Актуальные проблемы генетики и репродуктивной биологии животных» (С. Петербург-Пушкин,

2014), IV съезде ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации» (М., 2013)

Основные научные положения и практические предложения включены в «Методическое пособие по профилактике бесплодия у высокопродуктивного молочного скота» (Воронеж, 2010), «Практическое руководство по обеспечению продуктивного здоровья крупного рогатого скота» (Воронеж, 2011), используются в учебном процессе Воронежского госагроуниверситета, в практической работе ветеринарных специалистов ряда сельхозпредприятий Воронежской области.

1.10. Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ общим объемом 3,3 п.л., из которых 2,2 п.л. принадлежат лично автору. Четыре работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ.

1.11. Положения выносимые на защиту:

- состояние естественной резистентности и эндогенной интоксикации коров при клиническом проявлении послеродового эндометрита,
- биологическое действие препарата аминоселетон на организм больных эндометритом коров,
- показатели сократительной деятельности матки больных эндометритом коров и особенности ее реакции на препараты миотропного действия,
- клиническая эффективность комплексной терапии больных метритом коров с использованием аминоселетона, утеротонических и детоксикационных средств.

2. Обзор литературы

2.1 Послеродовые воспалительные заболевания матки у коров, их распространение и влияние на воспроизводительную способность и молочную продуктивность

Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания матки у коров продолжают оставаться одной из актуальных проблем современного молочного скотоводства. Данные патологии занимают высокий удельный вес в структуре причин снижения воспроизводительной способности, молочной продуктивности и преждевременного выбытия из стада высокопродуктивных животных (Е.В.Ильинский, 1968; Н.И.Полянцев, 1978; А.Н.Турченко, 1999; Р.Г. Кузьмич, 2000; А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов, 2005; И.С.Коба, 2009;

С.В. Шабунин, А.Г.Нежданов, 2012; Г.Ф. Медведев, 2013; Р.С. Bartlett et al., 1986; I.M. Sheldon, H. Dobson, 2004; R.O. Gilbert et al., 2005; К.М. Galvao, 2012, и другие)

В зависимости от характера развития сосудистых и морфологических изменений в тканях матки в ответ на воздействие инфекционных агентов, проникающих в ее полость, заболевание проявляется в форме гнойного, гнойно-катарального или фибринозного эндометрита с преимущественным поражением слизистой оболочки матки, некротического или гангренозного септических метритов с поражением слизистой и мышечной оболочек матки (А.Г. Нежданов, С.В. Шабунин, Ю.Н. Алехин и др. 2010). При остром течении патологического процесса клинические признаки патологии появляются в первые 5-6 дней или на 8-10 сутки послеродового периода. В первом случае эндометриту предшествует задержание последа или острая форма субинволюции матки, глубокие травмы родовых путей.

Ранним прогностическим признаком развития патологического процесса является отсутствие образования после родов в канале шейки матки слизистой пробки, обильное выделение с первых дней послеродового периода жидких кровянистых, затем красно-коричневых, красно-бурых или грязно-серых лохий, приобретающих неприятный гнилостный запах. При

этом у животных может регистрироваться повышение температуры тела более $39,5^{\circ}\text{C}$, общее угнетение, снижение аппетита и молочной продуктивности, а также другие признаки развития интоксикации организма.

Развитие патологического процесса по типу *гнойного или гнойно-катарального* воспаления сопровождается обильным выделением из половых органов гнойного или гнойно-слизистого экссудата жидкой консистенции, серо-бурого или желто-бурого цвета, часто с неприятным гнилостным запахом. Увеличенная в объеме матка находится в состоянии гипотонии и располагается в брюшной полости. Общее состояние животного часто без выраженных изменений и отклонений от нормы. Однако у некоторых коров при гнойном эндометрите отмечается повышение температуры тела на $1-1,5^{\circ}\text{C}$, общее угнетение, снижение аппетита и молочной продуктивности.

Для *фибринозного эндометрита* характерно накопление в матке не только серозно-гнойного экссудата, но и выпотевание и отложение на поверхности слизистой оболочки фибрина. Стенки матки при трансректальной пальпации утолщены, болезненны, атоничны. Выделяемый экссудат серо-желтого или желто-бурого цвета содержит хлопья фибрина. Интенсивное развитие воспалительного процесса сопровождается повышением температуры тела и общим угнетением.

Некротический метрит характеризуется значительным выпотеванием и отложением фибрина как на поверхности, так и в толще слизистой оболочки матки, что ведет к нарушению питания, омертвлению и распаду ее тканей с развитием септицемии или пиемии. Температура тела у животного повышается на $2,0-2,5^{\circ}\text{C}$, отмечается общее угнетение с потерей аппетита, снижением молочной продуктивности, развитием гипотонии и атонии преджелудков, профузного поноса. Из полости матки выделяется зловонный красно-бурый экссудат с примесью сгустков фибрина и некротических крошкообразных масс. При ее пальпации через прямую кишку выявляется сильная болезненность, уплотнение стенок и признаки крепитации.

Послеродовой *гангренозный септический метрит* развивается на почве глубоких травм и омертвления тканей матки и проникновении в нее анаэробных микроорганизмов. Заболевание протекает в тяжелой форме с развитием общей токсемии и септицемии, полной потерей аппетита, резким снижением секреции молока, увеличением температуры тела, учащением частоты пульса и дыхания, атонией рубца, появлением профузного поноса. Из половых органов выделяется буро-красный экссудат с гнилостным запахом и примесью кашицеобразных масс из распадающихся тканей. В патологический процесс вовлекается шейка матки, влагалище и вульва. При пальпации через прямую кишку стенки матки плотные или тестоватые, болезненные, крепитирующие.

Зарубежные исследователи (I.M. Sheldon et al., 2006; A. Chapwanya, 2008; K.N. Galva, 2012, и др.) воспалительные заболевания матки коров после родов классифицируют на послеродовой метрит, клинический метрит, клинический эндометрит и субклинический эндометрит.

Диагностическими признаками *послеродового метрита* являются аномальное увеличение матки, выделение из нее зловонного красно-коричневого экссудата в первые 21 (I.M. Sheldon et al., 2006) или 10 (A. Chapwanya, 2008) дней после отела с одновременным проявлением симптомов общего системного заболевания (повышение температуры тела, общее угнетение, снижение молочной продуктивности).

Животные с аномально увеличенной маткой, гнойными неприятного запаха выделениями из половых органов в указанные сроки после родов, но без проявления признаков общего системного заболевания, классифицируются как носители *клинического метрита*.

По данным M.E. Benzaquen et al. (2007), все коровы с диагнозом как послеродовой метрит, сопровождающийся высокой температурой тела (более 39,5 °C), так и клинический метрит с нормальной температурой (не выше 39,5 °C), в дальнейшем склонны к развитию клинического эндометрита со всеми негативными последствиями.

Клинический эндометрит, по данным цитируемых авторов, характеризуется наличием гнойно-слизистых или слизисто-гнойных выделений из половых органов в течение 21-26 и более дней после отела.

Субклинический эндометрит диагностируется методом цитологических исследований маточного содержимого на присутствие нейтрофильных лейкоцитов. На 21-33 дни после отела при наличии воспалительного процесса их содержится более 18 %, а на 34-47 дни - более 10% (I.M. Sheldon et al.,2006).

По сообщениям отечественных и зарубежных исследователей (Д.Д. Логвинов, 1975; Н.И. Полянцев,1978; А.Г. Нежданов , 1985; К.N. Galvao, 2012,) клинически выраженный метрит и эндометрит могут возникать в любой момент после отела, однако в большинстве случаев (около 95%) он проявляется в первые 14 дней с пиком его развития на 5-7 день. В исследованиях Г.А. Черемисина, Ю.Г. Ткаченко (1991) острый послеродовой эндометрит был диагностирован на 3-6 день после отела у 11,7% заболевших коров, 7-12 дни у 79,1%, 13-14 дни – у 9,2% при общей заболеваемости 31,2% из числа обследованных животных.

На сегодняшний день послеродовые гнойно-воспалительные болезни матки у молочных коров являются одним из самых распространенных заболеваний, вызывающих развитие у них длительного бесплодия (И.Г. Конопельцев, 2004; А.Н. Турченко, И.С. Коба, 2009; Р.Г. Кузмич, Д.С. Ятусевич, 2011; В.И. Михалев, 2012, 2014; Л.Г. Войтенко, 2012; Г.Ф. Медведев, 2013; I.M. Sheldon, H. Dobson, 2004,2009; Ishikawa et al., 2004; R.O. Gilbert et al., 2005; H. Dobson et al., 2007; J.M. Huzzey et al.,2007; M.A. Crowe, E.J. Williams , 2012; K.N. Galvao, 2012, и многие другие)

В многолетних исследованиях А.Н. Турченко (1999, 2001, 2009) показано, что при промышленных технологиях эксплуатации молочных коров в условиях Краснодарского края их заболеваемость эндометритом в различные годы колебалась от 55% до 85% и более (в среднем 72%). В 13% случаев воспаление развивается по катаральному типу, 71,0% - по гнойно-катаральному , 9,6% - по фибринозному и 6,4% - по некротическому типу. По

данным С.С. Дегтяревой (2008), И.С. Кобы (2009), послеродовой эндометрит поражает от 40% до 67% отелившихся коров. При этом наибольшая заболеваемость ими зарегистрирована в зимне-весенний период года (69,8%) и наименьшая (31,8%) – в летне-осенний. В 20,9% случаев заболевание проявляется в форме катарального воспаления, 60,0% - катарально-гнойного, 12,0% - фибринозного и 6,9% - некротического (И.С. Коба 2009). Рост среднегодовой продуктивности коров по данному региону на 43,7% сопровождался увеличением их заболеваемости послеродовым эндометритом на 56,1% (В.А. Антипов, А.Н. Турченко и др., 2011).

На фермах Ставропольского края, по многолетним наблюдениям С.Н. Слипченко (1994), послеродовые заболевания матки регистрируются у 34,3-47,6% (в среднем 41,6%) отелившихся коров.

В сельхозпредприятиях Ростовской области на протяжении 1992-2003 годов заболеваемость коров послеродовым эндометритом составляла 16,6-22,3% (В.П. Дегтярев, К.В. Леонов, 2010), а в 2006-2010 г. данная патология регистрировалась у 44,4-62,2% лактирующих коров (Л.Г. Войтенко, 2012). При этом удельный вес катарального воспаления составил 10,9%, катарально-гнойного – 70,0%, фибринозного- 12,1% и некротического- 7,1%. При дифференциации послеродового эндометрита по видам воспаления Н.И.Поляков, А.Г.Магомедов (2006) выделили в 79,1% случаев гнойно-катаральное, в 19,4% - гнойно-некротическое и в 1,7% - гангренозное.

В исследованиях В.И. Михалева (2012), выполненных в 25 хозяйствах четырех областей Центрально-Черноземного региона, острые послеродовые воспалительные заболевания матки были зарегистрированы в среднем в 35,7-46,2% случаев. Исследованиями Д.А. Ерина, В.И. Зимникова (2012), проведенными в том же регионе, данная патология была зарегистрирована в 30,2-48,2% случаях. Ими показано, что частота заболеваемости возрастает с повышением уровня молочной продуктивности.

При среднегодовой молочной продуктивности 3,5-4 тыс. кг заболевание проявилось у 30,2-32,1% животных, 4,5-5 тыс. кг - у 34,9-35,4%, 5,5-6 тыс. кг-у 39,1-41,9%, более 6,5 тыс. кг- у 48,2%. Аналогичные данные

приводятся в работе К.Г. Дашукаевой (1997). Кроме того, ею установлено, что увеличение продолжительности предшествовавшей лактации с 300 дней до 385 и более дней сопровождалось возрастанием послеродовой акушерской патологии с 16,6% до 57,5%, или более чем в три раза.

По данным В.Г. Гавриша (1997), М.А. Багманова (2005), С.П. Еремина с соавторами (2014) в регионах Поволжья послеродовыми эндометритами переболевает 37,4-40% отелившихся коров.

Среди разновидностей острого послеродового воспаления матки доля катарального эндометрита составляет 23,4%, катарально-гнойного – 62,6%, фибринозного 11,3%, некротического метрита – 6,6% (Авдеенко В.С., Рыхлов А.С., 2015).

В высокопродуктивных стадах Ленинградской области послеродовой эндометрит регистрируется у 36,0-52,0% животных (К.В. Племяшов, 2010; Л.Н. Кротов, 2011), Калининградской – 31,1-39,9% (Ю.Г. Ткаченко, 2012), Московской - 21,0-76,0% (В.Ф. Воскобойник, Г.Г. Козлов, 1991), Кировской - от 28,8-39,9% до 40,2-42,9% (И.Г. Конопельцев и др. 2004; Е.С. Муравина, 2013), Уральском регионе – от 21,2-45,9% (М.В. Ряпосова, 2011, Д.Н. Кадочников и др., 2015) до 38,9 -50,0% (Г.С. Фатеев, 1992; В.А Головырских, 2002; Т.А. Белобороденко, 2013).

В не меньшей степени послеродовые заболевания матки у коров регистрируются в условиях Сибири (И.Н. Зюбин, П.Н.Смирнов 2001, Ю.Г. Попов, 2009), Дальнего Востока (Н.Н. Гавриленко, 2009), а также в молочных стадах различных стран ближнего и дальнего зарубежья.

Так, в Республике Беларусь их регистрируют у 18,5-38,1% и более животных (Р.Г. Кузьмич, 2000; О.П. Ивашкевич, 2009; Р.Г. Кузьмич, Д.С. Ятусевич, 2011; Г.Ф. Медведев, Н.И. Гавриченко, 2012, 2013), Республике Казахстан - 20,8-37,3% (И.Т. Джакупов, 2009), в Украине - до 26,9-38,0% (В.И. Завірюха, 1995; В.И. Любецкий, 1998).

В исследованиях Р.Г. Кузьмича (2000) установлено, что в 6,9% случаев воспалительные процессы в матке развиваются на фоне предшествовавших аборт, 41,8% - после патологических родов, 47% - на фоне субинволюции

матки и 4,3% случаев эти заболевания возникают при нормальном течении родов и инволюционных процессах в матке. По характеру воспалительного процесса эндометриты распределяются на катаральные - 3,2%, гнойно-катаральные - 91,1%, фибринозные - 4,0%, гангренозные - 0,02%.

В работах P.C. Bartlett et al., (1986); T. Goshen, N.Y. Shpingel (2006); D.S. Hammon et al., (2006); J.M. Huzzey et al., (2007); K.N. Galvao et al., (2009) -показано, что послеродовым метритом поражается в среднем 20% коров с вариациями от 8% до 40%. В сообщении R. Armengol, L. Fraile (2015) озвучиваются цифры 25,9-30,5%. Клинический эндометрит регистрируется также в среднем у 20% отелившихся животных с вариациями от 5% до 30% (S.J. Leblanc et al., 2002; S. McDougall et al., 2007; K.N. Galvao et al., 2009; T.J. Potter et al., 2010; T.B. Kaufmann et al., 2010). Субклиническим эндометритом поражается до 30% коров с колебаниями от 11% до 70% (R. Kasimanickam et al., 2004; D.S. Hammon et al., 2006; C.S. Barlund et al., 2008; K.N. Galvao et al., 2009)

V.S. Suthar et al., (2013) при обследовании 5884 коров 528 молочных стад 10 европейских стран послеродовой метрит зарегистрировали у 3,2-9,6% молочных коров (Хорватия, Словения, Турция, Германия, Португалия) и 11,6 - 24,9% (Польша, Венгрия, Испания, Сербия, Италия). Корейские ученые (J.-H. Kim and H.-G. KANG, 2003) сообщают о заболеваемости коров эндометритом до 36,6%.

Следовательно, послеродовая патология репродуктивных органов у коров в виде воспалительных заболеваний матки имеет повсеместное распространение и сопровождается колоссальными экономическими потерями, связанными со снижением оплодотворяемости животных, удлинением периода от отела до оплодотворения (сервис-периода), снижением молочной продуктивности, с полной потерей плодовитости и преждевременной их выбраковкой, а также с большими затратами на лечение животных.

По данным W.C.D. Sandals et al., (1979), H.V. Miller (1980), S. Borsberry, M. Dobson (1989) период от отела до проявления первого полового цикла у

переболевших эндометритом коров достигает 101-165 суток, тогда как у здоровых он составляет 69-114 дней, то есть увеличивается на 32-41 день, а оплодотворяемость от первого осеменения снижается с 44% до 32%.

По результатам исследований J.-H.KIM and H.-G.KANG (2003), у коров, переболевших эндометритом, проявление половой цикличности после родов задерживается на 23 дня, оплодотворяемость их после осеменения снижается с 62,2% до 47,6% или на 14,6%, период от отела до оплодотворения увеличивается на 36 дней, коэффициент оплодотворения с 1,6 до 1,9.

В работах А.И.Сергиенко (1978), А.Г.Нежданова (1985), К.Г. Дашукаевой (1997), R.Ingraham et al. (1978), H. Konerman (1978), C.S. Barlund et al. (2008) показано, что оплодотворяемость коров после переболевания эндометритом снижается на 17,7-40% , а период от отела до плодотворного осеменения по сообщениям P. Dulois, D. Williams (1980), W. Sandals et al., (1981), А.Г. Нежданова (1985), К.Г. Дашукаевой (1997), К.А. Лободина (2010), В.С. Авдеенко с соавт. (2015), увеличивается на 42-69 дней, С.Г. Постового (2010) – на 82 дня.

Снижение оплодотворяемости переболевших эндометритом коров связывают как с непосредственным негативным воздействием продуктов жизнедеятельности бактериальной флоры на морфологические структуры слизистой матки, так и с подавлением ими секреции аденогипофизом продукции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулогенеза, стероидогенеза и лютеогенеза в яичниках (А.Г.Нежданов 1982; I.M. Sheldon et al., 2002; L.Mateus et al., 2002,2003; E.J. Williams et al., 2007,2008), с проявлением кистозной патологии гонад (C.I.Calliahom et al., 1971; А.Г. Нежданов, 1985; А.Т. Peter et al., 1989; G. Opsomer et al., 2000).

Показано также, что переболевание коров послеродовым эндометритом сопровождается увеличением у них продолжительности бесплодия на 48-70 дней, а индекса оплодотворения с 1,7 до 2,9-3,5 , или в 1.7-2,0 раза (С.С. Дегтярева, 2008). По данным M.E. Benzaquen et al., (2007), период от отела до плодотворного осеменения у коров, имевших в анамнезе

патологию послеродового периода, увеличивается с 118 до 206 дней, или на 88 дней. Автор заключает, что данная патология ведет к сверх затратам в молочной индустрии Северной Америки. По данным Т. Goshen, N.Y. Shpringer (2006), молочная продуктивность у переболевших метритом коров за 305 дней лактации снижается на 300-500 кг.

Исследованиями К.Г. Дашукаевой (1997) показано, что суммарные среднегодовые потери молочной продуктивности коров, переболевших послеродовым эндометритом, могут достигать 24%.

Специальными исследованиями А.Г. Нежданова с соавторами (2008) установлено, что увеличение продолжительности бесплодия у коров на один день сопровождается потерями 0,3% от фактического среднегодового удоя по стаду. О.В. Соколова (2009) озвучивает эти потери до 0,48%.

Обобщая данные литературы и результаты собственных исследований, Y.T.Grohn et al., (2003), отмечают, что негативное влияние послеродовой маточной инфекции на эффективность производства и рентабельность отрасли молочного скотоводства складывается из уменьшения репродуктивной способности и сокращения вероятной продолжительности жизни молочной коровы.

По оценкам Е. Kearney (2007), производители молока Ирландии, в результате переболевания коров эндометритом, ежегодно несут финансовые потери в объеме около 70 млн евро, а по всему миру они могут составлять 2,5 млрд евро (S.J. LeBlanc et al., 2002).

Таким образом, на сегодняшний день послеродовые воспалительные заболевания матки у молочных коров, имея повсеместное широкое распространение, наносят колоссальный ущерб сельскохозяйственному производству, что вызывает необходимость разработки новых стратегий их ранней диагностики, профилактики и лечения на основе раскрытия причин и факторов риска развития этих заболеваний.

2.2. Причины и факторы риска развития послеродовых воспалений матки у коров

Общепризнано, что воспалительные заболевания матки - метриты у коров развиваются в ответ на повреждающее действие проникающих в ее полость патогенных микроорганизмов и их токсинов и характеризуются типичными признаками альтерации и экссудации. Совокупность развивающихся при этом сосудистых и морфологических изменений в матке ведет к образованию, накоплению в ее полости и выделению из нее катарально-гнойного или гнойно-катарального экссудата. При высокой вирулентности микробов и понижении сопротивляемости тканей матки и всего организма животных к инфекционным агентам, микробы проникают в глубокие слои эндометрия и миометрия, вызывая развитие тяжело протекающих гнойного, фибринозного эндометритов, или септических форм некротического или гангренозного метритов.

По мнению большинства исследователей, инфицирование внутренних половых органов у коров происходит обычно в результате занесения инфекции при патологических родах, задержании последа, субинволюции матки и отсутствии образования в канале шейки слизистой пробки, или задолго родов, например, при искусственном осеменении.

В исследованиях Н.Н. Михайлова (1973,1975), В. Малокаускаса (1979) показано, что при острых эндометритах из содержимого матки коров выделяются различные ассоциации септического диплококка, пиогенных стафилококков и микрококков, синегнойной палочки, протей и реже кишечной палочки. При доминировании синегнойной палочки и протей отмечается злокачественное и длительное течение болезни.

Вместе с тем исследованиями Е.В. Ильинского, Р.В. Казеева (1971), И.Н. Зюбина, М.Ф. Зюбиной, (1982), R.T. Nakamura et al., (1977), R. Solano et al., (1977), D. Studer, D. Morrow (1978), G. Buchhols et al., (1978), H. Bostedt et al., (1979) установлено, что в посевах из матки больных эндометритом животных, наряду с пиогенными стафилококками, стрептококками, могут

доминировать и кишечная палочка, и коринобактерии в различных ассоциациях, а также и грибы (Д.Д. Логвинов с соавт. 1971; Е.П. Кремлев, 1981; И.Н. Зюбин, М.Ф. Зюбина, 1982).

А.Г.Нежданов, М.Т. Коняев (1982) в содержимом матки больных эндометритом коров идентифицировали *Staph. aureus*, *epidermidis*, *saprothiticus* в 22,9 % случаев при патогенности 38,9%, *Micrococcus luteus*, *rogens*, *variane* - 9,2% при патогенности 41,7%, *E. coli* - 27,5% при патогенности 38,9%, *Actinomyces pyogenes* - 6,9% при патогенности 44,4%, *Pr. vulgaris* - 5,3% при патогенности 85,7%.

На основании многолетних бактериологических исследований маточного содержимого больных эндометритом коров С.Н. Слипченко (1994) утверждает, что основным неспецифическим возбудителем данного заболевания является золотистый стафилококк. По его данным в общем объеме выделенной микрофлоры стафилококки составляют 50,2% , энтеробактерии - 25,0%, протей - 8,6%, стрептококки - 8,9%, аэробная почвенная микрофлора (сенная и картофельная палочка) - 4,8%, синегнойная палочка - 4,4%, споровые анаэробы (клостридии) - 2,9%, грибы - 4,1%. Из выделенных 339 штаммов микроорганизмов 84,3% проявили патогенность, в том числе среди бактерий синегнойной палочки - 75%, стафилококков - 81,7%, вульгарного протей - 49,3%, пиогенного стрептококка - 92,0%, споровых анаэробов и грибов из рода *candida* - 90%. Особенно высокая патогенность культур отмечена автором в симбиозе возбудителей: золотистый стафилококк и вульгарный протей, золотистый стафилококк и гноеродный стрептококк, кишечная палочка и клостридии. В таких ассоциациях установлена 100% -ная смертность лабораторных животных.

Анализ данных литературы последних лет показывает, что спектр бактериальной микрофлоры матки больных эндометритом коров значительно расширился за счет стрептококков, энтерококков и грибов при значительном возрастании вирулентности всех видов выделяемых микроорганизмов и их антибиотикорезистентности. Так, по сообщениям А.Н. Турченко (1999, 2001), из экссудата матки больных коров в 29,5% выделяются стафилококки,

12,8% - стрептококки, 20,8% - кишечная палочка, 9,6% - вульгарный протей, 2,9% - псевдомонады, 2,4% - сальмонелла и 9,9% - грибы рода *Aspergillus*, *Candida*, *Mucor*. При этом от 31,2% до 62,0% бактериальная флора и грибы обладали патогенными свойствами. В исследованиях М.В. Назарова (1997) в маточном содержимом больных эндометритом коров изолированы стрептококки – 79,7% случаев, стафилококки – 63,8%, кишечная палочка – 36,3%, протей и синегнойная палочка – 8,1%, реже - 2,9% другие бактерии и грибы в монокультурах или в разных ассоциациях.

С.С. Дегтярева (2008), И.С. Коба (2009), оценивая микробный пейзаж матки коров, больных острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, в 76-88% случаев изолировали микрофлору в следующих ассоциациях: *Staph. aureus* и *E. coli* 24,1 - 27,8%, *Staph. aureus*, *E. coli* и *P. mirabilis* 9,5 - 22,6%, *E. coli* и *P. mirabilis* 15,5 - 17,9%, *K. Pneumoniae*, *Staph. aureus* и *E. coli* 7,7 - 14,2%, *K. Pneumoniae*, *E. coli* 5,9 - 8,9%, *Str. pyogenes*, *Pr. vulgaris*, *Cand. albicans* - 5,0%, *Staph. aureus*, *E. coli* и *Cand. albicans* - 5,0%, и другие ассоциации, включая *Aspergillus fumigatus* и *Mucor racemosus*.

В монокультуре микрофлору выделяли только у 10 - 12% коров. Гемолитической активностью обладали 29 - 35,5% культур, положительную реакцию плазмокоагуляции давали 15,2 - 18,3%, патогенны для лабораторных животных были 42,3 - 51,0% культур.

Особенно интенсивную контаминацию матки ассоциациями патогенных микроорганизмов отмечают у больных животных на фермах с промышленной технологией их содержания и эксплуатации (А.Н. Турченко и др., 2007).

По данным Ш.А. Джамалутдинова, М.Г. Халипаева (2006), микрофлора матки больных эндометритом коров представлена стафилококками (30,9%), кишечной палочкой (28,4%), протеем вульгарным (21,0%), грибами аспергиллами (16,%) и мукор (3,7%). В 56,0% случаев микроорганизмы выделялись в виде монокультур и 24% - в виде различных ассоциаций.

Р.С. Кузьмич (2000) сообщает, что в инфицировании матки коров после родов принимает участие *E. coli* - 86,7%, *Staph. aureus* - 13,3%, *Staph.*

epidermidis - 33,3%, *Str. pyogenes* - 26,7%, *Str. agalactiae* - 13,3%, *Cor. vaginalis* - 20,0%, *Pr. vulgaris* - 26,7%. В 90% случаев микроорганизмы были представлены в ассоциациях, чаще всего (55%) в виде кишечной палочки, стрептококков и стафилококков.

Проводя бактериологическое исследование маточного содержимого коров через 2-3 суток после патологических родов с последующим развитием эндометрита, М.А. Багманов, Р.Н. Сафиуллов (2007) изолировали следующие виды микроорганизмов: *S. aureus* – 16,67%, *E. coli* – 15,38%, *P. Vulgaris* – 14,10%, *S. pyogenes* – 10,26%, *S. pnevmoniae* – 7,69%, *S. albus* – 6,41%. Реже всего выделяли *E. aerogenes*, *S. agalactiae*, *P. mirabilis*, *S. faecalis* (5,13-2,56%). В ассоциациях с бактериями выделялись и грибы: *C. albicans* (8,97%), *A. flavus* (2,56%), *A. fumigates* (72,73%). Наибольшее количество патогенных штаммов было среди изолятов *S. aures* (76,92%), *P. vulgaris* (72,73%), *S. pneumonia* (66,67%), *E. coli* (50%), *S. pyogenes* (37,5%), *C. albicans* (57,14%), *A. flavus* (50%).

В исследованиях И.Г. Конопельцева (2002,2004) возбудители острого воспаления эндометрия отнесены в 23,2% случаев к стафилококкам (*Staph. aureus*, *saprophyticus*, *epidermidis*), в 23,2% - к кишечной палочке, в 27,5% - к стрептококкам (*Str. pyogenes. pneumoniae*), в 13,4% - к споровым аэробам (*Bac. subtilis*, *Bac. cereus*), в 11,1% - *Pr. vulgaris*, 1,1% - к сенной палочке. Общее количество микробных клеток в 1 мл экссудата колебалось от $5,6 \times 10^4$ до $3,2 \times 10^6$. В 95,7% случаев культуры микроорганизмов были смешанными и лишь в 4,3% - в виде монокультур.

В работе Д.А. Ерина (2011) показано, что из общего числа изолированных культур из маточного содержимого больных коров на долю *E. coli* приходится - 30,5%, *Ent. faecalis* - 25,6%, *Ent. faecium* - 23,2%, *Citrobacter diversus* - 18,3% и *Proteus vulgaris* - 2,4%. В 35,7% случаев выделенная микрофлора встречалась в ассоциации и в 14,3% - в виде монокультур. Количество резистентной микрофлоры к бензилпеницилину, ампицилину, стрептомицину, линкомицину составило более 90%, к

рифампицину - 85%, к доксициклину, неомицину и фуразолидону 70 - 76%, тетрациклину и энрофлоксациклину – 46 - 48%.

В.И. Любецким (1998) при бактериологическом исследовании 86 проб маточного содержимого больных гнойно-катаральным эндометритом было выделено в 38,8% случаев *E. coli*, 10,3% - *Bac. subtilis*, 9,1% - *Proteus vulgaris*, *Staph. aureus* - 4,24%, *Str. pyogenes* и *fecalis* - 3.6%, грибы *Candida* и *Mucor* - 3,6% и другие микроорганизмы в количестве 0,6-2,4%.

По данным Е.И. Нижельской (2010) , Л.Г. Войтенко (2012) видовой состав микрофлоры гнойно-катарального экссудата матки при воспалении представлен в основном микроорганизмами родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Candida*. При этом у 47,5% выделенных культур отмечено полное отсутствие чувствительности к пенициллину, у 22,5% - к полимиксину и стрептомицину, у 27,5% - к тетрациклину. Низкочувствительными к пенициллину были - 30,0% культур, к полимиксину - 20,0%, к тетрациклину и эритромицину - 27,5%, стрептомицину - 22%.

К.В. Леоновым (2008) из маточного содержимого коров, больных острым послеродовым эндометритом, в 39,1% случаях изолированы энтеробактерии *E. coli* – 17,4%, *Pr. vulgaris* – 8,7%, *Pr. mirabilis* – 13%. В 26,1% случаях выделена кокковая микрофлора: *Staph. aureus*, *Staph. epidermalis*, *Staph. saprophytis*.

При изучении микробиоценоза влагалища здоровых и больных коров В.В. Полунина с соавт. (2012) в первом случае изолировали сапрофитные микроорганизмы в различных ассоциациях: микрококки – 66,7% случаев, *S. epidermidis* – 50.0%, *S. saprophyticus* – 83.3%, негемолитические *E. coli* – 66.7% и реже *S. aureus* – 16.7%, грибы рода *Candida* – в 16,7% случаев. В содержимом влагалища коров с послеродовыми осложнениями чаще находили условно-патогенную микрофлору: *S. aureus* – 66.7% случаев, гемолитические *E. coli* – 50,0%, *Proteus sp.* – 83,3%, *Providencia sp.* 66,7%, грибы рода *Candida* – в 66,7%, *Mucor* – 16,7%,. Реже выделяли сапрофитные микроорганизмы: *S. epidermidis* – 16,7%, микрококки – 50,0% случаев.

Наиболее часто микроорганизмы выделены в ассоциациях: *E. coli* + *Proteus* sp. + *Providencia* sp. + *Candida* – 33,3% случаев, *E. coli* + *S. aureus* + *Candida* – 33,3%, *S. aureus* + *S. epidermidis* + грибы – 16,7% случаев.

По последним сообщениям О.С. Епанчинцевой (2012,2014), видовой состав маточного содержимого коров, больных острым послеродовым эндометритом, представляется 23 видами микроорганизмов, принадлежащих к 16 родам: *Escherichia*, *Erwinia*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Hafnia*, *Shigella*, *Neisseria*, *Candida*, *Citrobacter*, *Branhamella*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. Микрофлора в монокультуре бала выделена у 38,7% животных, в ассоциациях - у 54,6%. Основной микробный фон (59,5%) составляет грамотрицательные микроорганизмы, среди которых преобладали бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Грамположительные микроорганизмы составили 39,7%, большинство из которых были представлены семействами *Staphylococcaceae*. Высокой патогенностью для белых мышей обладали *E. coli*, (90,9%), *Proteus vulgaris* (83,3%), *Candida albicans* (80%), а также *Staph. aureus*. Чувствительность выделенных микроорганизмов к норфлоксацину, канамицину, левотетрасульфину, стрептомицину, тетрациклину не превышала 25,6 - 44,3%, а к фуразолидону, полимиксину, тилозину, неомицину, мономицину и пенициллину - 6,6 - 21,0%.

Роль бактериального фактора в развитии послеродовых воспалительных заболеваний у коров достаточно полно освещена и в зарубежной литературе (I.M. Sheldon et al.,2002,2004,2006; L. Mateus et al.,2003; I. Foldi, 2006; H. Dobson et al., 2007; E.D.E. Noakes et al.,2009; B.C. Credille et al., 2014; et al.).

В зависимости от важности каждого микроорганизма в развитии воспалительного процесса проведена дифференциация их видовой состава (E.D.E. Noakes et al., 2009, Г.Ф. Медведев, 2013,2014). К наиболее патогенным микроорганизмам отнесены *E. coli*, *Actinomyces* (*Arcanobacterium*) *pyogenes*, *Prevotella* spp, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, споровые аэробы. Токсины этих бактерий и

особенно липосахарид, выделяемый *E. coli*, оказывает повреждающее действие на ткани эндометрия, иммунокомпетентные клетки, формирующие защиту матки, и вызывают развитие воспалительного процесса. Во вторую группу отнесены потенциально патогенные микроорганизмы, вызывающие эндометрит, но не обязательно связанные с глубокими повреждениями тканей матки: *Ent. faecalis*, *Micrococcus* spp., *Acinetobacter* spp., *Bac. licheniformis*, *Staph. aureus*, *Haemophilus somnus*, *Mannheimia haemolytica*, *Str. faecalis*, *Str. uberis*, *Str. agalactiae*, *Str. vaginitis*, *Str. pyogenes*. Сапрофитные микроорганизмы, выделяемые из маточного содержимого, не вызывающие развитие эндометрита, отнесены в третью группу.

Показано (I.M. Sheldon et al., 2002,2004,2010; C. Suzuki et al., 2001; E.J. Williams et al., 2007, 2008) , что патогенный продукт *E. coli* липосахарид вызывает не только развитие патологии эндометрия, но поступая в кровь, моделирует эндокринную функцию матки и яичников, подавляя фолликулолютеогенез, секрецию половых стероидов, лютеинизирующего гормона гипофиза, изменяя продолжительность лютеиновой фазы полового цикла.

В пределах матки липополисахарид *E. coli* может переключать синтез простагландина $F_{2\alpha}$ на синтез E_2 (E.J. Williams et al., 2008; S. Herath, 2009).

Полагают, что негативные действия бактериальных маточных инфекций на овариальную функцию осуществляется через включение в систему регуляции цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли – ФНО- α , TNF- α , (D.F. Benyo, J.L. Pate, 1992; L.J. Spicer, 1998; Sakumoto et al., 2003; M. Neppelmann et al., 2015).

Таким образом, развитие воспалительного процесса в матке животных после родов связано с инфицированием родовых путей ассоциациями различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Заболевание характеризуется полиэтиологичностью и проявляется в виде ассоциативной (смешанной) инфекции, что лишает его нозологической специфичности (А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов, 2005).

Рассматривая послеродовые гнойно-воспалительные заболевания матки у коров как типичную факторную инфекционную патологию, А.Г.

Нежданов, А.Г. Шахов (2005) считают, что критическим механизмом, создающим объективные предпосылки для активизации жизнедеятельности эндогенной и экзогенной микрофлоры и обеспечивающим развитие локальной внутриматочной инфекции, является состояние защитных сил организма на заключительном этапе беременности, во время родов и в ранний послеродовой период. Именно в эти физиологические периоды репродукции организм животных испытывает как общий, так и локальный иммунодефицит и находится в состоянии пониженной резистентности (К. Zerobin, 1970; Е.В. Ильинский, 1972; А.Г. Нежданов, 1985; F.T. Silvestre et al., 2011; К.А. Лободин, А.Г. Нежданов, 2014). В этих условиях баланс естественно-постоянного существования и взаимодействия макро- и микроорганизмов неизбежно нарушается и склоняется в сторону усиления патогенного действия эндогенно-экзогенных инфекционных агентов (А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов 2005). Наиболее ярко это проявляется на фоне часто выявляемого у беременных и лактирующих высокопродуктивных коров нарушения обмена веществ.

Определено (А.Г. Нежданов, 1985, 2008, 2014), что в организме коров с послеродовыми гнойно-воспалительными заболеваниями матки, как правило, нарушен биосинтез витаминов А, С, В₁, В₂ и их коферментных форм, гидроксиглирование холестерина, синтез и метаболизм стероидных и тиреоидных гормонов, белковый, углеводный и кальцево-фосфорный обмены, соотношения натрия, калия и кальция. У коров с риском развития родовой и послеродовой патологии концентрация в крови эстрогенных гормонов оказывается достоверно ниже на 40-89%, эстрадиола - 17β - на 86 - 88%, а соотношение их с прогестероном ниже в 1,7-1,8 раз. Содержание трийодтиронина оказывается ниже на 20-36% при более высокой концентрации тироксина (выше на 12-18%). Такие гормональные соотношения ведут к снижению чувствительности маточной мускулатуры к окситотическим веществам и ослаблению сократительной деятельности матки, нарушению ретракционных и инволюционных процессов в ней и влекут за собой развитие слабости родовой деятельности, снижение общей и

местной тканевой резистентности, кантаминации матки бактериальными патогенами с развитием в ней воспалительных процессов.

Данные М.И. Рецкого (1997), А.Ф. Колчиной (2000), И.Ю. Кушнир (2002), Г.Н. Блинецовой с соавт. (2009), В.А. Сафонова (2013) свидетельствуют, что у коров с риском развития и манифестацией послеродовой патологии выявляется пониженный уровень функционального потенциала системы антиоксидантной защиты, что не позволяет адекватно обеспечивать и поддерживать на относительно стабильном уровне повышенную стрессовую активность перекисного окисления липидов (К.А. Лободин, А.Г. Нежданов, 2014).

Функциональная недостаточность фетоплацентарной системы, дезинтеграция гормонального статуса (А.Г.Нежданов, 1985; В.С. Авдеенко, 1993; А.Г.Нежданов, К.Г. Дашукаева, 1999), дисбаланс в системе антиоксидантной защиты и избыточное накопление токсических продуктов перекисидации липидов и метаболизма белков (М.И. Рецкий и др., 2011) ведут к дисфункции биологических мембран клеточных структур, дистрофическим изменениям и снижению тканевой резистентности.

Мировой опыт ведения молочного скотоводства свидетельствует, что с увеличением уровня молочной продуктивности коров резко возрастает проявление послеродовой патологии животных (W.R. Butler, 1998; H. Dobson et al., 2008; M.A. Crowe and E.J. Williams, 2012; Н.М. Решетникова с соавт. 2004, 2007; Ю.П. Фомичев с соавт., 2013, и другие).

В исследованиях М.А. Crowe and E.J. Williams (2012), показано, что повышение суточной молочной продуктивности коров более 35 кг сопровождается увеличением их заболеваемости послеродовым метритом с 45,2% до 73,3%. По данным W.R. Butler (1998), за последние десятилетия оплодотворяемость молочных коров от первого осеменения после родов снизилась с 65% до 38%.

Достаточно часто данное явление объясняют генетически обусловленной антагонистической связью между продуктивной и половой функциями. Однако отмечаемые негативные тенденции в проявлении

послеродовых заболеваний и снижении плодовитости высокопродуктивных коров в настоящее время связывают в основном с нарушениями обмена веществ, который обуславливается трудностями балансирования рационов коров по энергетическому питанию, минеральным веществам и витаминам

(W.R. Butler, 2003; H. Dobson et al., 2007; Н.М. Решетника с соавт., 2007, 2011; В.Т. Самохин с соавт., 2007; Ю.Н. Алехин, 2009; А.А.Стекольников, К.В. Племяшов, 2009; С.В. Шабунин, А.Г. Нежданов, Ю.Н. Алехин, 2011; M.A. Crowe and E. J. Williams, 2012; N. Martinez et al., 2012, и другие) и с физиологическим уменьшением потребления сухого вещества рациона в последнюю неделю беременности (J.M. Huzzey et al., 2007. S. LeBlanc, 2010) полагает, что до 50% высокопродуктивных молочных коров страдают метаболическими расстройствами.

Еще в 1973 г. G. Volger отметил, что в основе возникновения и развития эндометрита у коров лежат нарушения в эндокринной системе (подтверждено А.Г. Неждановым в 1978-1985г.г.), возникающие в связи с несоответствием между их продуктивностью и обеспеченностью энергией в околородовый период. Во всех исследованиях многих отечественных и зарубежных авторов установлено, что коровам в ранний лактационный период для синтеза молока необходимо значительно больше питательных веществ, чем они способны потреблять. Так, на четвертый день лактации их потребность в энергии и белке превышает их потребление с кормом рациона на 20 – 25 % . Для продукции молока корова использует 97% потребленной энергии и 83% белка, а для обеспечения жизнедеятельности других систем организма остается небольшая часть энергетических ресурсов. Из-за физиологических особенностей системы пищеварения высокопродуктивные коровы неспособны потребить такое количество корма, которое бы возместило затраты организма на продукцию молока.

Показано, что отрицательный энергетический баланс является фактором снижения функциональной деятельности системы гипоталамус-гипофиз-гонады (H. Dobson et al., 2000), общей и локальной

противомикробной устойчивости (I.M. Sheldon et al., 2009). У коров с отрицательным энергетическим балансом обнаружено снижение функциональной активности нейтрофилов крови (M.E. J. Kehrlı et al., 1989; D.S. Hammon et al., 2006), повышенная экспрессия генов воспалительной реакции в эндометрии и иммунных реакций в матке (D.S. Wathes et al., 2009).

При отрицательном энергетическом балансе отмечается снижение в крови концентрации глюкозы и накопление незэстерифицированных жирных кислот, бета – гидроксibuтирата, отражающих развитие субклинического кетоза (J.K. Drackley, 1999; W. Suriyasathaporn et al., 2011; T.F. Duffield et al., 2009; P.A. Ospina et al., 2010; S. LeBlanc, 2010; A.A. Gumenet et al., 2011; V.S. Suthar et al, 2013; и другие). Распространение данной патологии среди высокопродуктивных молочных коров может достигать 11,2 – 36,6% (V.S. Suthar et al, 2012), 26 – 55% (J.A.A. McArt et al., 2012) или даже 70% (Ю.П. Фомичев с соавт., 2013).

Кетоз характеризуется нарушением углеводного, жирового и белкового обменов с проявлением гиперкетонемии, кетонурии, кетолактмии и гипогликемии, морфоструктурными изменениями печени и нарушениями функции надпочечно – гипофизарной системы. Основными причинами его проявления являются недостаточное потребление глюкозы, гипопластических веществ (клетчатки, крахмала) или избыточное потребление кормов, обладающих патогенным действием (И.П. Кондрахин, 1989; В.И. Левченко, В.В. Сахнюк, 2000).

В экспериментах доказано (D.S. Hoeben et al., 1999; W. Suriyasathaporn et al., 1999), что гиперкетонемия оказывает негативное действие на функциональную активность нейтрофилов и риск возникновения метрита возрастает в 1,5 раза (V.S. Suthaer et al, 2013)

Высокий риск развития послеродовых воспалительных заболеваний матки у коров M. Martinez et al., (2012) связывает с гипокальциемией, развивающейся в предродовый период и в первые 4 – 6 недель лактации. По их данным, при концентрации в сыворотке крови кальция в первые три дня

лактации $< 8,59 \text{ mg/dl}$, заболеваемость коров метритом составила 77,8% против 20% в случаях нормального содержания этого элемента.

Механизм развития патологии при этом объясняют расстройством сократительной функции матки (L.S. Hansen et al., 2003), а также уменьшением концентрации в крови нейтрофилов и снижением их фагоцитарной активности (R.J. Ducusin et al., 2003; M. Martinez et al., 2012). Подавление антибактериальной активности нейтрофилов при гипокальцемии связывают с уменьшением цитозолического Ca^{2+} (R.J. Ducusin et al., 2003; K. Kimura et al., 2006), недостаток которого снижает активность нейтрофилов и генерацию ими активных форм кислорода. Полагают также, что гипокальцемия может увеличить концентрацию в крови кортизола (J.A. Roth et al., 1982), который вызывает снижение хемотаксиса и антибактериальную активность нейтрофилов (J.L. Salak-Johuson, J.J. McGlone, 2007).

Значимость субклинической гипокальцемии в развитии послеродовой патологии у коров, регистрируемой в послеродовой период у 25 – 47% высокопродуктивных животных (несмотря на предполагаемое балансирование рационов, T.A. Reinhardt et al., 2011), сочетаемой с дефицитом энергии, подтверждена работами K.N. Galvao et al. (2010).

Серьезным фактором, снижающим функциональную активность клеточных и гуморальных механизмов защиты у коров, особенно в околородовый период, является технологическая нагрузка, которую испытывает организм животных при крупногрупповом их содержании на ограниченных площадях с постоянным перемещением по технологическим группам, вызывающим внутригрупповое социальное перенапряжение и стрессовую дезадаптацию (Г. Петков, 1979; В.С. Бузлама, 2004; J.M. Huzzey et al., 2006,2007; С.В. Шабунин, А.Г. Нежданов, 2009,2012), особенно при отсутствии учета индивидуальных типологических особенностей высшей нервной деятельности и поведения (А.Г. Нежданов с соавт., 2011; Е.В. Смирнова с соавт., 2013).

В многочисленных работах по оценке функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов у коров, предрасположенных к развитию

послеродовых воспалительных процессов в матке, выявлена их функциональная недостаточность. Так, по данным А.Г. Нежданова (1982), опсоно-фагоцитарная реакция лейкоцитов крови у коров, предрасположенных к проявлению послеродового метрита, на 4 – 6 день после родов составила 48,8% при 65,8% у здоровых животных и была снижена на 25,8% . По данным М.В.Назарова (1997), развитие родовых и послеродовых заболеваний у коров сопряжено со снижением фагоцитарной активности лейкоцитов на 36,1%, по данным И.С. Кобы (2009) – на 32,2%. Одновременно И.С.Кобой (2009) установлено снижение содержания Т-лимфоцитов на 18% и В- лимфоцитов – 22%, а В.И. Любецьким (1998) – на 16,8 и 9,8% соответственно, при снижении бактерицидной активности сыворотки крови – на 42,7% (А.Г. Нежданов, 1982).

Б.К. Акназаров (1988,1989), при изучении клеточных и гуморальных факторов местной защиты у коров при эндометрите, установил, что в первые 2 – 6 суток после отела у животных группы риска фагоцитарный индекс нейтрофилов слизи матки был ниже на 32,6% ($3,1 \pm 0,3$ против $4,6 \pm 0,5$) содержание лизоцима – на 44,4% (114 мкг/мл против 205 мкг/мл) и IgG – на 65,5% ($1,31 \pm 0,33$ г/л против $3,80 \pm 0,45$ г/л).

При клиническом проявлении метрита в процесс включаются компенсаторные механизмы клеточной и гуморальной защиты, о чем свидетельствует увеличение содержания лейкоцитов и лимфоцитов, концентрации IgA и IgG, а также показателей фагоцитарного индекса нейтрофилов (Б.К. Акназаров, 1989; Ю.Н. Масьянов, 2009) и бактерицидной активности сыворотки крови (А.Г. Нежданов 1982), однако компенсаторные реакции быстро истощаются и носят кратковременный характер.

Среди факторов, предрасполагающих к развитию внутриматочной локальной инфекции, выделяют также часто регистрируемые осложнения беременности в виде токсикозов (гестозов), плацентарной недостаточности , слабость родовой деятельности, задержание плодных оболочек и рождение мертвого плода (А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов, 2005; Т. Goshen, N.Y. Shpigel, 2006; J. Dubuc et al., 2010; T.J. Potter et al., 2010; K.N. Galvao, 2012). При этом

многие факторы риска развития гнойно-воспалительных заболеваний нередко усугубляются несоблюдением ветеринарно-санитарных правил при проведении родов, оказании акушерской помощи, а также необоснованно широким профилактическим применением антимикробных препаратов, особенно антибиотиков, что приводит к дисбалансу в иммунной системе организма и дисбактериозу (А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов, 2005).

В итоге, анализ данных представленной литературы позволяет заключить, что развитие послеродовой маточной инфекции у коров определяется степенью выраженности метаболических расстройств и бактериальной нагрузки на организм животных, патогенностью микроорганизмов, проникающих в родополовые пути, и функциональным состоянием матки и ее защитных механизмов.

Инфекционно – факторная природа послеродовых воспалений матки и высокая частота их проявления, диктует необходимость комплексного подхода к решению проблемы восстановления репродуктивного здоровья животных, через разработку и внедрение новых лечебных и профилактических технологий с учетом этиологии и патогенеза данных заболеваний.

2.3. Общие принципы и методы лечения коров при послеродовых метритах и их эффективность

Анализ обширной научной литературы по лечению коров с послеродовыми воспалительными заболеваниями матки свидетельствует, что ветеринарной наукой предложено большое количество средств, методов и схем лечения с учетом полиэтиологичности данных болезней. Выработан основной принцип лечения – комплексность, направляемая на восстановление трофики в пораженном органе, нормализацию нервно – мышечного тонуса миометрия и сократительной функции матки, освобождение ее полости от скапливающихся и разлагающихся лохий и экссудата, повышение защитных сил организма и пораженного органа и

подавление жизнедеятельности микрофлоры (Е.В. Ильинский, 1968; Г.В. Зверева, 1974; В.Д. Мисайлов, 1976; Н.И. Полянцев, 1974, 1978; А.Г. Нежданов, 1985, 2000, и другие). Для этого используют средства этиотропной противомикробной терапии, симптоматической миотропной терапии и общестимулирующей неспецифической патогенетической терапии.

Поскольку основной причиной развития послеродовых метритов является инфицирование полости матки патогенными и условно – патогенными микроорганизмами, то важнейшая роль в лечении животных при этих заболеваниях отводится фармакотерапевтическим антибактериальным средствам, которые назначают внутриматочно или парэнтерально (Н.И. Соколов, 1959, 1960; Н.И. Полянцев, 1964; Е.В. Ильинский, 1968; Н.И. Полянцев с соавт., 1967, 1977, и другие). Однако уже в 60 – 70 – годах прошлого столетия было показано (Е.В. Ильинский, Р.В. Казеев, 1971; Н.Н. Михайлов, Е. Муртазин, 1971; В. Малаускас, 1979, и другие), что ни одно антимикробное средство (антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны и другие препараты) не обладают универсальной способностью подавлять все виды микробов, вызывающих развитие воспалительного процесса. Поэтому для лечения коров с послеродовым эндометритом путем внутриматочного введения антибактериальных фармакологических средств было рекомендовано использовать комбинации различных антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов и других химиотерапевтических средств с предварительной их оценкой по бакриостатическому и бактерицидному действию на микроорганизмы – возбудители (Н.Н. Михайлов, 1972, 1982; А.А. Бернатонис и др., 1975; Н.И. Полянцев и др., 1976; Е.Я. Дульбинский и др., 1979; В.М. Воскобойников, 1979; С.Н. Слипченко, 1994; А.К. Sinha et al., 1977; и другие).

Вместе с тем и такой подход к разработке новых антибактериальных препаратов не решил проблему повышения эффективности терапии коров при послеродовых метритах. Центральной проблемой при этом стало расширение спектра этиологической структуры данных заболеваний за счет

эшерихий, стафилококков, стрептококков, грибов и других микроорганизмов, проявление ассоциативных (смешенных) инфекций, усиление вирулентности всех видов выделяемых микроорганизмов с ускоренным развитием у них антибиотикорезистентности (А.Н. Турченко, 1999; А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов, 2005; И.С. Коба, 2010; С.В. Шабунин, А.Г. Нежданов, 2012, и другие). Поэтому конструирование новых антибактериальных препаратов для лечения коров с воспалительными заболеваниями матки идет в основном путем создания комбинаций химиотерапевтических средств на использовании рациональных сочетаний известных фармакологических субстанций, создающих синергизм их действия и рассчитанных на максимально возможный охват возбудителей заболевания (Б.В. Виолин, 2001; С.В. Шабунин, Г.А. Востроилова, 2009; С.В. Шабунин, И.Т. Шапошников, Г.А. Востроилова, 2014).

Диапазон выбора антимикробных препаратов, рекомендуемых для терапии животных с послеродовыми заболеваниями матки, достаточно широк. На снабжении ветеринарной практики в настоящее время находятся комбинированные антибактериальные препараты для внутриматочного введения компаний «Агрофарм» – диаметр, тетраметр, виапен, «Вик» - стрептофур, энрофлон, «Мосагроген» - эндометрамаг –К, эндометрамаг – Т, эндометрамаг –Био, «Нита-Фарм» - йодопен, фурапен, сепранол, «Росветфарм» - хинасепт – гель, гиподиксин, «Ветбиохим» - утеродин, «Биохимфарм» - биометрасанид и других Российских производителей – метрасепт, неофур, йод-метрагель, утеромастин, лактобрил, ИВСТ – Ф, тиксотропин, руфэдин, Жирофарм – БМ, бромацид, эндатон, фупэдин, и многие другие, производителей Беларуси – ниокситил, рихометрин, рэндосан, тилозинокар, эндокур, эриметрин, Венгрии – септиметрин, экзутер, Словении – гинобиотик, ксиклав, Голландии – метрикур и другие.

Из инъекционных антибактериальных препаратов нашли применение бициллин-3-5, нитокс 200, цефтонит, цефтимаг, цефтиофур (Россия), кобактан 2,5%, энгемицин 10% (Голландия), тиеркал (Испания), Наксел (США) и другие.

Клиническая эффективность их применения по данным авторов и испытателей колеблется от 100% до 65% (С.Н. Слипченко, 1994; В.Г. Гавриш, 1997; А.Н. Турченко, 1999, 2001; Л.Н. Рубанец, 1998, 2011; Р.Г. Кузьмич, 2000; И.Г. Конопельцев, 2004; М.А. Дегтярева, 2008; В.С. Авдеенко и др., 2008, 2015; О.П. Ивашкевич, 2009; И.С. Коба, 2009; С.Н. Ляшенко, 2010; Е.И. Нежелская, 2010; В.П. Дегтярев, К.В. Леонов, 2010; В.А. Антипов и др., 2011; Д.А. Ерин, 2011; Д.С. Ятусевич, Р.Г. Кузьмич, 2011; Л.Г. Войтенко, 2012; И.Т. Шапошников, 2014; О.Н. Пристяжнюк и др., 2014; Г.Ф. Медведев и др., 2014). Во многом она зависит от длительности применения тех или иных препаратов и развития у микроорганизмов к ним резистентности, что вынуждает разрабатывать все новые и новые комбинации различных антибактериальных средств.

Тем не менее во многих странах дальнего зарубежья (Европа, США, Канада, Австралия и другие) системное (парэнтеральное) или локальное (внутриматочное) введение антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов и тетрациклинов является самым распространенным методом лечения (S.J. LeBlanc et al., 2002; S.H. Chenault et al., 2004; K.N. Galvao et al., 2009, 2012; E.J. Reppert, 2014). Хотя Aspinas Charwanya (Ирландия, 2008) отмечает, что эффективность антибиотических препаратов, используемых в настоящее время против бактериальных патогенов, вызывающих развитие эндометрита у коров, значительно снизилась из-за развития у них антибиотикоустойчивости, а P. Haimerl, W. Heuwieser (2014) считают, что к антибиотикотерапии острого послеродового метрита у молочных коров нужно подходить критически.

Для достижения высокого эффекта лечения необходим постоянный мониторинг за составом микроорганизмов возбудителей метритов, динамикой развития их резистентности к используемым фармакологическим препаратам (Н.Н. Михайлов, 1982; А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов, 2005; А.Г. Нежданов, С.В. Шабунин, 2009) и ротациональный принцип их применения (И.Т. Шапошников, 2014).

Одним из требований использования антибактериальных препаратов является также сдерживание развития у микроорганизмов антилекарственной резистентности, что предъявляет жесткие требования к дозированию препаратов, кратности и периодичности их введения, продолжительности курса лечения и контролю за полным выздоровлением животных. В работах Е.В. Ильинского (1968) показано, что при клинической эффективности этиотропной терапии коров с воспалительными процессами в гениталиях 83,4% у 29,4% из них развиваются рецидивы.

Повышение эффективности лечения коров при метритах было достигнуто при дополнении принципа этиотропной терапии принципами симптоматической и патогенитической терапии, направленных на восстановление сократительной функции матки с целью освобождения ее полости от патологического содержимого, а также на восстановление трофики пораженного органа и повышение защитных сил организма животных. По заключению Н.И. Полянцева (1978), лечение коров только этиотропными средствами без назначения маточных контрактильных препаратов увеличивает срок лечения почти вдвое.

В клинической практике в качестве симптоматической терапии широкое применение нашли такие препараты миотропного действия, как окситоцин, гифотоцин, питуитрин. Однако в работах В.А. Акатова, В.Д. Мисайлова (1972), В.Д. Мисайлова (1976, 1990) было показано, что матка больных эндометритом коров, находясь в состоянии выраженной атонии, малочувствительна к действию окситоцина. По их данным, восстановление сократительной способности миометрия от применения окситотических препаратов может быть достигнуто только на фоне предварительного введения препаратов эстрогенного действия (синэстрол, диэтилсилбестрол), которые обеспечивают восстановление чувствительности миометрия к действию окситоцина. Инъекция окситоцина в дозе 7 – 8 ЕД/100кг массы тела на фоне предварительного двукратного введения с интервалом 24 часа 1%-ного масляного раствора синэстрола в дозе 1 мл /100кг проявлялась усилением ее сокращений в 1,3 – 2,4 раза на период до 2 – 2,7 час. Так в

систему комплексной терапии коров с воспалительными заболеваниями матки был введен элемент сочетанного использования синэстрола и окситоцина по следующей схеме: в первый и второй день лечения инъецируют 1%-ный синэстрол по 1 мл/100кг, и начиная со второго дня, в течение 4 – 5 суток – окситоцин в дозе 8 – 10 ЕД/100кг. Игнорирование в клинике лечения коров с острыми послеродовыми заболеваниями матки препаратов эстрогенного действия и использование одних окситотических средств было признано несостоятельным и нерациональным (В.Д. Мисайлов, 1976, 1990).

В то же время в данной рекомендации не учтено возможное получение и отрицательного результата в случае назначения синэстрола на фоне активной волны роста фолликулов в яичниках, которая может наблюдаться в 30% случаев и создавать в организме коров достаточно высокий эстрогенный фон. В этом случае, по данным того же В.Д. Мисайлова, наступает полная блокада сократительной деятельности матки на период до 12 - 48 часов, даже при сочетанном его назначении с окситоцином. То есть, эстрогенные препараты, в зависимости от исходного гормонального фона, могут являться как стимуляторами, так и ингибиторами сократительной функции матки.

Более того, было установлено (Н.А. Юрина и др., 1975), что эстрогенные гормоны оказывают сложное влияние на клеточные системы крови и соединительной ткани, участвуют в формировании иммунного ответа. Введение синэстрола, например, способствует повышению в лимфатических узлах и костном мозге плазматических клеток, а с другой стороны – вызывает развитие лимфопении и эозинопении. То есть, эстрогены введенные в организм в повышенных количествах, способны блокировать функцию лимфоидной ткани и вызывать иммунодепрессивное состояние организма животных (В.А. Козлов, И.Г. Цырлова, 1977; Ю.А. Гриневич, Т.В. Ельчиц, 1981).

В 50 – 70-х годах прошлого столетия активно разрабатывались методы повышения сократительной функции матки и лечения коров с послеродовыми метритами с использованием нейротропных (ваготропных)

препаратов, действующих на периферические холинэргические процессы: карбахолина, пилокарпина, ацеклидина, прозерина (П.А. Волосков, 1950, 1960; А.А. Сунайкин, Н.Н. Михайлов, 1965; В.С. Шипилов, В.И. Рубцов, 1963; Г.Н. Хабаров, 1964; М.Г. Сазонов, 1971, и другие). Однако сложности с выбором оптимальных доз препаратов и непродолжительным их действием на сократительную функцию матки – не более 1 – 2,5 часа (Т.М. Бутаева, 1958; В.С. Шипилов, В.И. Рубцов, 1963; М.Г. Сазонов, 1971) не позволили ввести эти препараты в широкую клиническую практику. Более низкие дозы препаратов не давали ожидаемого эффекта, а более высокие – вызывали побочные явления в виде учащения частоты пульса и дыхания, актов мочеиспускания и дефекации, проявления обильной саливации и слюнотечения, мышечной дрожи и потери аппетита.

В последние годы идут интенсивные эмпирические клинические исследования по использованию в качестве симптоматической терапии при метритах у коров миотропных препаратов новых классов биологического действия – β -адреноблокаторов, простагландинов и других (О.В. Распутина, 2003, В.А. Сидоркин с соавт., 2005; Н.И. Полянцев, А.Г. Магомедов, 2006, и другие). Однако специальных исследований по сравнительной оценке их влияния на контрактильную активность матки больных метритом коров, развивающемся в разные сроки после отела, не проводилось. Отсутствие этих данных исключает возможность предпочтительного выбора тех или иных препаратов в конкретных условиях производства. Поэтому не случайно сведения о их клинической эффективности в комплексной терапии коров достаточно разноречивы.

Исходя из того, что в патогенезе послеродовых метритов важную роль играет состояние общей и местной тканевой резистентности, параллельно с внедрением принципов этиотропной и симптоматической терапии при этих заболеваниях, разрабатывался и внедрялся в производство принцип общей неспецифической патогенетической терапии с применением тканевых препаратов, изготовляемых по В.П. Филатову, цитрированной крови, растворов ихтиола, а также растворов новокаина, как средства

нейротрофического действия (Е.В. Ильинский, 1968, 1972; И.С. Нагорный, 1968; Г.В. Зверева, 1943, 1976; И.Ф. Заянчковский, 1964; Д.Д. Логвинов, В.С. Гонтаренко, 1969; В.Г. Мартынов, 1971; В.А. Акатов, В.Д. Мисайлов 1972; В.В. Мосин с соавт., 1973, 1976; Н.И. Полянцев, 1974; Д.Д. Логвинов, 1975; В.С. Шипилов, 1976; А.И. Варганов, 1982; Г.С. Фатеев, 1992; В.Я. Никитин с соавт., 2007, и другие).

По данным Е.В. Ильинского (1968), комплексное этиопатогенетическое лечение коров с острыми воспалительными процессами в матке с использованием антибактериальных средств и тканевой терапии (печеночно – плацентарная взвесь, ауто – или изогематерапия, паранефральная или эпиплевральная новокаиновая блокада) обеспечивает выздоровление до 95% при рецидивах не более 2,5% и восстановление плодовитости у 87% животных. Тканевые препараты инъецируют подкожно 2 – 4 раза в дозах 20 – 30 мл с интервалом 48 часов в возрастающих дозах от 50 – 60 мл до 100 – 110 мл, кровь клинически здоровых коров, ранее переболевших эндометритом (изогемотерапия), выдержанную в течение трех суток на холоде, в дозах от 25мл до 35 – 50 мл.

По данным Г.А. Черемисинова, О.Г. Ткаченко (1991), включение в комплексную терапию аутогематерапии обеспечило выздоровление больных эндометритом коров в 100% случаев в течение $15,7 \pm 1,8$ дней и оплодотворение их за $73,0 \pm 3,9$ дней.

В исследованиях А.Г. Нежданова, М.Т. Коняева (1982) использование в комплексной терапии коров с послеродовыми метритами цитрированной крови клинически здоровых ранее переболевших эндометритом животных в дозах 75 – 100 мл с интервалом 48 – 72 часа обеспечило выздоровление за два курса лечения 96 % с восстановлением плодовитости у 92 % коров. При введении в комплексную терапию иммуногематерапии – цитрированной крови специально гипериммунизированных коров вакцинами, приготовленными из ассоциаций микроорганизмов, выделенных от больных эндометритом животных, богатой специфическими иммуноглобулинами, при исключении применения антибактериальных препаратов, клиническое

выздоровление наступило у 100% животных с восстановлением плодовитости у 94,9%. К сожалению, данный метод тканевой терапии в настоящее время не сможет найти широкого применения в производственных условиях из-за опасности возможного распространения возбудителей специфических инфекционных заболеваний.

Из наиболее доступных средств неспецифической патогенетической терапии послеродовых метритов у коров является ихтиолотерапия (И.Ф. Заянчковский, 1964; В.Д. Мисайлов, 1976; В.С. Шипилов, 1976, и другие). Для этого используется 7-10%-ный стерильный раствор ихтиола на физрастворе натрия хлорида, который вводится подкожно в возрастающих дозах от 20-30 мл до 35- 45 мл (И.Ф. Заянчковский, 1964), или в возрастающе – понижающихся дозах: 20, 25, 30, 35, 30 и 25 (В.Д. Мисайлов, 1976), с интервалом 48 часов.

В комплексной этиотропно-симптоматической терапии использование раствора ихтиола обеспечивает выздоровление 80-87% с последующей оплодотворяемостью 72-84% животных (А.И. Денисов, Е.М. Авдеев, 1971; В.А. Акатов, В.Д. Мисайлов, 1972; А.Г. Нежданов, 1985; В.И. Михалев, 2012). Недостаточно высокая эффективность данного неспецифического средства при острых воспалительных процессах и его ингибирующее действие на биохимические характеристики молока привели к минимизации его использования в клинической практике в составе препарата ихглюковит.

В вопросах иммуномодуляции и средств общестимулирующего действия в настоящее время бесспорный приоритет отдается препаратам природного происхождения, характеризующихся безвредностью и безопасностью в экологическом отношении. Этим требованиям отвечают препараты плаценты, изготавливаемые из плодных оболочек женщины, свиней, крупного рогатого скота по специальной технологии, исключающей присутствие в них возбудителей вирусных и бактериальных инфекций: плацента денатурированная суспензированная (ПДС), плацента денатурированная эмульгированная (ПДЭ), плацента активное начало (ПАН), биостимулятор – СВЧ, пометин. В биологическом отношении эти препараты

представляют собой комплекс низкомолекулярных пептидов, обладающих патогенетическим и иммуномодулирующим действием. На основе криогенных технологий получены и внедрены в практику ветеринарные препараты из плаценты – Липотон и Аминотон (Г.А. Востроилова, 2007)

Эффективность применения данных препаратов в комплексном лечении коров при послеродовых метритах освещена в работах (А.Н. Турченко, 1999; В.И. Беляева с соавт., 2002; К.А. Лободина, 2006; В.Н. Безбородова (1996), С.В. Перцихова, 2007; В.И. Михалева, 2012; М.А. Багманова, 2012, и других) и составляет 77 – 87%.

К группе тканевых препаратов следует отнести также антисептическую сыворотку Дорогова фракции 2 (АСД – 2ф), которую при лечении коров с эндометритом используют в виде 15% - раствора на тривитамине (Н.И.Полянцев, 1994; В.И. Михалев, 2012, и др.) или специального препарата – АйСиДивита (Т.И. Кучелева и др., 2009, 2011; В.Е. Абрамов и др., 2010; С.В. Енгашев и др., 2010). Данный препарат кроме субстанции АСД – 2ф, содержит витамины А, Е и янтарную кислоту, обладает как иммуностимулирующим, так и антиоксидантным действием.

В оценке эффективности использования тканевых препаратов в комплексном лечении коров при послеродовых метритах большое внимание заслуживают результаты исследований, полученные С.В. Чупрыном и В.И. Михалевым (2011, 2015). Показано, что при включении в комплексную терапию 7 - % раствора ихтиола эффективность лечения возрастает с 60,0% до 80,0%, а ПДЭ – 77,8%. Оплодотворение при этом наступило у выздоровевших животных соответственно в 66,7%, 75,0% и 71,4% случаев. Сочетание в качестве патогенетической терапии ПДЭ и АСД – 2ф на тривитамине повысило эффективность лечения до 92,3% при оплодотворении 91,7% выздоровевших животных и коэффициенте оплодотворения 1,69. Выздоровление животных сопровождалось снижением концентрации в крови лейкоцитов - на 28,5%, креатинина – на 28,7%, щелочной фосфатазы – на 33,3%, молекул средней массы - на 13,3%, малонового альдегида – на 22,5% и увеличением количества общих

иммуноглобулинов – на 21,5%, что отражает ослабление воспалительной реакции, снижение функциональной нагрузки на печень, активности процессов пероксидации липидов и эндогенной интоксикации, а также повышение иммунобиологической резистентности организма животных.

Для коррекции иммунного статуса коров, больных эндометритом, А.В. Андреева (2003) рекомендует вводить в комплексную терапию препараты прополиса. При сочетании их с использованием антибактериальной и лазерной терапии, по данным автора, можно добиться 100% - ного выздоровления животных при оплодотворяемости от первого осеменения 65%. Однако предлагаемая исследователем схема лечения достаточно громоздка и технологически трудно выполнима в условиях производства.

Из средств патогенетической терапии коров с послеродовыми эндометритами в конце прошлого столетия широкое распространение получило использование растворов новокаина в виде блокад проводящих нервных стволов и волокон, связанных с очагом воспаления, или внутриаортальных и внутрибрюшных его введений (Д.Д. Логвинов, В.С. Гонтаренко, 1969; В.Г. Мартынов, 1971; В.В. Мосин и др., 1973, 1976; А.Я. Батраков, 1973; А.И. Варганов, 1982; Г.С. Фатеев, 1992, и другие). Терапевтическое действие новокаина основано на его антипарабиотическом эффекте, способности восстанавливать возбудимость и проводимость нервов, улучшать трофику пораженных тканей, усиливать иммунобиологические реакции больного организма.

По данным Ю.Г. Ткаченко (1990), включение в систему комплексного лечения острым больными эндометритом коров трехкратного внутриаортального введения по 100 мл 1% - ного раствора новокаина с интервалом 48 часов обеспечило выздоровление 100% животных за $14,1 \pm 1,75$ дней и их оплодотворение в течение $68,3 \pm 3,83$ дней.

Однако в практике лечения коров с воспалительными заболеваниями матки использование новокаиновых блокад не нашло широкого применения из – за того, что многие способы его введения достаточно сложны в исполнении, вызывают травмирование тканей и болезненность при

многokратном его введении в одно и то же место и не безопасны для специалиста, выполняющего данные процедуры. Кроме того, при новокаиновой терапии исключается применение антимикробных препаратов, содержащих в своем составе сульфаниламиды, так как в организме новокаин подвергается гидролизу с образованием парааминобензойной кислоты, которая нейтрализует антибактериальное действие сульфаниломинов (А.А. Ковальчук, А.Г. Нежданов, 1990).

Исходя из того, что в генезе и исходе послеродовых воспалительных заболеваний матки существенную роль играют клеточные яды – эндотоксины микробного и тканевого происхождения (J. Sheldon et al., 2002; L. Mateus et al., 2003; H. Dobson et al., 2007; E.J. Williams et al., 2008; А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов, 2005, и др.), в научной литературе появились сообщения о необходимости дополнения комплексной терапии коров при острых послеродовых гнойно – воспалительных заболеваниях матки использованием детоксикационных средств, нейтрализующих и выводящих из организма накапливающиеся токсические вещества.

В этом отношении показательна работа Н.И. Полянцева и А.Г. Магомедова (2006), которые в качестве детоксикационной терапии использовали внутрибрюшинное введение гемодеза – водно-электролитного раствора низкомолекулярного поливинилпиромидона и внутриматочные инфузии водного раствора карбоксилметилцеллюлозы, обеспечивая тем самым нейтрализацию токсических веществ как в циркулирующей крови, так и непосредственно в полости матки. По данным авторов, дополнительное введение в систему комплексной терапии коров с послеродовыми метритами детоксикационных средств обеспечило выздоровление и оплодотворение 92,3% животных при 78,6% в контроле.

В исследованиях В.Т. Ахмадова (2009) показано, что антитоксическая терапия коров при послеродовом катарально-гнойном эндометрите путем внутриаортального введения антитоксического средства, включающего камфору, утеротон, метронид-50 и физиологический раствор, обеспечивает выздоровление 92,4% животных.

В итоге, проведенный анализ данных отечественной и зарубежной литературы по распространению послеродовых воспалительных заболеваний матки у молочных коров, причинам их возникновения и методам лечения позволяет заключить, что данные заболевания в условиях современного ведения молочного скотоводства являются одними из самых распространенных патологий, вызывающих у них снижение плодовитости, молочной продуктивности и продуктивного долголетия. Причиной их развития является повреждающее воздействие на ткани матки патогенных и потенциально патогенных микроорганизмов (и их токсинов), проникающих в ее полость во время родового акта и после рождения плода, а тяжесть клинического проявления и вероятность неблагоприятного исхода для последующего продуктивного использования во многом предопределяется уровнем метаболических нарушений, состоянием систем иммунной и антиоксидантной защиты.

Основу лечения животных составляет локальное или системное применение антибактериальных средств различных комбинаций, средств иммунокорректирующего и миотропного действия. К сожалению, эффект лечения весьма не стабилен, что в немалой степени связано со значительным распространением лекарственно устойчивых патогенов, вызывающих развитие воспалительного процесса в матке, с недостаточной биологической активностью применяемых иммунокорректирующих препаратов, используемых в качестве общестимулирующей патогенетической терапии, а также с эмпирическим применением активаторов сократительной функции матки. Что же касается использования в комплексной терапии детоксикационных средств, то этот компонент лечения находится в стадии разработки и оценки.

В связи с вышеизложенным, дальнейший поиск высокоэффективных фармакологических средств антимикробного, иммунокорректирующего, и миотропного действия, совершенствования комплексных методов терапии коров с послеродовыми воспалительными заболеваниями матки продолжает оставаться актуальной задачей ветеринарной науки.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Научные исследования выполнены в 2010-2014 гг в отделе патологии воспроизводства и болезней молочной железы ГНУ Всероссийский НИВИ патологии, фармакологии и терапии, а также в других подразделениях института в соответствии с планом научно-исследовательских работ по заданию 08.04.02 «Разработать систему ветеринарно-технологических мероприятий по профилактике и терапии заболеваний репродуктивной системы и молочной железы у высокопродуктивного молочного скота (№ госрегистрации 15070.3666026906.06.8.002.3).

Объектом исследований служили коровы черно-пестрой и красно-пестрой пород в возрасте 4-8 лет, массой тела 500-550 кг со среднегодовой молочной продуктивностью 6-6,5 тыс кг, принадлежащие ООО СП «Вязноватовка», ООО «Воронежпищепродукт» и ряда других сельхозпредприятий Воронежской области при привязной технологии содержания животных. Их кормление осуществлялось по общепринятым рационам.

Клиническое состояние животных оценивали общепринятыми методами, состояние половых органов путем вагиноскопии и трансректальной пальпации, метаболического статуса – путем лабораторного анализа венозной крови, микробиоценоза матки – путем бактериологических исследований цервикальной слизи, получаемой методом Н.Н. Михайлова (1967). Запись сократительной деятельности матки осуществляли методом внутренней гистерографии с использованием прибора ГДГ-2. В качестве катетера, вводимого в полость матки после обеззараживания в 70% спирте, использовали катетер от осеменительного прибора ПОС-5, на конце которого укрепляли резиновый баллончик объемом 30-35 см³. Соединение катетера с регистрационной системой осуществляли с помощью резиновых трубок и тройников.

Для оценки состояния естественной резистентности и эндогенного токсикоза коров после отела при послеродовом гнойно-катаральном

эндометрите в опыт было включено 26 животных (12 клинически здоровых и 14 с острым гнойно-катаральным эндометритом), от которых была получена кровь из подхвостовой вены с последующим определением в ней содержания лейкоцитов и их фагоцитарной активности, эритроцитов, гемоглобина, белков и иммуноглобулинов, малонового диальдегида (МДА), молекул средней массы (СМП), антиокислительную, бактерицидную и лизоцимную активность сыворотки крови, сорбционную способность эритроцитов.

Морфологический анализ крови выполнен на гематологическом анализаторе крови «АВХ Mikros 60», биохимические исследования с использованием унифицированных методов (М.И. Рецкий с соавт., 2005). Определение суммарных иммуноглобулинов осуществляли цинк-сульфатным методом по Манчини (1975), бактерицидную активность сыворотки крови по О.В. Смирновой и Т.А. Кузьминой (1966), лизоцимную – по К. Каграмоновой, З.В. Ермолаевой (1960), фагоцитарную активность лейкоцитов с антигеном *Staph. aureus* по В.С. Гостеву (1950) с вычислением фагоцитарного числа и индекса по С.И. Плященко, В.Т. Сидорову (1979). Определение оптической плотности растворов проводили на спектроколориметре «Spekol 2010» (Германия) и спектрофотометре СФ-46 (Россия).

Влияние нового биостимулятора Аминоселетона на показатели клеточной и гуморальной защиты больных эндометритом коров изучено на 8 животных с острым гнойно-катаральным эндометритом и 8 клинически здоровых в те же сроки после отела. Препарат инъецировали коровам пятикратно с интервалом 72 часа в постоянной (30 мл) или нарастающей дозе (30-50мл). Оценку показателей иммунной защиты проводили путем морфологических и биохимических исследований венозной крови, получаемой перед введением препарата и через 5-7 дней после последнего его назначения.

Состояние сократительной активности матки больных эндометритом коров и особенностей ее реакции на воздействие различных препаратов

миотропного действия (окситоцин, утеротон, магэстрофан, оксилат) оценено на 24 животных (по 6 животных на каждый препарат). При этом в опыте находилось 12 коров через 6-8 дней и 12 через 10-13 дней после отела. Запись сокращений матки осуществляли до введения препаратов и через 1,3,6,12,24 часа после их инъекции. О состоянии ее сократительной активности судили по частоте сокращений (в течение часа), амплитуде сокращений (мм рт. ст.), продолжительности волны каждого сокращения (мин) и величине контракционного индекса, рассчитанного по F. Döcke. 1962 (частота сокращений \times амплитуда сокращений \times продолжительность сокращений).

Клиническая оценка эффективности стандартного протокола комплексного лечения коров с гнойно-катаральным эндометритом, включающего антимикробный препарат, синэстрол, окситоцин, ПДЭ, АСД-ф₂, тетравит) и при замене в нем средств неспецифической патогенетической терапии ПДЭ и АСД на катозал, а симптоматической – синэстрола и окситоцина на утеротон проведен на 48 животных.

Выбор антимикробного средства в данной и последующих сериях клинических опытов осуществлялся на основании проведения бактериологических исследований маточной и цервикальной слизи больных эндометритом коров, выделения патогенных микроорганизмов и определения их чувствительности к антимикробным препаратам. Исследования выполнялись с использованием общепринятых методов.

Клинические исследования по введению в протокол лечения аминоселетона, простагландина $\Phi_{2\alpha}$ и оксилата выполнены на 99 коровах, больных острым гнойно-катаральным эндометритом (n=57), подострым катарально-гнойным (n=24) и хроническим гнойно-катаральным (n=18) эндометритом. Эффективность лечения оценена с использованием как клинических показателей, так и морфо-биохимических (n=11).

Оценка эффективности нового протокола лечения проведена также на 21 корове с тяжелой формой гнойно-фибринозного о гнойно-некротического метрита, из которых 11 животным в схему лечения дополнительно были

введены средства детоксикационной терапии (смесь 20%-ной глюкозы, 0,5%- ного новокаина и аскорбиновой кислоты).

Статистическая обработка цифрового материала проведена общепринятыми статистическими методами с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 5,0».

Экономическая эффективность предложенных схем лечения коров с послеродовыми воспалительными заболеваниями матки рассчитана по «Методике определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» (М., 1997).

В проведении исследований была оказана помощь со стороны В.И. Михалева, В.Н. Скорикова, Д.А. Ерина, Л.И. Ефановой, Т.Г. Ермоловой, за что автор диссертации выражает им искреннюю благодарность.

4. Результаты собственных исследований

4.1. Оценка состояния эндогенного токсикоза и естественной резистентности коров при клиническом проявлении послеродового эндометрита

При оценке показателей эндогенной интоксикации организма больных эндометритом коров, как универсального фактора патогенеза заболеваний человека и животных (М.Ю. Яковлев, 2003), установлено, что в сравнении со здоровыми животными, у них отмечается более выраженное накопление в крови промежуточных и конечных продуктов нормального и нарушенного обмена веществ (табл. 1).

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации и антиокислительной защиты у здоровых и больных эндометритом коров ($M \pm m$)

Показатели	Коровы здоровые	Коровы больные
Малоновый диальдегид, <i>мкМ/л</i>	1,43 ± 0,18	2,12 ± 0,19*
Молекулы средней массы, <i>усл. ед., 254 нм</i>	0,29 ± 0,01	0,35 ± 0,02*
Сорбционная способность эритроцитов, %	46,4 ± 0,47	51,3 ± 1,17**
Индекс эндогенной интоксикации, <i>ед.</i>	17,2 ± 0,92	22,0 ± 0,84***
Антиокислительная активность, %	43,4 ± 2,14	34,3 ± 1,98**

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$

Из приведенных в таблице данных следует, что концентрация МДА, являющегося одним из результирующих показателей состояния прооксидно – антиоксидантного равновесия в организме, у заболевших коров превысила показатель здоровых на 48,2% ($p < 0,05$). Можно предполагать, что такая тенденция обусловлена резким увеличением нейтрофильной и макрофагальной продукции активных форм кислорода (А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский, 1989) и активизацией процессов свободнорадикального окисления липидов.

Концентрация в сыворотке крови среднемолекулярных пептидов, являющихся продуктом протеолиза сывороточных и тканевых белков, у коров с воспалительными заболеваниями матки оказалось выше на 22,6% ($p < 0,05$). Являясь молекулярными аналогами регуляторных пептидов, данные соединения блокируют рецепторы клеточных мембран, снижают транспортные возможности альбумина и нарушают многие метаболические процессы в клетках (И.К. Газин, 2008).

О повышенном уровне эндогенной интоксикации у больных эндометритом коров свидетельствуют также достоверно ($p < 0,01 - 0,001$) более высокие показатели сорбционной способности эритроцитов ($51,3 \pm 1,17$ против $46,4 \pm 0,42\%$, выше на 10,6%), индекса эндогенной интоксикации ($22,0 \pm 0,84$ против $17,2 \pm 0,92$ ед., выше на 27,9%) и низкие – антиокислительной активности сыворотки крови ($34,3 \pm 1,98$ против $43,4 \pm 2,14\%$ ниже на 21,0%).

Приведенные сравнительные данные по показателям эндогенной интоксикации у здоровых и больных эндометритом коров свидетельствует о наличии у последних недостаточности функциональных резервов антиокислительных и детоксикационных систем организма.

Степень выраженности различий в показателях эндогенной интоксикации животных различных групп для наглядности представлена на рис. 1.

Наличие явлений эндотоксикоза у больных эндометритом коров, связанное как с накоплением токсических продуктов метаболизма белков и липидов, так и токсинов микробного и местно – тканевого происхождения, негативно отражается на процессах гемопоза и их естественной резистентности (табл. 2, 3).

Как следует из данных таблицы 2, у коров с послеродовыми воспалительными заболеваниями матки, в сравнении с клинически здоровыми животными, выявляется более низкое содержание в крови эритроцитов (ниже на 6,9%), гемоглобина (ниже на 3,3%) и показателя

гематокрита (ниже на 8,9%), что не может не сдерживать активность течения окислительно-восстановительных процессов.

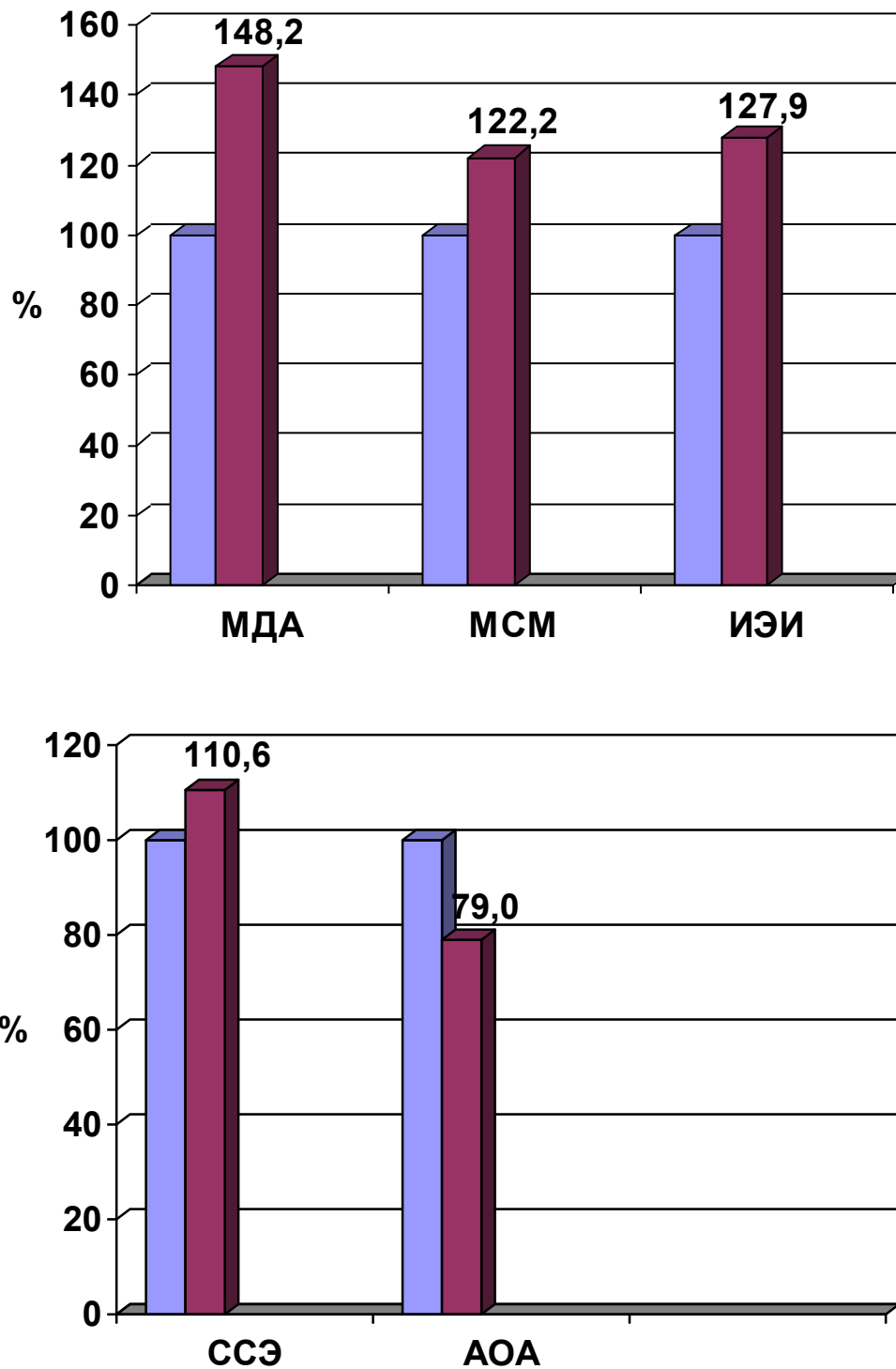


Рис.1 Сравнительные данные по показателям эндогенной интоксикации и антиокислительной защите у здоровых (■) и больных эндометритом (■) коров.

Показатели клеточного звена естественной резистентности у здоровых и больных эндометритом коров ($M \pm m$)

Показатели	Коровы здоровые	Коровы больные
Гемоглобин, г/л	108,0 ± 3,32	104,4 ± 3,69
Гематокрит, %	29,3 ± 0,61	26,7 ± 0,48
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,26 ± 0,17	5,83 ± 0,12
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,2 ± 0,53	10,0 ± 0,38
Нейтрофилы, %	28,8 ± 2,11	34,1 ± 1,96
в т.ч. палочкоядерные, %	1,6 ± 0,32	3,6 ± 0,42
Эозинофилы, %	6,0 ± 1,13	4,1 ± 0,77
Моноциты, %	4,7 ± 0,95	5,3 ± 0,56
Лимфоциты, %	60,8 ± 2,43	57,7 ± 1,68
Фагоцитарная активность лейкоцитов, %	76,2 ± 2,43	66,3 ± 3,06*
Фагоцитарный индекс, <i>М.К/фагоциты</i>	9,1 ± 0,31	6,0 ± 0,26***
Фагоцитарное число, <i>М.К/активный фагоцит</i>	12,0 ± 0,46	9,0 ± 0,20***
Индекс нейтрофилы / лимфоциты	0,47	0,59
Индекс нейтрофилы / моноциты	6,12	6,45
Индекс нейтрофилы / эозинофилы	4,80	8,32
Индекс лимфоциты / эозинофилы	10,13	14,07
Индекс лимфоциты / моноциты	12,14	10,89
Индекс моноциты / эозинофилы	0,78	1,29

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$

Одновременно у таких животных со стороны крови зарегистрирован умеренный нейтрофильный и моноцитарный лейкоцитоз. Показатели содержания лейкоцитов превысили здоровых животных на 8,7%, нейтрофилов – на 18,4%, моноцитов – на 12,8% , что является отражением ответной реакции иммунной системы на воздействие бактериальной инфекции матки и нарастающей токсемии.

О возрастании клеточных реакций на воздействие бактериальных агентов воспаления свидетельствует также увеличение индекса соотношения моноцитов и эозинофилов с 0,79 до 1,29, или на 65,9%, нейтрофилов и лимфоцитов с 0,47 до 0,59 или на 25,5%, нейтрофилов и эозинофилов с 4,80 до 8,32, или на 73,3%. Первый показатель отражает направленность реакции на распознавание патогенов и переработку их в иммунную форму (моноциты) и сдерживание элиминации образующихся комплексов антиген – антитело (эозинофилы). Два вторых показателя отражают усиление неспецифической защиты за счет макрофагального компонента клеточной защиты (А.Я. Осин, 1987).

Однако отмечаемая умеренная нейтрофилия со сдвигом ядра влево (увеличение содержания в крови палочкоядерных нейтрофилов в 2,2 раза и индекса сдвига с 0,06 до 0,12) при одновременном уменьшения количества лимфоцитов на 4,3% и числа эозинофилов на 31,7% свидетельствует об определенном истощении мощности иммунных механизмов защиты, из – за функциональной недостаточности макрофагального компонента защиты. Подтверждением последнего заключения является более высокие показатели у больных животных индексов соотношения нейтрофилов – лимфоцитов (выше на 25%), моноцитов – эозинофилов выше на 75,4%), более низкие показатели индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (ниже на 11,5%).

О пониженной функции нейтрофильных лейкоцитов у больных эндометритом коров свидетельствуют и показатели их фагоцитарной активности (табл. 2, рис.2). Так, у клинически здоровых коров фагоцитарная активность нейтрофилов составила $76,2 \pm 2,43\%$, в то время как у больных животных - $66,3 \pm 3,06\%$, что ниже на 13,0% ($p < 0,05$). При этом показатель фагоцитарного индекса оказался ниже – на 25,0% ($p < 0,001$).

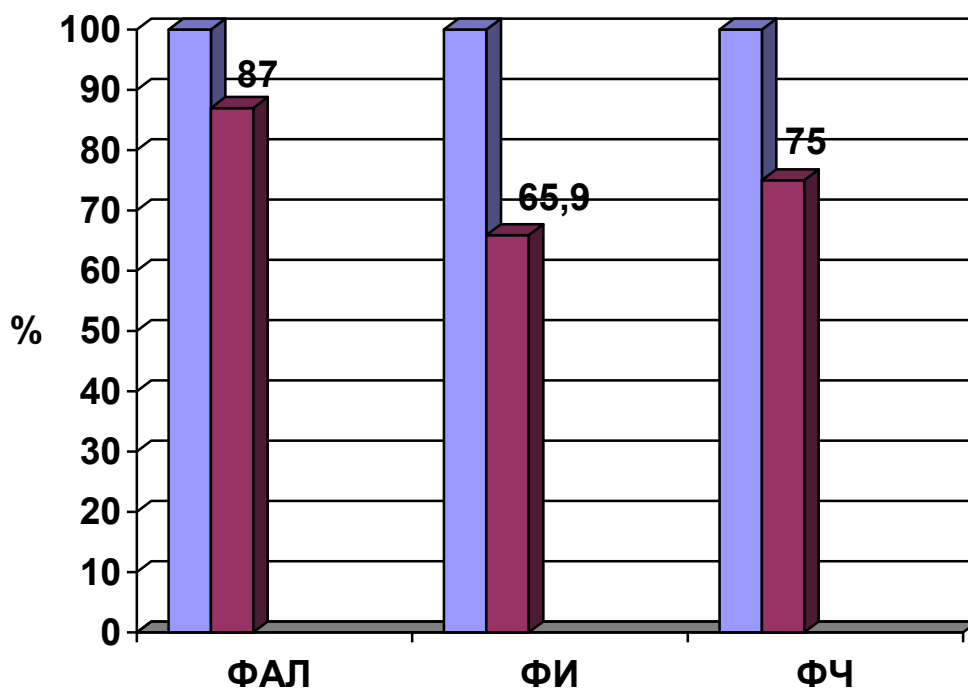


Рис.2 Функциональная активность нейтрофильных лейкоцитов у здоровых коров (■) и больных эндометритом (■) коров

Функциональной недостаточности в системе нейтрофильного фагоцитоза крови у больных эндометритом коров неизбежно сопутствует снижение функциональной активности макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, так как нейтрофилы в процессе их антигенной активности синтезируют не только бактерицидные и цитотоксические продукты, но и биологически активные вещества (простагландины, цитокины, лейкотриены, ингибиторы комплемента, хемоаттрактанты и др.), с помощью которых они влияют на функцию других клеток крови, эпителиоцитов, фибробластов, на иммуноглобулины, систему комплемента, кининов, фибролизина (А.Н. Маянский, А.М. Галлиулин, 1984; И.И. Долгушин и др., 2009).

О напряженности защитных систем организма у коров с послеродовыми воспалительными заболеваниями матки свидетельствуют также показатели гуморального звена естественной резистентности (табл. 3, рис. 3).

Как следует из данных таблицы 3, нормальное течение послеродового периода у коров обеспечивается достаточно высоким уровнем

Таблица 3

Показатели гуморального звена естественной резистентности у здоровых и больных эндометритом коров

Показатели	Коровы здоровые	Коровы больные
Белок общий, г/л	84,2 ± 1,88	80,0 ± 1,87
Альбумины, %	42,2 ± 1,47	38,5 ± 1,18
α – глобулины, %	9,8 ± 0,62	9,6 ± 0,39
β – глобулины, %	16,0 ± 0,82	19,6 ± 0,59
γ – глобулины, %	32,0 ± 1,28	32,3 ± 1,22
Иммуноглобулины, г/л	29,8 ± 1,88	29,2 ± 1,52
Бактерицидная активность сыворотки крови, %	74,9 ± 2,67	58,4 ± 2,25 ***
Лизоцимная активность сыворотки крови, мкг/мл	0,39 ± 0,03	0,27 ± 0,05

функционирования гуморального звена иммунитета. В крови таких животных отмечено достаточно высокое содержание общих белков (выше больных на 5,2%), альбуминов (выше на 9,6%), гамма – иммуноглобулинов и общих иммуноглобулинов, обеспечивающих нейтрализацию токсических веществ бактериального и метаболического происхождения (альбумины) и бактериальных агентов (иммуноглобулины).

У больных эндометритом коров, даже при повышенном антигеном воздействии, мобилизация защитных сил организма в виде синтеза гамма – иммуноглобулинов, не превзошла показатели здоровых животных, а по бактерицидной активности сыворотки крови, играющей исключительно важную роль в защите организма от инфекционных агентов, оказалась ниже на 22,0% ($p < 0,001$). Следовательно, таким животным присуща функциональная недостаточность систем лизоцима, β – лизина, комплемента и естественных антител, пропердина, определяющих бактерицидность крови.

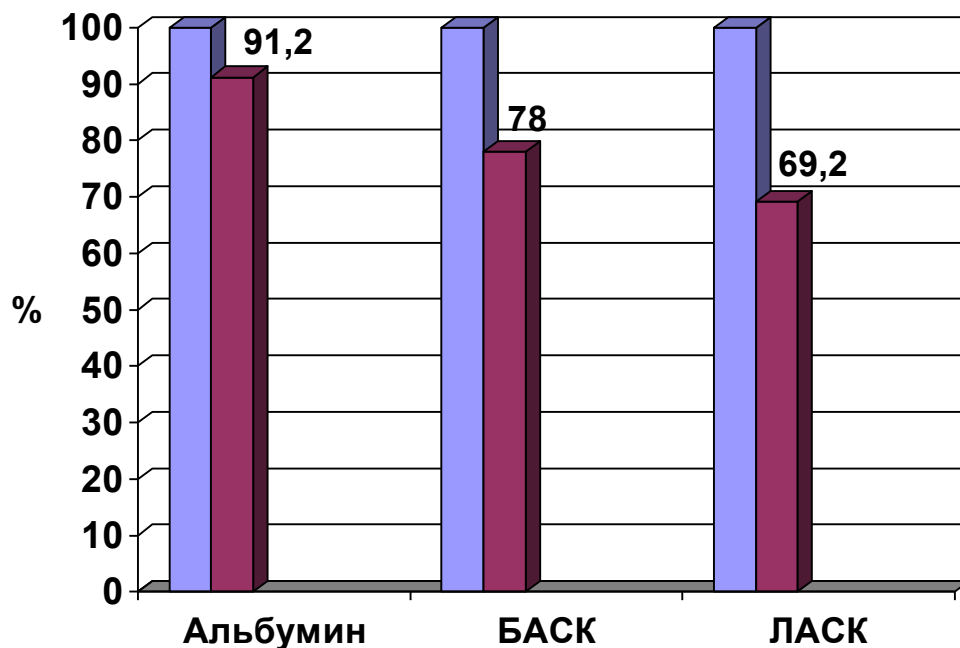


Рис. 3 Показатели содержания альбуминов и бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови здоровых (■) и больных (■) эндометритом коров

Таким образом, повышенный расход защитных факторов на антигенную и токсическую нагрузку при одновременной недостаточности всей системы иммунной реактивности у коров в ранний послеродовой период, приводит к развитию бактериальных инфекций и выраженного токсикоза. Вследствие усиливающегося негативного воздействия накапливающихся токсических веществ на иммунную систему, иммунодефицитное состояние животных возрастает и приобретает стойкий характер. Поэтому использование в комплексном лечении больных метритом коров компонента иммунокорректирующей и антитоксической терапии не должно вызывать сомнений, а поиск новых эффективных способов их применения следует считать достаточно актуальной задачей ветеринарной науки.

4.2. Влияние биогенного стимулятора аминоселетона на состояние естественной резистентности клинически здоровых и больных эндометритом коров

Новый биогенный стимулятор *Аминоселетон*, полученный из тканей селезенки свиней путем ультразвуковой гомогенизации с последующей ультрафильтрацией, относится к классу природных биорегуляторов, основу которого составляют аминокислоты и короткие регуляторные пептиды – *олигопептиды*, обладающие широким спектром биологического действия, восстанавливающим и повышающим защитно-приспособительные возможности организма.

Оценка его биологического действия на организм коров проведена на 16 животных (8 - с острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом и 8- клинически здоровых, находящихся в послеродовом периоде). Коровам одной группы (4 больных и 4 здоровых) препарат вводили подкожно 5-кратно через каждые 72 часа в дозе 30 мл, второй (4 также больных и 4 здоровых) - 5-кратно через каждые 72 часа в нарастающих дозах: 30-35-40-45-50 мл. Перед введением препарата и через 5-7 дней после последнего его применения от коров была получена кровь для морфологических и биохимических исследований с целью оценки действия препарата на показатели естественной резистентности.

Выявлено, что применение Аминоселетона клинически здоровым коровам вызывает определенно значимые сдвиги в эритропоэзе, белковосинтезирующей и антитоксической функций печени, показателях неспецифической защиты и антиокислительной активности крови только при назначении его в нарастающих дозах. Об этом свидетельствует увеличение количества в крови эритроцитов на 6,2 % (с $6,5 \pm 0,27$ до $6,9 \pm 0,16 \cdot 10^{12}/л$), гемоглобина на 6,3 % ($106,6 \pm 3,4$ до $113,3 \pm 3,0$ г/л), гематокрита – на 6,2 % ($29,5 \pm 0,82$ до $31,1 \pm 0,85$), общего белка – на 8,2 % (с $80,2 \pm 3,4$ до $86,8 \pm 0,6$ г/л), альбуминов – на 34,0 % (с $36,5 \pm 1,2$ до $47,6 \pm 0,3$ г/л, $p < 0,001$) при снижении содержания α – β – глобулинов на 9,8-9,1 %. Количество нейтрофильных лейкоцитов выросло с $32,0 \pm 3,1$ до $35,3 \pm 3,5$ %, или на 10,3%, индекса соотношений нейтрофилов с лимфоцитами с 0,53 до 0,58, или

на 9,4%, показатель бактерицидной активности сыворотки крови с $19,2 \pm 1,7$ до $23,4 \pm 1,9$ %, или на 21,9% (рис. 4).

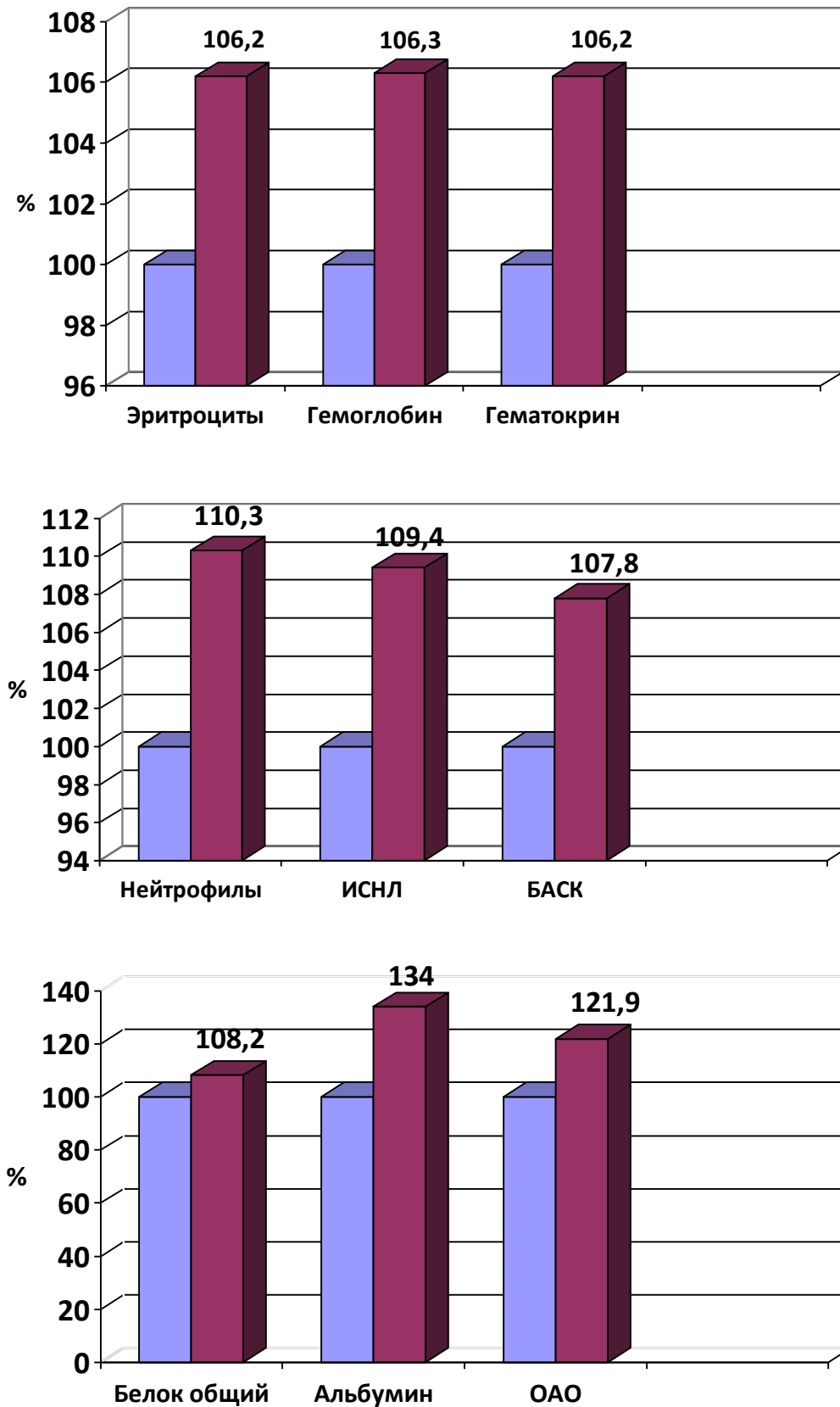


Рис. 4 Влияние Аминоселтона на морфологические и биохимические показатели крови клинически здоровых коров

При введении Аминоселетона коровам, больным послеродовым эндометритом, в лейкоцитарной реакции крови зарегистрирован сдвиг с микро – макрофагального типа в сторону увеличения количества лимфоцитов (табл. 4), что отражает спад воспалительной реакции в матке и является благоприятным признаком.

Таблица 4

Влияние Аминоселетона на показатели лейкограммы больных эндометритом коров ($M \pm m$)

Показатель	Постоянная доза		Нарастающая доза	
	до введения	после введения	до введения	после введения
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$10,1 \pm 0,9$	$9,4 \pm 0,8$	$9,3 \pm 0,6$	$8,4 \pm 0,2$
Нейтрофилы, %	$33,0 \pm 5,4$	$27,8 \pm 4,4$	$39,9 \pm 5,8$	$35,7 \pm 6,6$
Эозинофилы, %	$5,7 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,5$
Моноциты, %	$5,2 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,7$	$4,7 \pm 0,9$	$3,8 \pm 0,5$
Лимфоциты, %	$56,1 \pm 4,7$	$65,0 \pm 4,3$	$52,8 \pm 4,3$	$57,5 \pm 1,5$

Как следует из данных таблицы 4, при назначении Аминоселетона в постоянной дозе общее количество лейкоцитов в крови снизилось на 6,9%, относительное содержание нейтрофилов – на 15,8%, эозинофилов – на 29,8%, моноцитов – на 38,5%, а относительное количество лимфоцитов увеличилось на 15,8%.

Изменения в реакции крови той же направленности зарегистрированы и при назначении Аминоселетона в нарастающих дозах. При этом снижение содержания в крови лейкоцитов составило 9,7%, нейтрофилов – 10,5%, а увеличение лимфоцитов – 10,9%.

При этом изменения в лейкограмме животных сочетались с одновременным увеличением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов (таб. 5).

Влияние Аминоселетона на показатели фагоцитарной активности
лейкоцитов ($M \pm m$)

Показатели	Постоянная доза		Нарастающая доза	
	до введения	после введения	до введения	после введения
ФАЛ, %	64,9 ± 5,8	70,8 ± 4,1	67,7 ± 3,2	76,3 ± 5,5
ФИ, м.к./фаг.	5,6 ± 0,3	6,9 ± 0,4*	6,4 ± 0,5	8,8 ± 0,6*
ФЧ, м.к./актив. фаг.	8,6 ± 0,4	9,8 ± 0,4	9,4 ± 0,3	11,5 ± 0,5**

Из приведенных в таблице данных следует, что при введении коровам препарата в постоянной или нарастающей дозах фагоцитарная активность лейкоцитов крови увеличивалась на 9,1% и 12,7% , фагоцитарный индекс – на 23,2% ($p < 0.05$) и 37,5% ($p < 0.05$) и фагоцитарное число – на 13,9% и 22,3% ($p < 0.01$).

Увеличению активности клеточного звена иммунитета сопутствовало возрастание активности гуморального звена, а также повышение антиокислительной активности сыворотки крови и антитоксической функции печени. Об этом свидетельствует увеличение активности БАСК на 32,8% - 33,6% ($p < 0.05$), АОА – на 20,4% - 38,9% ($p < 0.05$), а также содержание белков на 8,2% (с $78,7 \pm 2,1$ до $84,6 \pm 2,4$ г/л) за счет увеличения альбуминов на 11,4% (с $40,2 \pm 1,6\%$ до $44,8 \pm 1,1\%$, $p < 0.05$), табл.6., рис. 5

Таблица 6

Влияние аминокселетона на показатели бактерицидной и
антиокислительной активности сыворотки крови ($M \pm m$)

Показатель	Постоянная доза		Нарастающая доза	
	до введения	после введения	до введения	после введения
БАСК, %	59,8 ± 4,1	79,4 ± 2,6*	57,7 ± 1,5	77,1 ± 1,5*
АОА, %	20,1 ± 1,3	24,2 ± 1,9*	18,5 ± 1,3	25,7 ± 1,8*

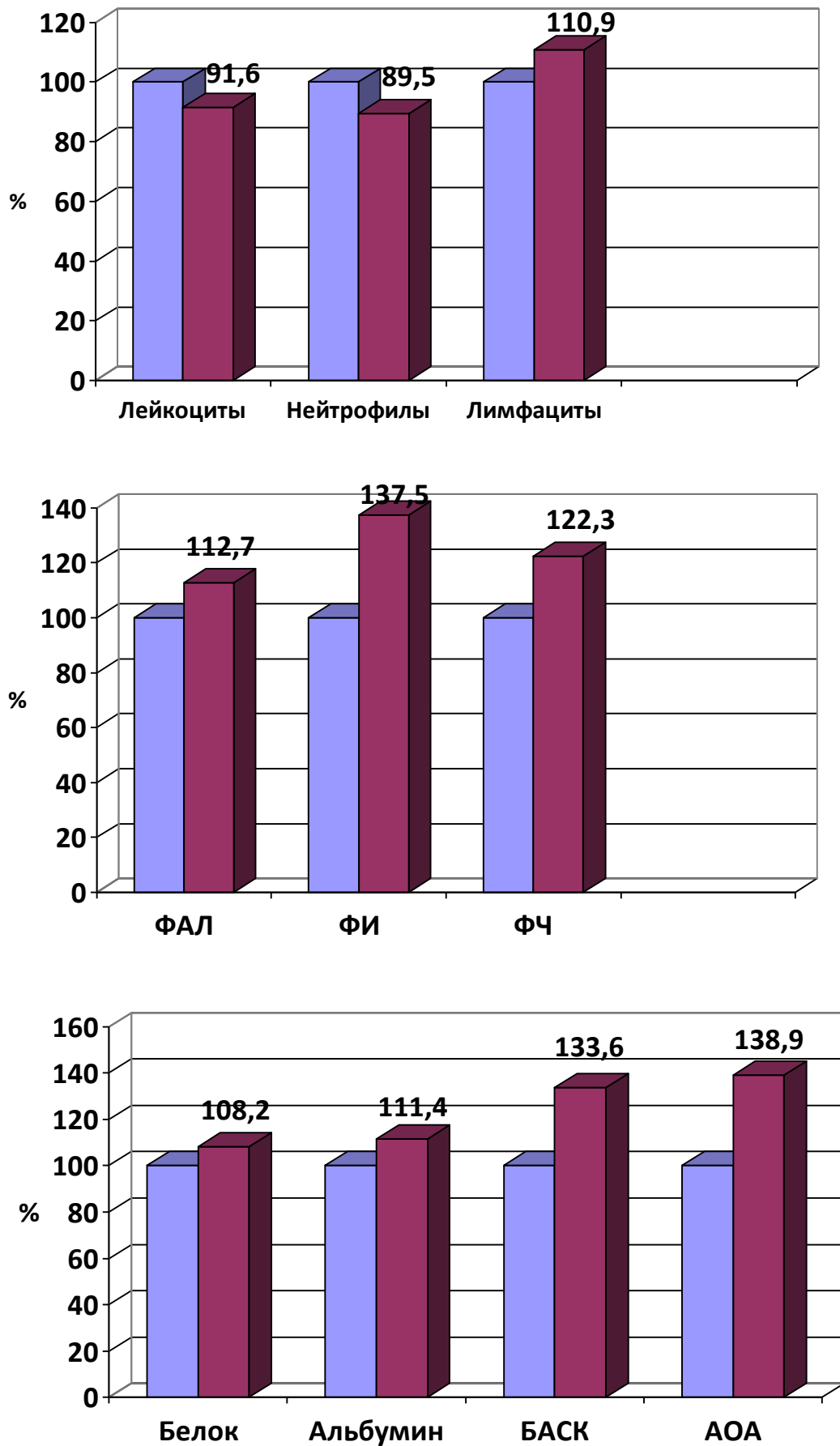


Рис.5 Изменения морфологических и биохимических показателей крови больных эндометритом коров при введении аминокселетона

Таким образом, новый биогенный стимулятор, полученный из тканей селезенки по специальной технологии, парэнтерально вводимый больным эндометритом коровам (особенно в повышающих дозах), обладает высокой биологической активностью, оптимизирует белковый и клеточный гомеостаз крови; функциональную активность нейтрофильных лейкоцитов, нормализует показатели клеточной и гуморальной резистентности, а также функциональной деятельности детоксикационных систем организма (рис.5).

Есть все основания полагать, что данный препарат вполне может быть включен в протокол комплексного лечения больных метритом коров в качестве средства патогенетической терапии.

4.3. Показатели контрактильной активности матки больных эндометритом коров и влияние на нее препаратов миотропного действия

В патогенезе послеродовых воспалительных заболеваний матки у коров существенное место занимают нарушения механизмов возбуждения и сокращения гладкомышечных структур миометрия, сопровождаемое угнетением сократительной деятельности матки и накоплением в ее полости гнойно-катарального экссудата, а также токсинов микробного и тканевого происхождения. Поэтому в комплексной системе лечения животных с данной патологией используют миотропные средства, восстанавливающее сократительную функцию матки, ее морфологическую структуру и освобождающие полость от экссудата и токсинов.

На практике с этой целью чаще всего парэнтерально инъецируют окситоцин, утеротон, препараты простагландина $F_{2\alpha}$ и композиционный препарат оксилат. Однако сведения о влиянии этих препаратов, за исключением окситоцина (В.Д. Мисайлов, 1990), на воспаленную матку практически отсутствуют. Поэтому их эмпирическое применение дает не однозначную эффективность. В этой связи нами проведено изучение сравнительного действия этих препаратов на моторику матки больных острым послеродовым эндометритом коров, развивающегося на 6 – 8 день

после отела и 10 – 13 день. Окситоцин инъекцировали в дозе 50 ЕД на фоне предварительного (за 12 часов) введения синэстрола (В.Д. Мисайлов, 1990), утеротон в дозе 10 мл, препарат простагландина – магэстрофан в дозе 2 мл и оксилат в дозе 15 мл.

Результаты оценки сократительной деятельности воспаленной матки на 6 – 8 день после отела и влияния на нее препаратов митропного действия представлены в таблице 7.

Из представленных данных следует, что интеграционный показатель сократительной активности матки – индекс контракции до введения утеромоторных средств составил в среднем $15,6 \pm 1,24 - 21,8 \pm 1,68$ ед., что является показателем почти полной ее атонии. На гистерограммах таких животных выявляются нерегулярные, непродолжительные сокращения с очень низкой амплитудой (рис. 6 – 9). Следовательно, выраженная гипотония матки у коров с острым послеродовым эндометритом играет существенную роль в патогенезе данного заболевания.

Таблица 7

Изменение сократительной активности матки у коров с эндометритом при воздействии препаратов миотропного действия на 6 – 8 день после отела

Срок исследования, час	Контракционный индекс			
	синэстрол и окситоцин	утеротон	магэстрофан	оксилат
До введения препаратов	$18,9 \pm 1,42$	$21,8 \pm 3,63$	$20,1 \pm 1,68$	$15,6 \pm 1,24$
1	$68,0 \pm 3,21^{***}$	$54,6 \pm 2,72^{***}$	$25,9 \pm 1,61^*$	$23,2 \pm 1,51^*$
3	$37,8 \pm 0,87^{**}$	$51,7 \pm 2,44^{***}$	$38,7 \pm 3,21^{***}$	$34,6 \pm 3,15^{***}$
6	$31,3 \pm 0,43^{**}$	$34,4 \pm 2,16^{**}$	$112,4 \pm 3,01^{***}$	$62,3 \pm 2,22^{***}$
12	$24,7 \pm 0,34$	$23,8 \pm 0,42$	$244,0 \pm 15,33^{***}$	$127,7 \pm 4,54^{***}$
24	$18,2 \pm 0,87$	$19,2 \pm 0,67$	$87,4 \pm 0,52^{***}$	$88,4 \pm 5,28^{***}$

Через 12 часов после инъекции синэстрола сократительная активность матки увеличилась на 45,5% (контракционный индекс возрос с 18,9 ед. до 27,5 ед.), а через час после введения на этом фоне окситоцина по сравнению с первоначальными значениями – в 3,6 раза (до $68,0 \pm 3,21$ ед.; $p < 0,001$). Однако уже к трем часам реакция матки на окситоцин значительно ослабевала, индекс сокращения снизился до $37,8 \pm 0,87$ ед., или в 1,8 раза, а к 12 часам практически достиг исходных данных ($24,7 \pm 0,34$ ед. при 27,5 ед. перед назначением окситоцина).

Таким образом, комбинация препарата эстрогенного действия синэстрола и окситоцина при послеродовом эндометрите восстанавливает возбудимость гладкомышечных структур миометрия и умеренно активизирует его сократительную способность на период до трех часов (рис. 6). Поэтому рекомендуемые и практикуемые в условиях производства инъекции больным коровам окситоцина с интервалом 24 часа не могут обеспечить ожидаемый эффект.

Парэнтеральное введение утеротона (без назначения синэстрола) обеспечило повышение индекса сократительной активности матки в течение часа с $21,8 \pm 3,63$ ед. до $54,6 \pm 2,72$ ед., или в 2,5 раза ($p < 0,001$). Этот показатель удерживался на этом уровне в течение трех последующих часов, превосходя реакцию матки в этот период на окситоцин в 1,37 раза ($p < 0,001$).

В дальнейшем моторика матки ослабевала с такой же последовательностью, как и у животных первой группы (табл. 7, рис. 7).

Следовательно препарат утеротон (пропранолонгидрохлорида – анаприлина) β – блокаторного действия, без дополнительного введения синэстрола, восстанавливает сократительную функцию матки, как и комбинация эстрогенов с окситоцином, в первый час после введения и пролонгирует ее на период более трех часов.

Иной характер реакции матки отмечен на введение магэстрофана и оксилата. Как следует из данных таблицы 7, после инъекции коровам магэстрофана (простагландина $F_{2\alpha}$) сократительная ее активность возрастала постепенно и достигла максимума через 12 часов. Через 1 час индекс

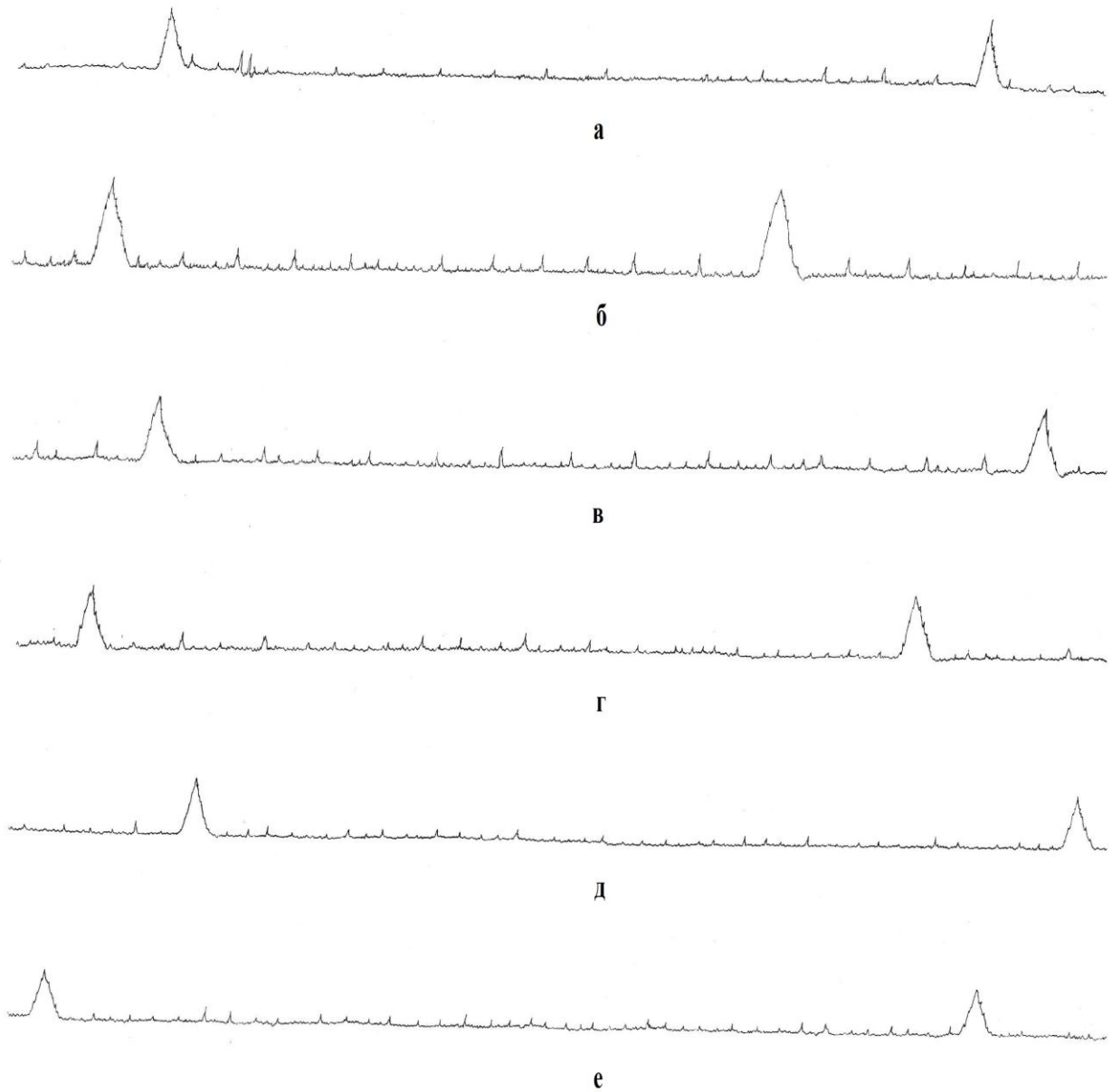


Рис. 6. Фрагменты гистерограмм больной эндометритом коровы на 7 день после отёла при введении синестрола и окситоцина (а – до введения препаратов, б – через 1 час, в – 3 час, г – 6 час, д – 12 час, е – 24 час после введения)

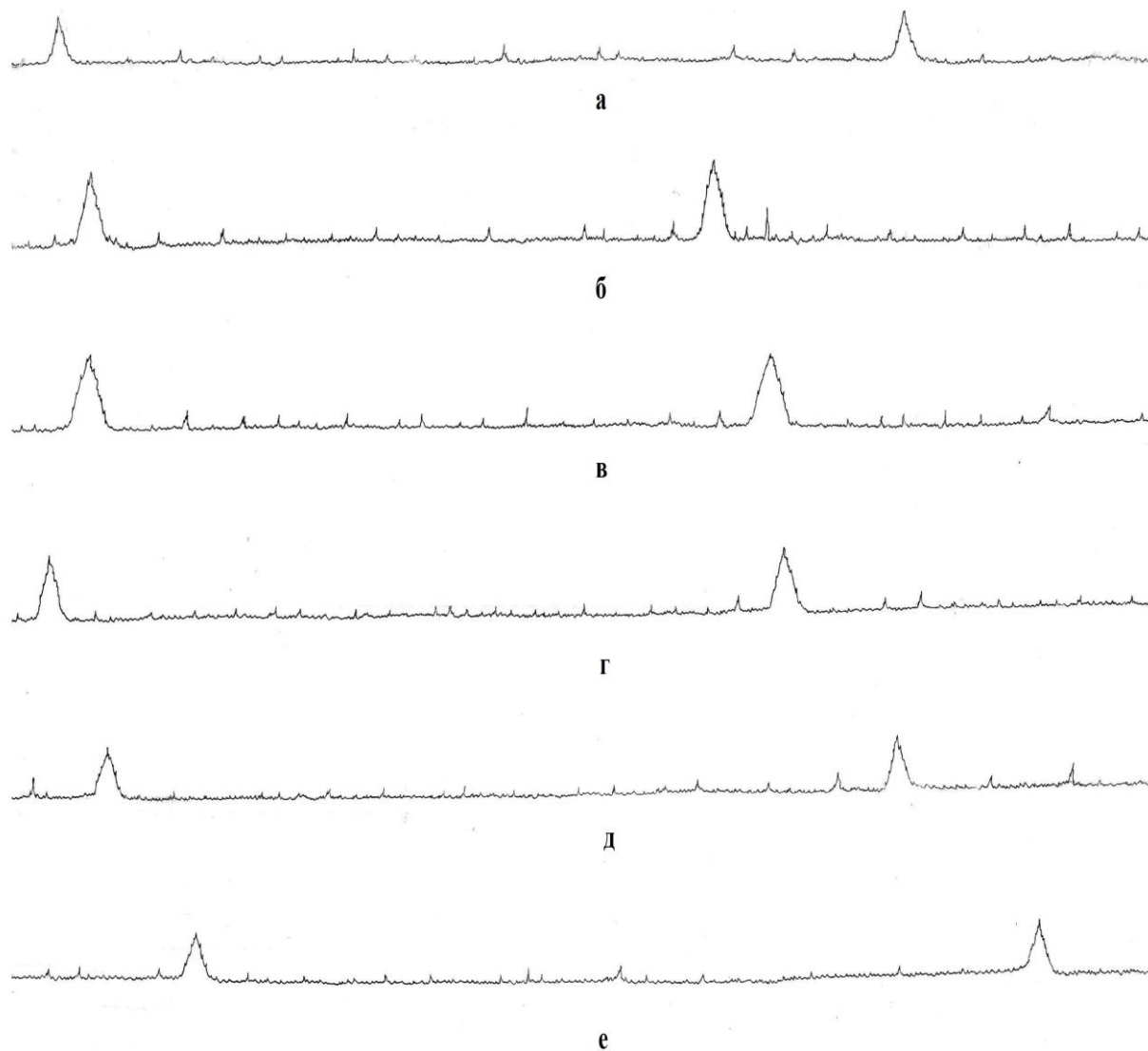


Рис. 7. Фрагменты гистерограмм больной эндометритом коровы на 7 день после отёла при введении утеротона (а – до введения препарата, б – через 1 час, в – 3 час, г – 6 час, д – 12 час, е – 24 час после введения)

контракции возрос на 28,8% (с $20,1 \pm 1,68$ ед. до $25,9 \pm 1,61$), 3 часа – на 92,5% ($38,7 \pm 3,21$ ед., $p < 0,001$), 6 часов – в 5,6 раза ($112,4 \pm 3,01$ ед., $p < 0,001$), а через 12 часов – в 12,1 раза ($244,0 \pm 15,33$, $p < 0,001$). И только через 24 часа сократительная деятельность матки снизилась до уровня превышающего первоначальное значение в 4,3 раза (рис. 8).

Таким образом, препараты простагландина $F_{2\alpha}$, обладающие способностью блокировать β – адренэргические рецепторы миометрия и возбуждать его α – адренорецепторы (Л.С. Персининов, 1975) восстанавливают саморегулирующую систему сокращения матки и обеспечивают ее активную моторную деятельность на период более 24 часов.

Несколько слабее, но аналогично на матку больных эндометритом коров действует композиционный препарат оксилат (табл. 7, рис. 9). Ее сократительная активность после инъекции препарата через 1 час возросла на 48,2% (с $15,6 \pm 1,24$ ед. до $23,2 \pm 1,51$ ед.), через 3 часа – 2,2 раза (до $34,6 \pm 3,15$ ед., $p < 0,001$), через 6 часов – в 4 раза (до $62,3 \pm 2,22$ ед., $p < 0,001$) и через 12 часов в 8,2 раза (до $127,7 \pm 4,54$ ед.). Через 24 часа после введения оксилата индекс контракции матки снизился до $88,4 \pm 5,28$ ед. или на 30,8% ($p < 0,01$), однако превосходил первоначальный уровень в 5,7 раза ($p < 0,001$).

Общий анализ полученных данных показывает, что восстановление и максимальное усиление сократительной активности матки после инъекции окситоцина регистрируется в первый час, с последующим снижением сократительной активности ее к третьему часу в 1,8 раза. Активная реакция матки на утеротон сохраняется в течение трех часов и к шестому часу снижается в 1,6 раза. Из этого следует, что при лечении больных эндометритом коров в ранние сроки после отела для сохранения восстановленной моторной функции матки и получения достаточного клинического эффекта указанные препараты необходимо повторно инъектировать соответственно через каждые 3 и 6 часов, что трудно осуществить в производственных условиях.

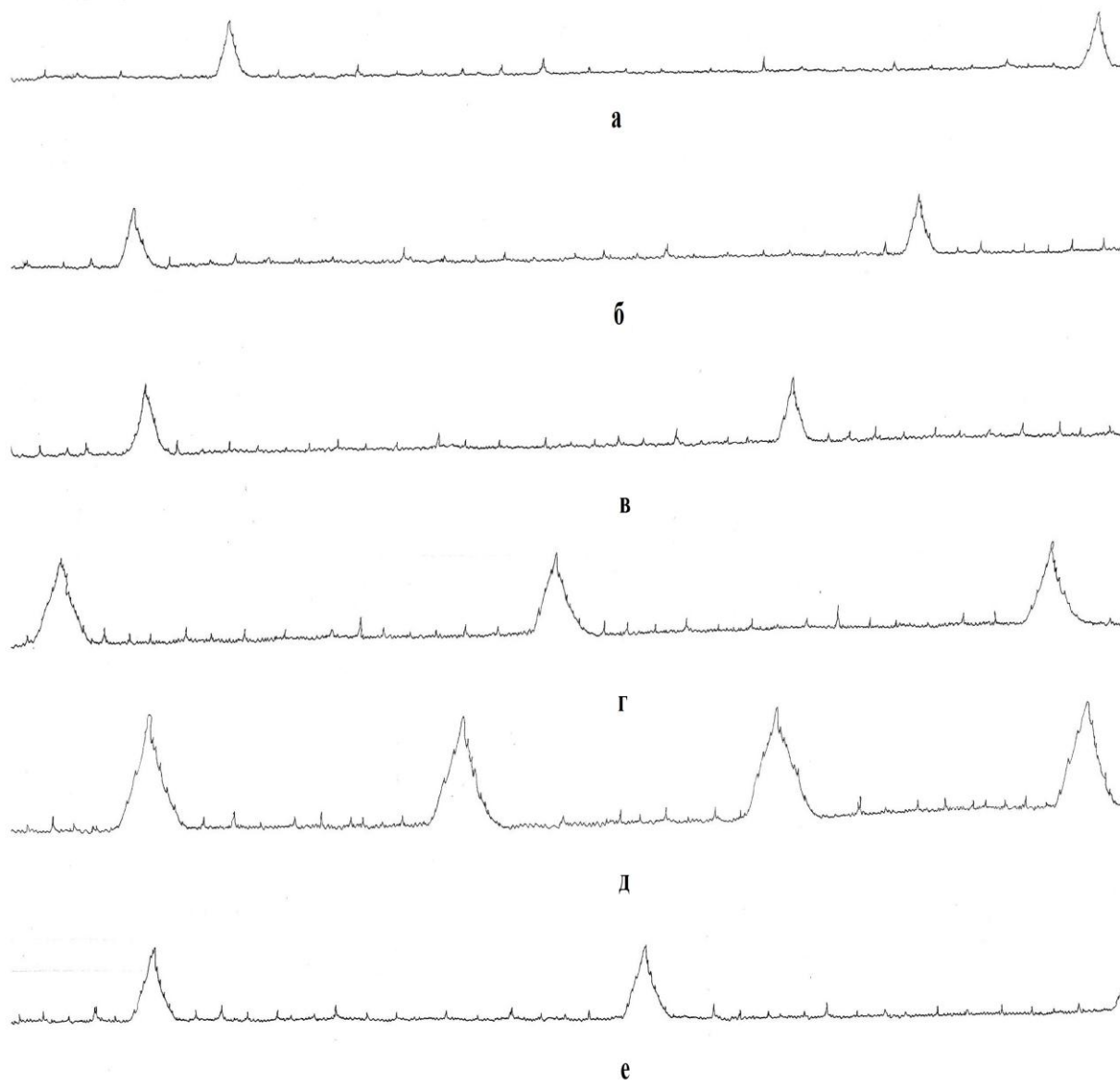


Рис. 8. Фрагменты гистерограмм больной эндометритом коровы на 7 день после отёла при введении магэстрофана (а – до введения препарата, б – через 1 час, в – 3 час, г – 6 час, д – 12 час, е – 24 час после введения)

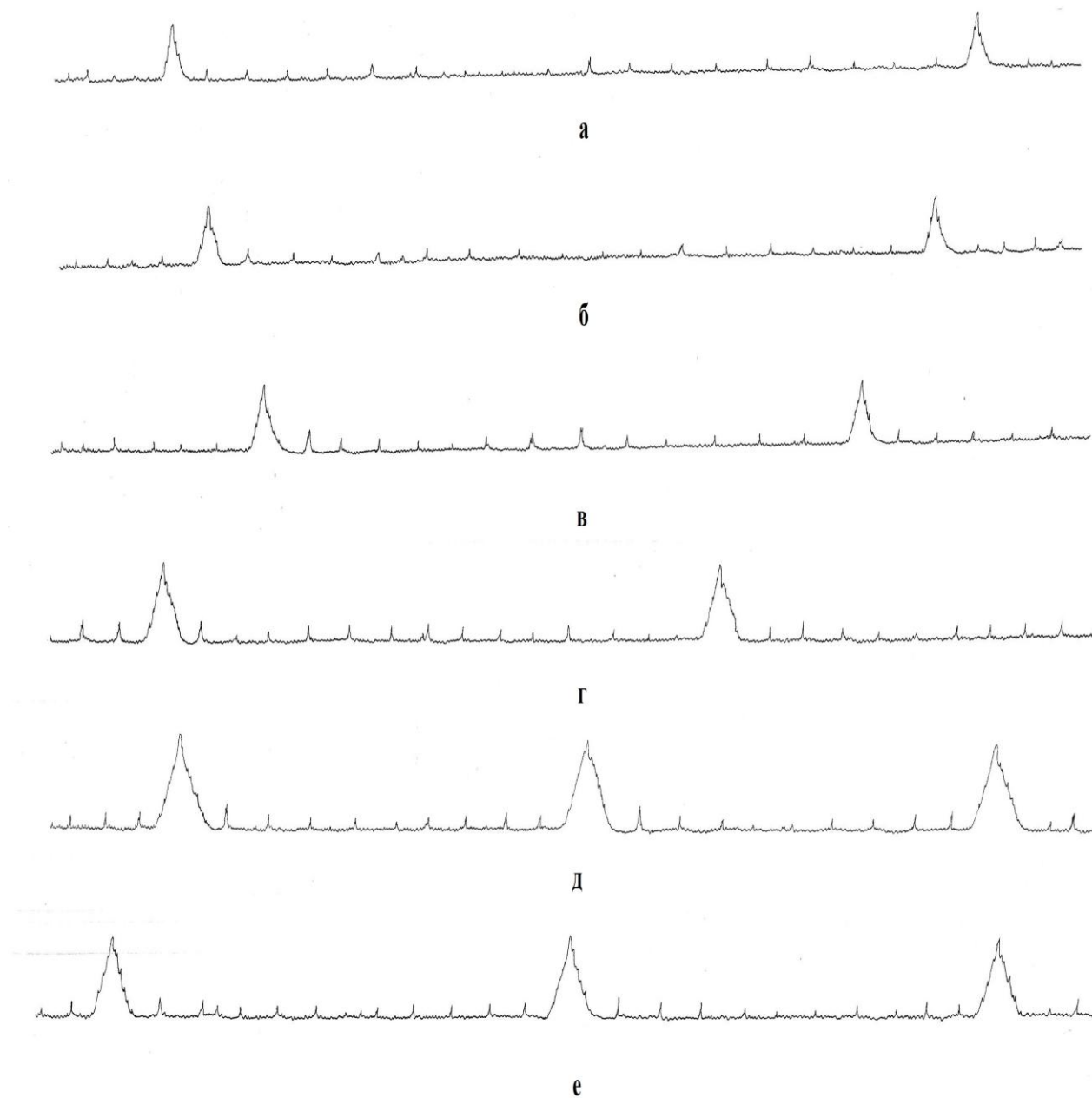


Рис. 9. Фрагменты гистерограмм больной эндометритом коровы на 7 день после отёла при введении оксилата
(а – до введения препарата, б – через 1 час, в – 3 час, г – 6 час, д – 12 час, е – 24 час после введения)

Действие препаратов простагландина $F_{2\alpha}$ и оксилата на матку носит нарастающий пролонгированный характер, достигая максимума к 12 часам и удерживается на достаточно высоком уровне до 24 часов. Поэтому повторное их назначение больным животным целесообразно осуществлять не ранее чем через сутки. При этом максимальная реакция матки в виде сокращений на действие оксилата превосходила утеротон 2,34 раза, синэстрол и окситоцин – в 1,88 раза, а на магэстрофан – соответственно в 4,47 и 3,59 раза. Степень усиления сократительной активности матки на магэстрофан оказалась выше, чем у оксилата в 1,91 раза (рис. 10).

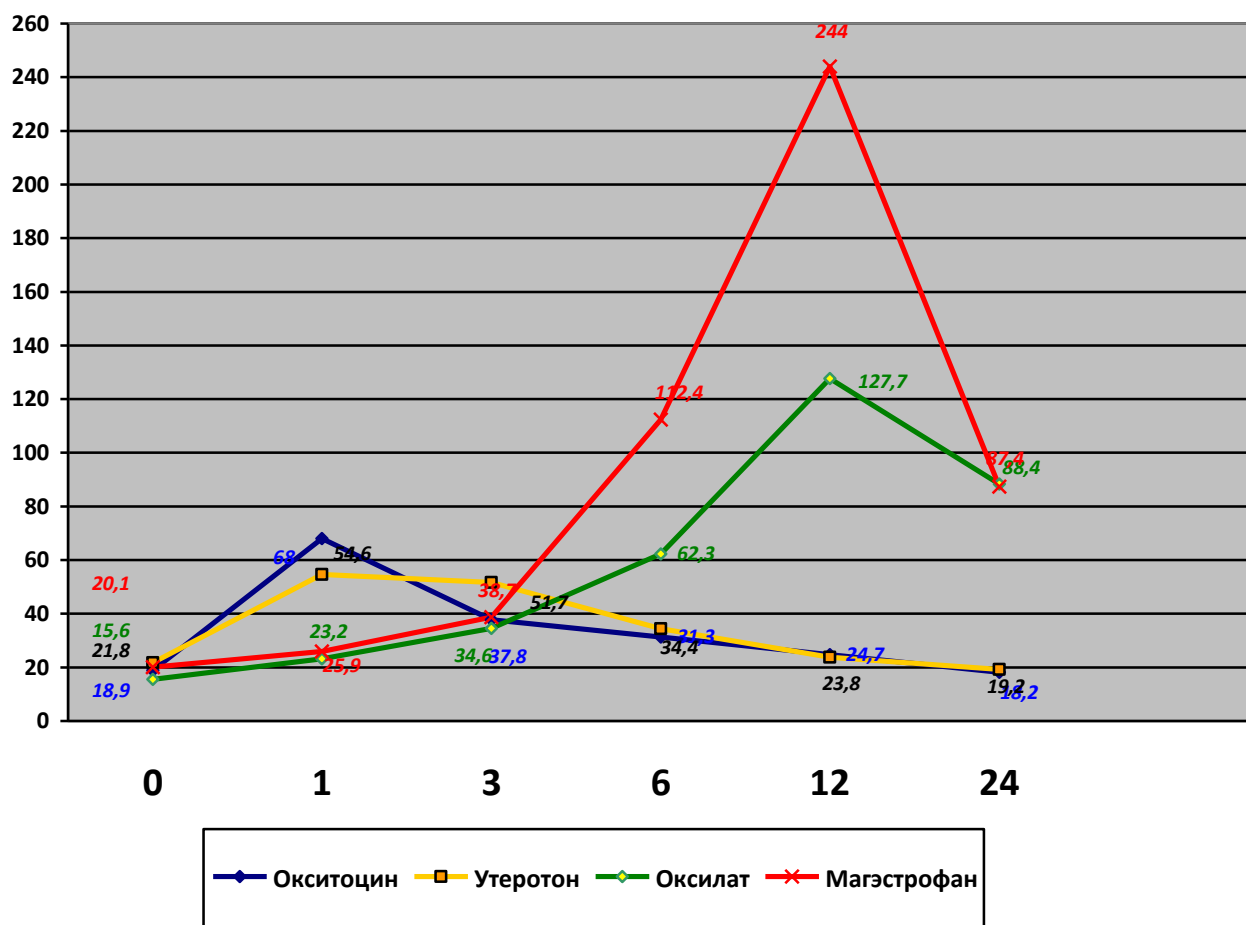


Рис.10 Динамика изменений индекса сокращения матки больных эндометритом коров при воздействии препаратов миотропного действия на 6-8 дни после отела

Результаты изучения влияния препаратов миотропного действия на сократительную функцию матки больных эндометритом коров на 10 – 13 дни

после отела предоставлены в таблице 8, из которых следует, что спонтанная сократительная активность матки коров в этот период по сравнению с 6 – 8 днями была выше в 1,7 раза ($32,0 \pm 3,01$ ед. против $15,6 \pm 1,24 - 21,8 \pm 3,63$ ед.). Это связано, надо полагать, с изменением у данных животных эндогенного гормонального фона вследствие активизации к этому времени фолликулогенеза в яичниках и синтеза ими эстрогенных гормонов.

Таблица 8

Изменения сократительной активности матки у коров
с эндометритами при воздействии препаратов миотропного
действия на 10 – 13 день после отела

Срок исследования, час	Контракционный индекс			
	синэстрол и окситоцин	утеротон	магэстрофан	оксилат
До введения препаратов	$34,7 \pm 1,45$	$34,5 \pm 2,99$	$32,0 \pm 3,01$	$34,8 \pm 0,53$
1	$118,7 \pm 1,42^{***}$	$130,4 \pm 12,31^{***}$	$49,9 \pm 3,12^{**}$	$42,4 \pm 2,22^{**}$
3	$86,5 \pm 1,21^{***}$	$112,6 \pm 2,11^{***}$	$85,7 \pm 6,01^{***}$	$58,6 \pm 2,32^{***}$
6	$61,7 \pm 4,05^{***}$	$84,4 \pm 1,25^{***}$	$180,6 \pm16,17^{***}$	$92,7 \pm 4,60^{***}$
12	$50,2 \pm 1,29^{***}$	$58,4 \pm 3,07^{***}$	$368,4 \pm17,09^{***}$	$194,1 \pm10,35^{***}$
24	$41,7 \pm 1,24^{**}$	$44,0 \pm 1,66^{**}$	$123,3 \pm6,19^{***}$	$123,9 \pm4,73^{***}$

В то же время выявленные закономерности ответной реакции матки на действие миотропных препаратов остаются такими же, как и при введении на 6 – 8 день после отела. Различия касаются только степени их выраженности и продолжительности воздействия (табл. 8, рис. 11- 14).

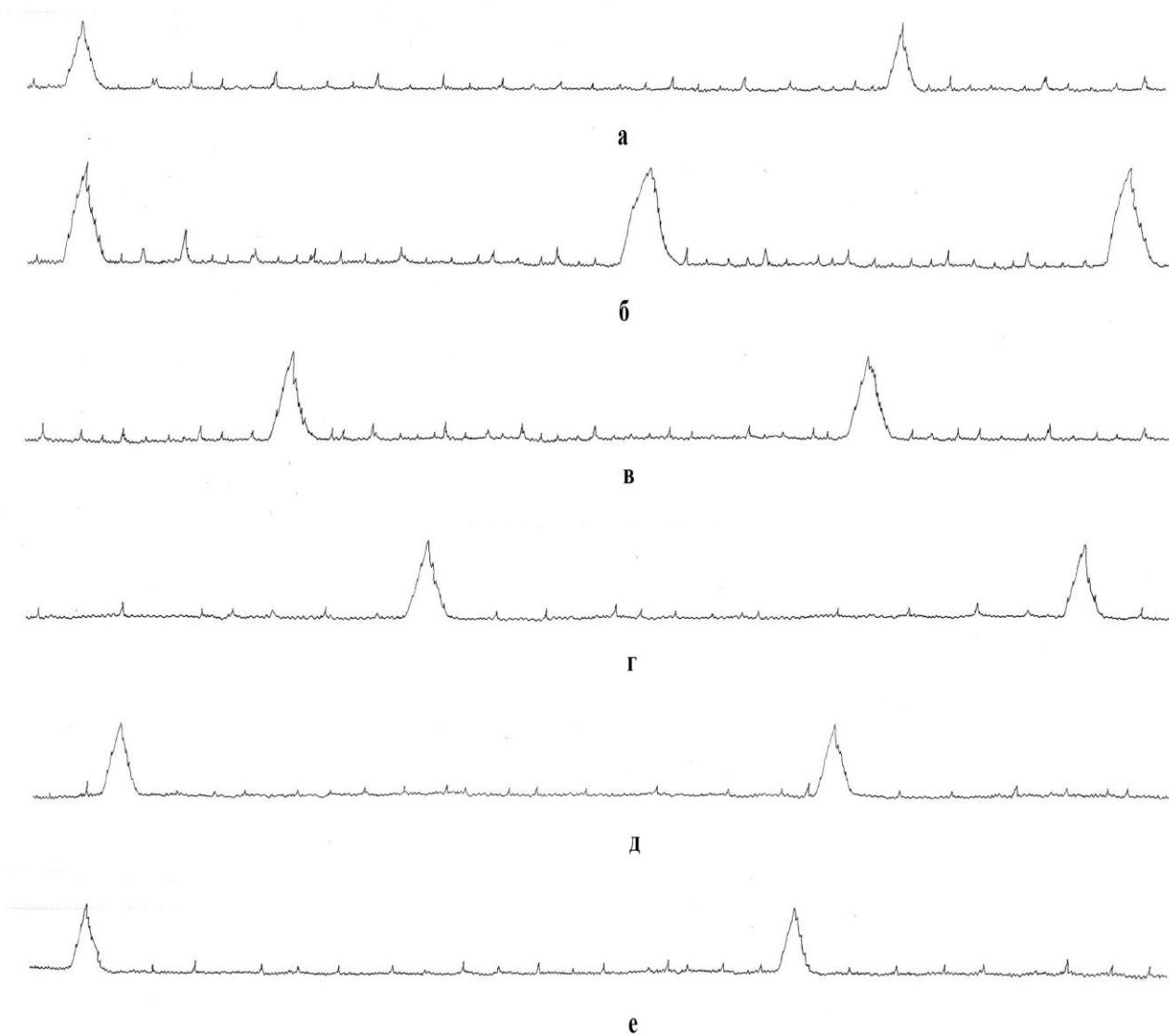


Рис. 11. Фрагменты гистерограмм больной эндометритом коровы на 12 день после отёла при введении синестрола и окситоцина (а – до введения препаратов, б – через 1 час, в – 3 час, г – 6 час, д – 12 час, е – 24 час после введения)

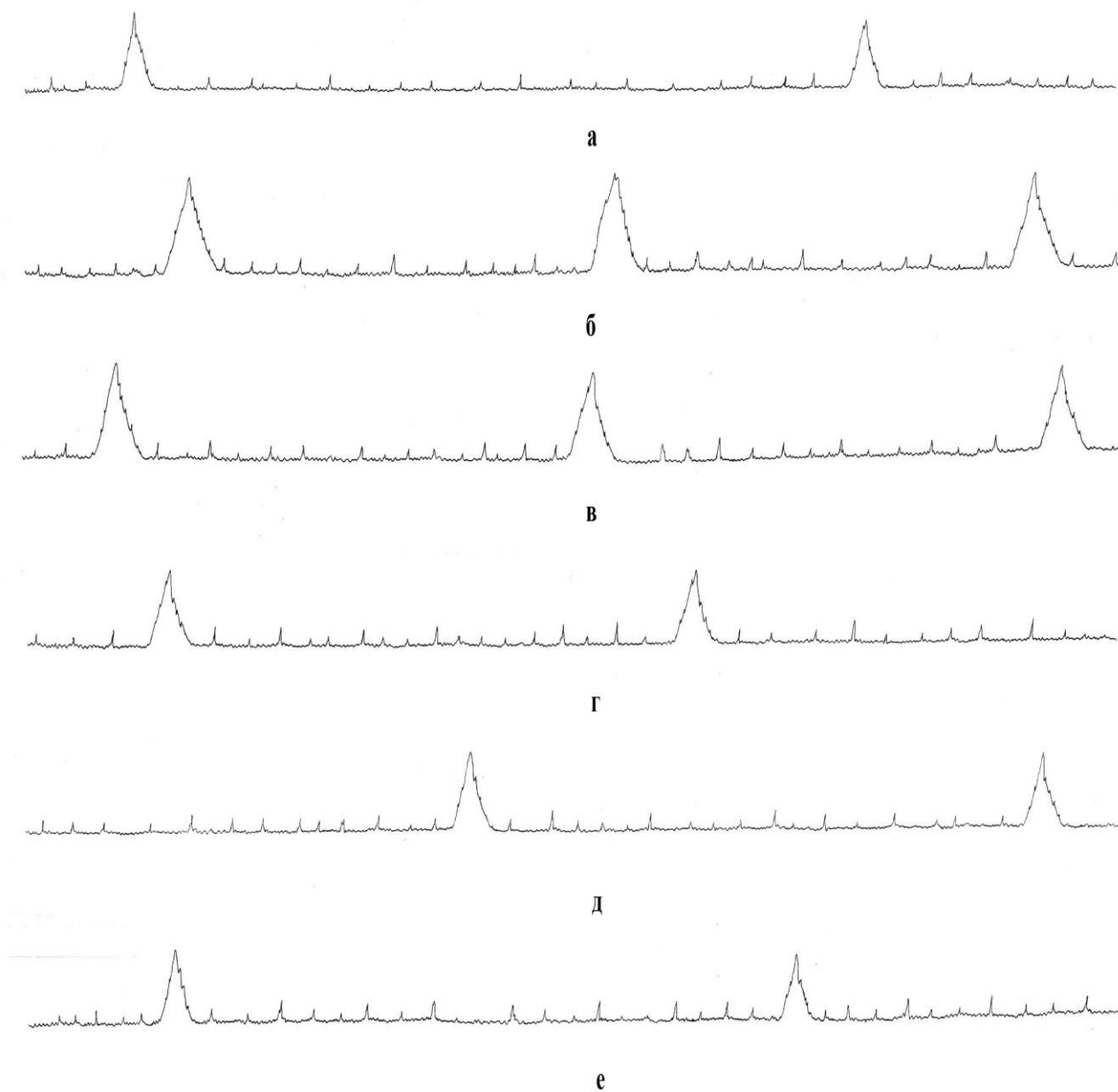


Рис. 12. Фрагменты гистерограмм больной эндометритом коровы на 12 день после отёла при введении утеротона (а – до введения препарата, б – через 1 час, в – 3 час, г – 6 час, д – 12 час, е – 24 час после введения)

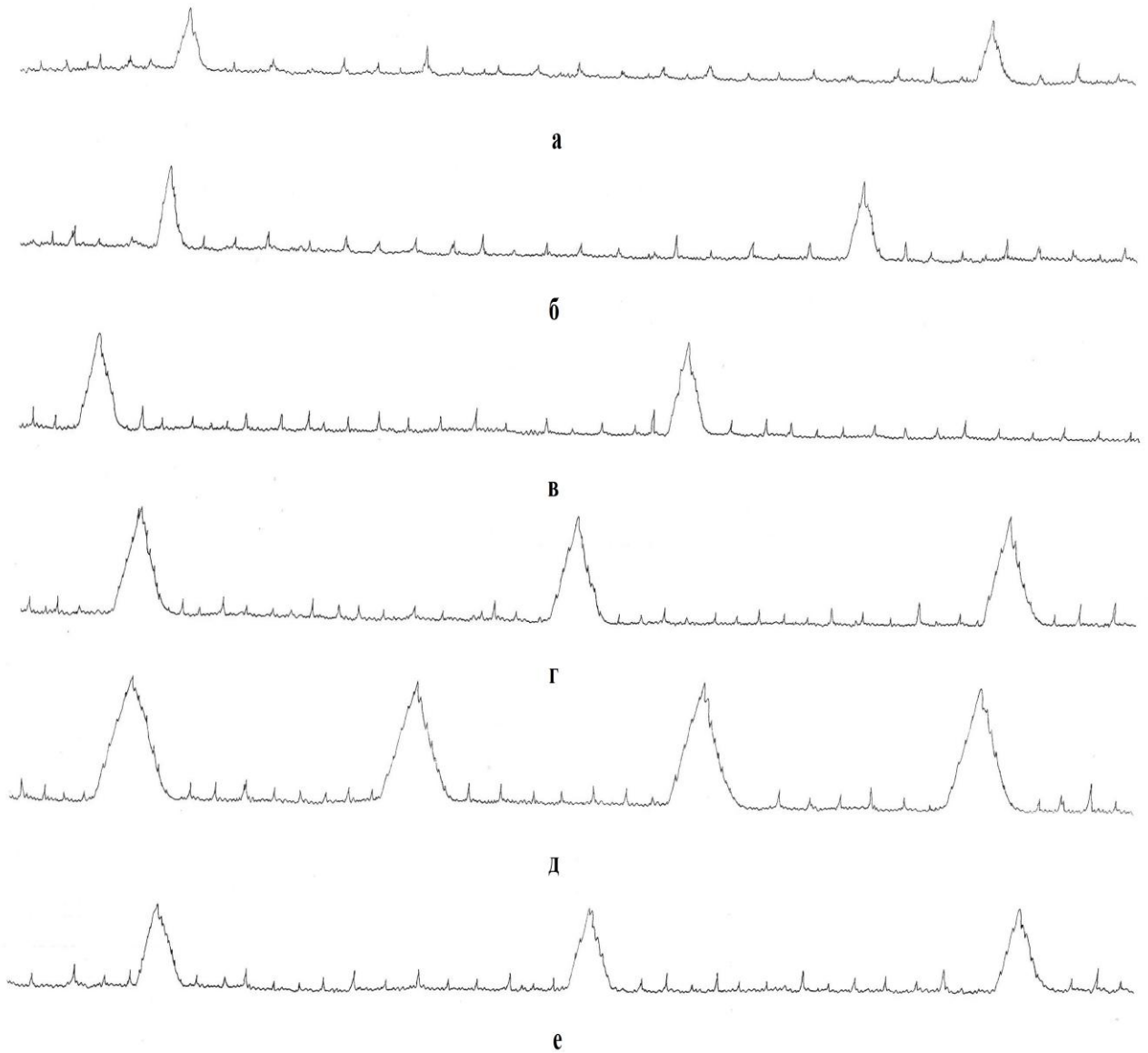


Рис. 13. Фрагменты гистерограмм больной эндометритом коровы на 12 день после отёла при введении магэстрофана (а – до введения препарата, б – через 1 час, в – 3 час, г – 6 час, д – 12 час, е – 24 час после введения)

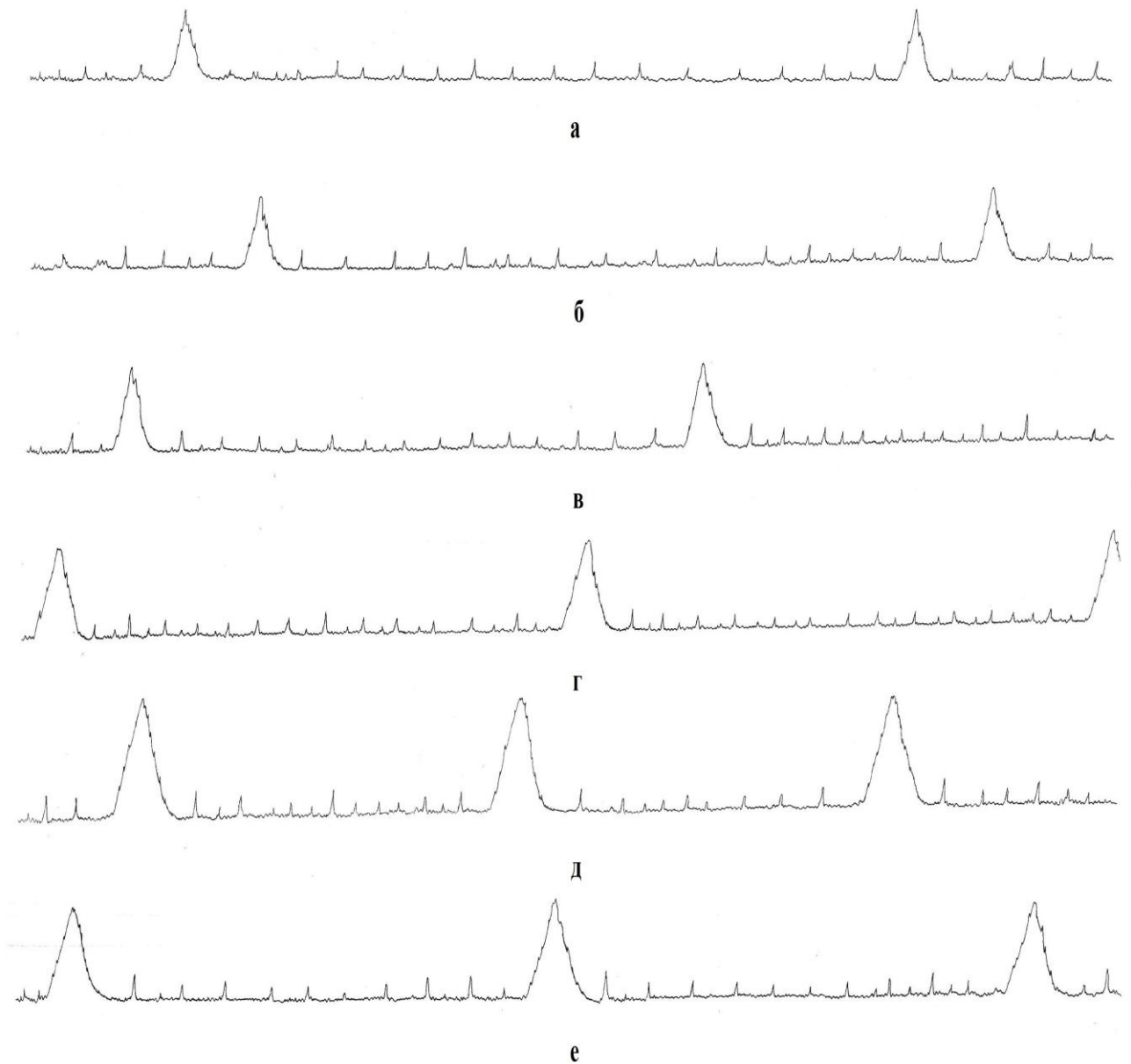


Рис. 14. Фрагменты гистерограмм больной эндометритом коровы на 12 день после отёла при введении оксилата (а – до введения препарата, б – через 1 час, в – 3 час, г – 6 час, д – 12 час, е – 24 час после введения)

Как и в первом случае, ответная реакция матки на синэстрол и окситоцин была максимальной в первый час после введения данных препаратов. Контракционный индекс при этом возрос в 3,4 раза (с $34,7 \pm 1,45$ до $118,7 \pm 1,42$ ед., $p < 0,001$). К третьему часу он снизился до $86,5 \pm 1,21$ ед. или на 27,4%, к 6 часам – до $61,7 \pm 4,05$ ед. или на 43,5%, к 12 часам – до $50,2 \pm 1,29$ ед. или на 57,7%, к 24 часам – до $41,7 \pm 1,24$ ед. или на 65%.

Подобная закономерность зарегистрирована и при введении утеротона. Через 1 час после его инъекции сократительная активность матки возросла в 3,8 раза ($p < 0,001$), через 3 часа она снизилась на 13,7%, 6 часов – на 35,3%, 12 часов – на 65,3% и через 24 часа на 66,3%. В сравнении с окситоцином воздействие утеротона на механизм возбуждения и сокращения гладкомышечных структур матки по своей эффективности было выше в первый час после введения на 9,8%, третий – на 30,2%, через 6 часов – на 36,8%. Различия в показателях индекса контракции с третьего по шестой часы достоверны ($p < 0,001 - 0,01$).

Из полученных данных можно заключить, что при лечении коров с воспалительными заболеваниями матки, развивающимися на 10 – 13 дни после отела, препараты окситотического действия повторно следует назначать через 3 – 6 часов после первой инъекции, а β – адреноблокаторы, в частности, утеротон – через 12 часов.

Реакция матки на препарат простагландина магэстрофан в виде восстановления и усиления сократительной активности к 3 часам после введения возросла в 2,66 раза, (с $32,0 \pm 3,01$ до $85,7 \pm 6,01$ ед., $p < 0,001$), через 6 часов – в 5,4 раза, а через 12 часов – в 11,5 раз ($368,4 \pm 17,09$ ед., $p < 0,001$). К 24 часам показатель контракционного индекса снизился до $123,3 \pm 6,19$ ед. (в 2,99 раза), однако превышая первоначальный уровень в 3,85 раза ($p < 0,001$).

Индекс контракции матки коров при введении магэстрофана был выше, чем у животных, обработанных комбинацией синэстрол – окситоцин и утеротон, через 6 часов в 2,93 – 2,14 раза, 12 часов – в 7,34 – 6,30 раза и через 24 часа – в 2,95 – 2,80 раза (рис. 15).

Выраженное усиление сократительной активности матки после введения оксилата отмечено через 6 часов. Индекс контракции вырос с $34,8 \pm 0,53$ до $92,7 \pm 4,60$ ед. или 2,66 раза ($p < 0,001$). Через 12 часов его показатель составил $194,1 \pm 10,35$ ед., превосходя первоначальный уровень в 5,58 раза, а через 24 часа он понизился до $123,9 \pm 4,73$ ед., превосходя первоначальный уровень в 3,56 раза ($p < 0,001$). По силе воздействия в первые двенадцать часов оксилат оказался ниже магэстрофана в 1,9 раза (рис.15).

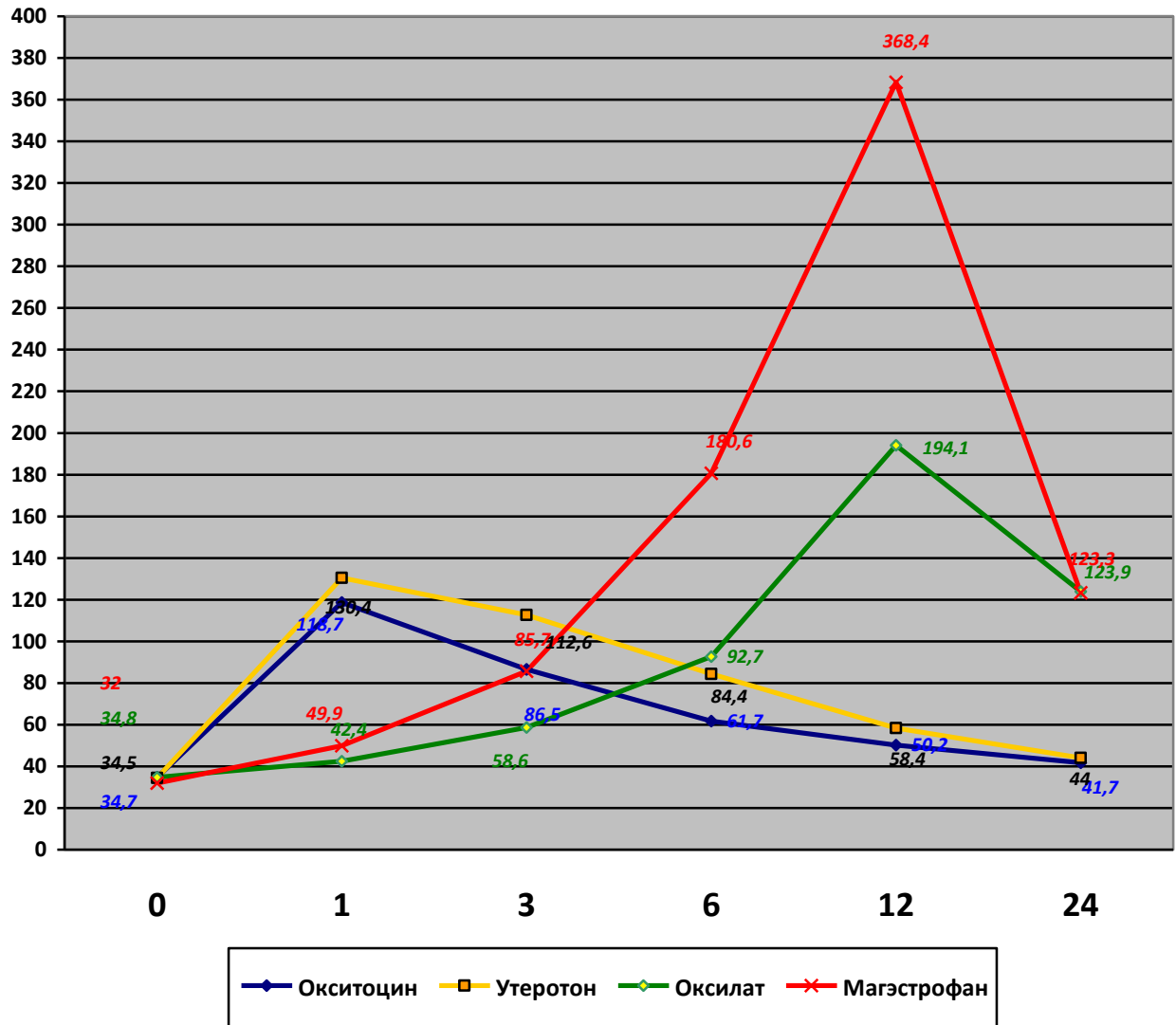


Рис.15 Динамика изменений индекса контракции матки больных эндометритом коров при воздействии препаратов миотропного действия на 10-13 дни после отела

На основании полученных данных по воздействию на сократительную активность матки магэстрофана и оксилата можно заключить, что для достижения клинического эффекта лечения больных эндометритом

животных в более поздние сроки после отела (более 10 дней) их повторные инъекции следует осуществлять через 24 – 36 часов.

Сравнивая ответную реакцию матки коров с эндометритом на 6 – 8 и 10 – 13 дни после отела, можно констатировать, что эффективность комбинаций синестрола и окситоцина не зависит от времени их назначения. Как в первом так и во втором случаях индекс ее активности повышается в 3,6 – 3,4 раза (с 18,4 до 68,0 и с 34,7 до 118,7 ед.). В последнем случае отмечается только некоторое увеличение продолжительности ответной реакции матки на препараты.

Конечный эффект ответной реакции матки на инъекции магэстрофана также не связан со сроками начала лечения. Максимум увеличения показателя контракционного индекса составил 12,1 – 11,5 раз (с 20,1 до 244,0 и с 32,0 до 368,4 ед.). Правда, выраженный эффект на введение препарата на 6 – 8 день наступает к шестому часу, а при введении на 10 – 13 дни на фоне роста фолликулов в яичниках, активное возбуждение мышечных структур матки начинает проявляться уже в первые 3 часа, превосходя животных первой группы в эти сроки в 1,9 – 2,9 раза.

При назначении утеротона восстановление возбудимости и сократимости матки больных эндометритом коров наиболее выражено при поздних сроках его введения. Максимальное увеличение активности матки при введении на 6 – 8 дни составило 2,5 раза, а на 10 – 13 дни – 3,8 раза.

Что касается оксилата, то его биологическое действие на матку в большей степени проявляется при введении на ранних сроках заболевания.

При общей оценке эффективности биологического действия препаратов на функциональную активность матки больных эндометритом коров их можно разделить в следующей возрастающей последовательности: комбинация синестрола с окситоцином – утеротон – оксилат – магэстрофан.

Введение синестрола и окситоцина обеспечивает увеличение частоты сокращений матки на 46,3%, амплитуды сокращений – на 47,6%, продолжительности каждого – на 64,4%. При назначении утеротона эти показатели вырастают соответственно на 54,4%, 43,9% и 42,2%, оксилата –

соответственно на 88,0%, 60,0% и 22,0%, а магэстрофана – соответственно на 239%, 94% и 254% (табл. 9,10).

Таблица 9

Изменения частоты, амплитуды и продолжительности сокращений матки больных эндометритом коров при введении синэстрола, окситоцина и утеротона

Показатель	синэстрол и окситоцин		утеротон	
	до введения	после введения	до введения	после введения
Частота сокращений, количество/час	$3,91 \pm 0,15$	$5,72 \pm 0,16^{***}$	$4,28 \pm 0,11$	$6,61 \pm 0,38^{***}$
Амплитуда сокращений, мм.рт.ст.	$14,60 \pm 0,83$	$21,55 \pm 1,11^{***}$	$14,25 \pm 0,83$	$20,80 \pm 0,78^{***}$
Продолжительность сокращений, мин.	$0,45 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,02^{***}$	$0,45 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,06^{***}$

Таблица 10

Изменения частоты, амплитуды и продолжительности сокращений матки больных эндометритом коров при введении оксилата и магэстрофана

Показатель	оксилат		магэстрофан	
	до введения	после введения	до введения	после введения
Частота сокращений, количество/час	$4,23 \pm 0,11$	$7,95 \pm 0,20$	$4,10 \pm 0,13$	$9,80 \pm 0,64$
Амплитуда сокращений, мм.рт.ст.	$14,60 \pm 0,80$	$23,40 \pm 1,21$	$14,20 \pm 0,58$	$27,55 \pm 1,11$
Продолжительность сокращений, мин.	$0,39 \pm 0,03$	$0,86 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,04$

Различия по силе действия различных препаратов миотропного действия на основные показатели сократительной деятельности матки демонстративно просматриваются на рис. 16.

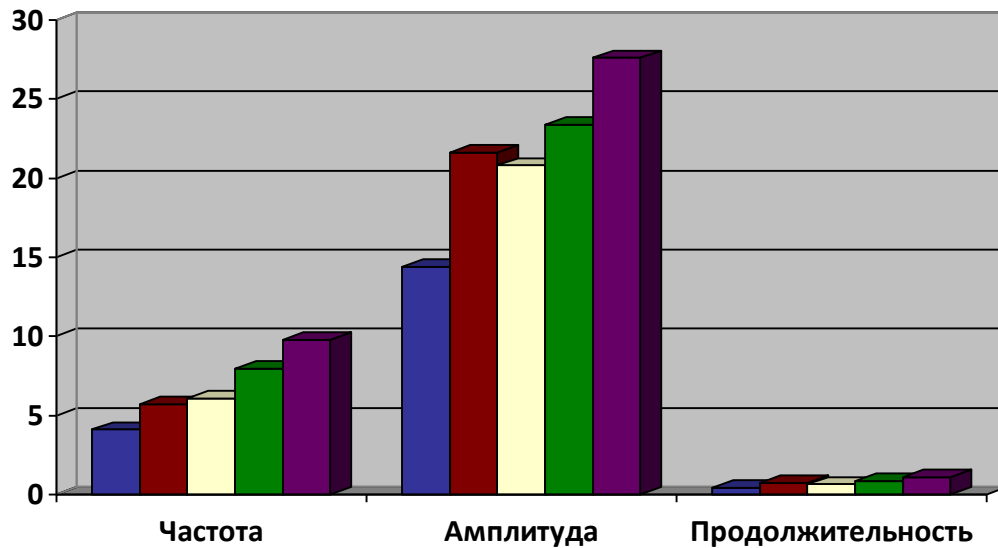


Рис.16 Влияние окситоцина (■), утеротона (■), оксилата (■) и магэстрофана (■) на показатели частоты, амплитуды и продолжительности сокращений матки коров больных эндометритом (■) - показатель до введения препаратов.

Подводя итоги данной серии исследований, можно заключить, что выраженная гипотония матки у коров при развитии в ней воспалительных процессов играет существенную роль в патогенезе данных заболеваний. Использование в комплексной терапии больных животных комбинаций синестрола и окситоцина обеспечивает восстановление возбудимости и сократительной способности пораженного органа на период 3 - 6 часов, утеротона на 6 – 12 часов, а оксилата и магэстрофана – на 24 и более часов.

Наибольшую реактивность пораженная матка проявляет на действие магэстрофана препарата простагландина $F_{2\alpha}$, обладающего широким спектром биологического действия на гладкомышечные структуры миометрия.

Исходя из выраженности и продолжительности ответной реакции матки на действие миотропных препаратов, а также технологичности выполнения лечебных процедур, в комплексной терапии больных послеродовым метритом коров в качестве симптоматической терапии предпочтение следует отдать препаратам простагландина $F_{2\alpha}$ и оксилата.

Препараты простагландина, как обладающие наибольшей миотропной активностью, следует использовать в первые два дня лечения с целью восстановления мембранного потенциала и сократимости гладкомышечных клеток миометрия. А дальнейшее поддержание контрактильной функции матки на достаточно высоком уровне можно осуществлять с помощью препарата оксилат, обеспечивающего нормализацию энергетических процессов в миометрии и мышечного тонуса матки.

4.4. Клиническая оценка эффективности стандартного протокола лечения коров при послеродовом эндометрите и при включении в схему лечения катозала и утеротона

Исследования выполнены на 48 коровах, больных гнойно – катаральным эндометритом. При лечении животных одной группы (n = 17) использовали стандартный протокол согласно Методическим рекомендациям по профилактике бесплодия у высокопродуктивного молочного скота (Воронеж, 2010): в *первый* день парентерально инъецировали 2% масляный раствор синэстрола в дозе 2,5 мл, ПДЭ – 25 МЛ, АСД Ф2 1,5 мл в комплексе с тетравитом – 10 мл, во *второй* день – синэстрол 2,5 мл, окситоцин 50 ЕД и внутриматочно вводили 150 мл антимикробного препарата энроцид, в *третий* день назначали АСД Ф2 – 1,5 мл и тетравит 10 мл, окситоцин -50 ЕД, энроцид – 125 мл, в *четвертый* – окситоцин – 50 ЕД, энроцид – 100 мл, в *пятый* – ПДЭ – 25 мл, АСД 1,5 мл с тетравитом, энроцид -75мл, на *шестой* – энроцид 75 мл и на *седьмой* – ПДЭ 25 мл.

Коровы второй группы (n = 31) подвергались лечению по схеме с использованием катозала. В *первый* день им инъецировали магэстрофан 2 мл, катозал – 2 мл, тетравит – 10 мл, на *второй* – утеротон 10 мл, катозал 15 мл, и внутриматочно вводили энроцид в дозе 150 мл. На *третий* день лечение включало инъекции утеротона 10 мл, катозала 10 мл, и внутриматочное введение энроцида 100 мл, на *четвертый* – утеротон 10 мл, катозал 10 мл, энроцид 100 мл, на *пятый* – утеротон 10 мл, энроцид 75 мл и на *шестой* день – тетравит 10 мл, энроцид 50 мл.

При замене средств неспецифической патогенетической терапии ПДЭ и АСД – Ф2 на катозал исходили из-за целесообразности сокращения количества лечебных процедур и из-за широкого спектра фармакологических свойств комплексного лекарственного средства катозал, содержащего в своем составе бутрофосфан, цианкобаламин, метил-4-гидрооксибензоат и обеспечивающего в организме животных нормализацию широкого круга метаболических и регенеративных процессов, повышение естественной резистентности организма.

При выборе миотропных препаратов исходили из результатов собственных исследований, представленных в предыдущем разделе.

Выбор антимикробных средств был осуществлен на основании проведения бактериологических исследований маточного содержимого больных эндометритом коров, выделения патогенных микроорганизмов *E. coli*, *Staph. aureus* и *Str. faecium*, которые во всех случаях оказались высокочувствительными к гентамицину и энрофлоксацину.

Полученные клинические данные по лечению коров представлены в таблице 11.

Таблица 11

Эффективность комплексного лечения коров при включении
в протокол лечения катозала и утеротона

Показатель	Протокол лечения	
	стандартный	с катозалом и утеротоном
Количество животных	17	31
Выздоровело и оплодотворилось		
Число	14	25
%	82,3	80,6
Период от начала лечения до оплодотворения	$76,0 \pm 9,7$	$68,5 \pm 4,4$
Коэффициент оплодотворения	1,8	1,8

Приведенные данные таблицы свидетельствуют, что использование стандартной схемы лечения, предложенной сотрудниками ВНИВИ

патологии, фармакологии и терапии, обеспечило выздоровление и оплодотворение 82,3% коров. Период от начала лечения до оплодотворения в среднем составил $76,0 \pm 9,7$ дней.

При замене в схеме лечения инъекций синэстрола и окситоцина на магэстрофан и утеротон, ПДЭ и АСД- Ф2 на катозал из 31 подвергнутых лечению коровы выздоровели 25, или 80,6%. Период от начала лечения до оплодотворения составил $68,5 \pm 4,4$ дней.

Таким образом, упрощение схемы лечения больных эндометритом коров, уменьшение количества фармакологических компонентов и лечебных процедур позволило практически получить тот же эффект. Правда, за счет высокой стоимости препарата катозал, затраты на лечение одной коровы во второй группе оказались выше в 2,04 раза (631 руб. против 309 руб.). Однако они достаточно полно компенсируются за счет дополнительно получаемой молочной продукции из-за снижения продолжительности бесплодия у каждой коровы на 7,5 дней. При среднегодовой продуктивности 6500 кг и потерях молока на каждый день бесплодия 0,3% (А.Г. Нежданов и др., 2008) это позволяет дополнительно получить 146 кг молока ($6500 \times 0,003 \times 7,5$) на сумму 3066 руб. (146×21 руб. – цена реализации). При себестоимости кг молока 14,8 рублей чистая прибыль составит 905 руб. ($3066 - 2161$ руб.), а при исключении дополнительных затрат на лечение в сумме 322 руб. она выразится в 583 руб.

Вместе с тем необходимо заключить, что результаты данных исследований не снимают задачу дальнейшего совершенствования протоколов лечения, изыскания оптимальных вариантов применения утеротонических и общестимулирующих средств, повышения общей эффективности лечения.

4.5 Эффективность комплексного лечения коров при послеродовом эндометрите с использованием аminosелетона, простагландина F_{2α} и оксилата

В опыте находилось 57 коров, больных острым гнойно – катаральным эндометритом, проявившемся в первые 15 дней после отела, 24 – больных подострым катарально – гнойным эндометритом, проявившимся через 16 – 25 дней после отела и 21 корова с хроническим течением патологического процесса (свыше 30 дней после отела). Животные первых двух групп по принципу аналогов были распределены на три подгруппы. Всем животным с острым эндометритом, начиная со второго дня лечения, ежедневно в течение 5 – 7 дней в полость матки вводили антимикробный препарат тетраметр-АФ или тилозинокар в дозе 150, 150, 100, 100, 75, 75, 50 мл, а с подострым эндометритом – в дозе 100, 100, 75, 75, 50 мл. Выбор антимикробного средства осуществлен на основании предварительного взятия от 6 коров маточного экссудата с определением этиологической структуры патологического процесса и чувствительности выделенной микрофлоры к антимикробным средствам. В 1-й и 2-й день лечения коровам парэнтерально вводили магэстрофан в дозе 2 мл и тривитамин в дозе 10 мл, а на 3-й, 4-й и 5-й дни лечения оксилат в дозе 15 мл.

Кроме того, коровам первой подгруппы, из каждой группы, начиная с первого дня лечения, подкожно инъецировали аminosелетон в дозе 30, 35, 40, 45 и 50 мл с интервалом 72 часа, второй – аminosелетон в тех же дозах, начиная с 5-го дня лечения, и третьей – подкожно ПДЭ в дозе 25 мл на 1-4-7, 10 и 13 дни.

От 6 больных коров до начала лечения и 10 коров после проведения курса лечения (по 5 животных из первой и третьей подгрупп) была получена венозная кровь для морфо – биохимических исследований.

Результаты выполненных исследований представлены в таблице 12, из которых следует, что при использовании аminosелетона в комплексном лечении больных острым эндометритом коров, начиная с 1-го дня лечения,

выздоровело за один курс 89,4% животных, что превзошло базовый вариант (ПДЭ) на 26,2%. Их оплодотворяемость составила 94,1% , что на 10,8% больше в сравнении с ПДЭ.

Таблица 12

Эффективность нового протокола лечения коров при
остром послеродовом эндометрите

Подгруппы животных	Число Животных	выздоровели		Оплодотворилось, %	Период от отела до оплодотворения, дни	Коэффициент оплодотворения
		число	%			
Первая	19	17	89,4	94,1	79,1 ± 6,8	1,88 ± 0,16
Вторая	19	14	73,7	78,6	88,5 ± 7,8	2,16 ± 0,16
Третья	19	12	63,2	83,3	92,1 ± 8,3	2,16 ± 0,14

Период от отела до плодотворного осеменения после комплексного лечения с применением аminosелитона с первого дня терапии составил 79,1 дня, что на 13 дней короче в сравнении с использованием ПДЭ, а коэффициент оплодотворения сократился с 2,16 до 1,88, или на 0,28.

Применение аminosелитона, начиная с третьего дня лечения, оказалось менее эффективным в сравнении с использованием его с первого дня. Терапевтическая эффективность была выше ПДЭ на 10,1%, но ниже аminosелитона, применяемого с первого дня лечения (первая подгруппа) на 15,7%, при увеличении продолжительности периода от отела до оплодотворения и коэффициента оплодотворения соответственно на 9,7 дней и 0,28.

Использование аminosелитона в комплексном лечении коров с подострым катарально-гнойным эндометритом повысило эффективность в сравнении с ПДЭ по клиническому выздоровлению с 71,4% до 100%, или на 28,6%, по оплодотворяемости с 80,0% до 90,0%, или на 10,0%, сокращению продолжительности бесплодия на 15,9 дней, коэффициента оплодотворения - на 0,48 (табл. 13).

Эффективность нового протокола лечения коров при
подостром послеродовом эндометрите

Подгруппы животных	Число животных	Выздоровели		Оплодотворилось, %	Период от отела до оплодотворения, дни	Коэффициент оплодотворения
		число	%			
Первая	10	10	100	90,0	86,6 ± 7,9	1,98 ± 0,20
Вторая	7	6	85,7	83,3	94,3 ± 8,2	2,21 ± 0,14
Третья	7	5	71,4	80,0	102,5 ± 9,2	2,46 ± 0,28

Морфо – биохимический анализ крови больных эндометритом коров,

подвергнутых комплексному лечению, показал (табл. 14), что при включении в схему лечения ПДЭ отмечается увеличение концентрации в крови общего белка на 7,6%, γ - глобулинов на 8,7% и снижение содержания альбуминов на 2,0%, β – глобулинов – на 8,4%, гемоглобина – на 4,3%.

Включение в протокол лечения аминоселетона способствовало увеличению концентрации в крови общего белка на 8,8%, альбуминов на 12,5% ($p < 0,05$) и снижению α – глобулинов на 11,9%, β – глобулинов – на 28,6% ($p < 0,001$), что свидетельствует о нормализации белковосинтезирующей и антитоксической функций печени. Одновременно увеличилась антиокислительная активность сыворотки крови при использовании ПДЭ на 25,4% и Аминоселетона – на 33,2% ($p < 0,05$, с $19,3 \pm 0,82$ % до $24,2 \pm 1,90$ и $25,7 \pm 1,81$ %), а показатель естественной гуморальной защиты – БАСК на 24,8 и 22,6% (с $58,8 \pm 1,05$ % до $73,4 \pm 2,60$ и $72,1 \pm 4,51$ %, $p < 0,05$).

Морфологические и биохимические показатели крови больных
эндометритом коров до и после лечения с использованием различных
тканевых биостимуляторов

Показатель	До лечения	После лечения	
		ПДЭ	Аминоселетон
Белок общий, г/л	71,3 ± 4,55	76,7 ± 4,52	77,6 ± 2,42
Альбумины, %	34,5 ± 0,65	33,8 ± 1,73	38,8 ± 1,10*
α – глобулины, %	9,65 ± 0,60	9,50 ± 0,70	8,50 ± 0,60
β – глобулины, %	23,8 ± 0,42	21,8 ± 0,54	17,0 ± 0,64***
γ - глобулины, %	32,1 ± 1,25	34,9 ± 1,70	35,7 ± 2,30
Гемоглобин, г/л	103,2 ± 3,15	98,8 ± 3,34	104,8 ± 2,50
АОА, %	19,3 ± 0,82	24,2 ± 1,90*	25,7 ± 1,81*
БАСК, %	58,8 ± 1,05	73,4 ± 2,60*	72,1 ± 4,51*
Лейкоциты 10 ⁹ /л	9,70 ± 0,40	9,40 ± 0,80	8,40 ± 0,21*
Нейтрофилы, %	34,0 ± 2,18	30,9 ± 6,53	29,3 ± 4,80
Эозинофилы, %	4,2 ± 0,41	4,6 ± 0,45	3,90 ± 0,72
Лимфоциты, %	58,8 ± 4,45	57,9 ± 4,37	52,8 ± 4,30
ФАЛ, %	66,3 ± 1,40	70,8 ± 4,11	76,3 ± 5,56
ФИ	6,00 ± 0,40	6,90 ± 0,47	8,80 ± 0,60*
ФЧ	9,00 ± 0,41	9,80 ± 0,44	11,5 ± 0,53*

Выраженные сдвиги установлены и в клеточном звене иммунитета. При использовании в протоколе лечения ПДЭ концентрация в крови лейкоцитов снизилась на 3,1%, относительное количество нейтрофилов – на 9,1% при одновременном увеличении их общей фагоцитарной активности на 6,8%, фагоцитарного индекса – на 15,0% и фагоцитарного числа – на 8,9%.

Введение в протокол лечения Аминоселетона сопровождалось снижением концентрации в крови лейкоцитов на 13,4% ($9,70 \pm 0,40$, до $8,40 \pm 0,21 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), их нейтрофильных форм на 13,8%, эозинофильных – на 8,2% и лимфоцитов – на 10,2%. Фагоцитарная активность лейкоцитов выросла с $66,3 \pm 1,40$ до $76,3 \pm 5,56$, или на 15,1% и превзошла показатели при применении ПДЭ ($70,8 \pm 4,11\%$) на 7,8%, фагоцитарный индекс вырос с $6,00 \pm 0,40$ до $8,80 \pm 0,60$, или на 46,7% ($p < 0,05$), фагоцитарное число с $9,00 \pm 0,41$ до $11,5 \pm 0,53$, или на 27,8% ($p < 0,05$). Различия по последним двум показателям между Аминоселетоном и ПДЭ в пользу первого составили 27,5% и 11,7%. Демонстративно эти различия просматриваются на рис. 17.

В итоге, полученные данные свидетельствуют, что использование протоколе лечения коров с послеродовым эндометритом тканевого биостимулятора из селезенки – Аминоселетона сопровождается более выраженными изменениями их метаболического статуса, чем ПДЭ, повышением показателей общей неспецифической резистентности организма и более выраженным снижением воспалительной реакции. Этим следует объяснить и более высокий клинический эффект от применения Аминоселетона при лечении больных эндометритом коров.

При суммировании показателей эффективности использования данного биостимулятора при лечении коров с острым и подострым течением воспалительного процесса в матке, в сравнении с таковыми при применении плаценты денатурированной эмульгированной, можно констатировать, что эффективность Аминоселетона превышает ПДЭ по клиническому выздоровлению на 27,7% , по оплодотворяемости выздоровевших животных на 10,2%, по снижению коэффициента оплодотворения на 0,33 и по сокращению продолжительности бесплодия на 13 дней (табл. 15). Из общего числа включенных в опыт животных восстановление плодовитости при применении Аминоселетона зарегистрировали у 25 коров (86,2%), а ПДЭ – у 14 (53,8).

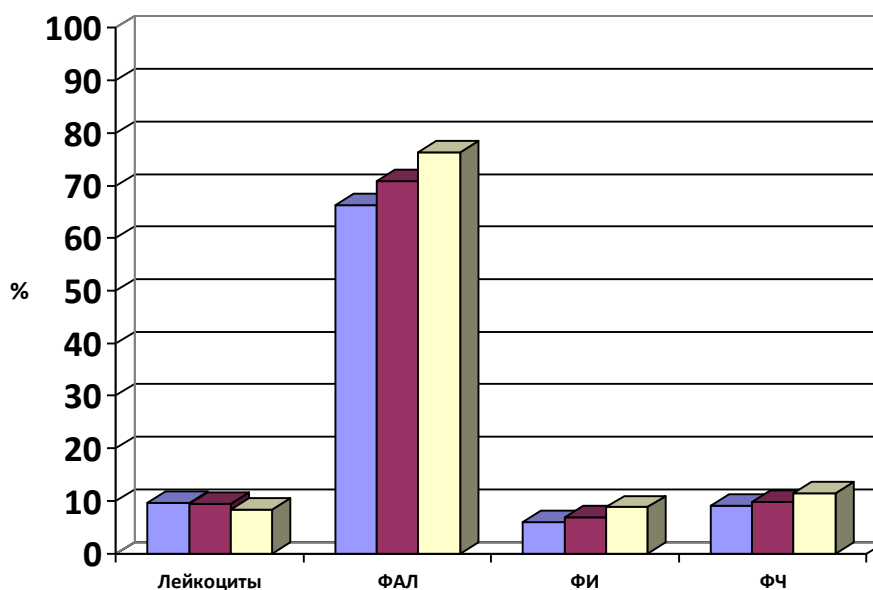
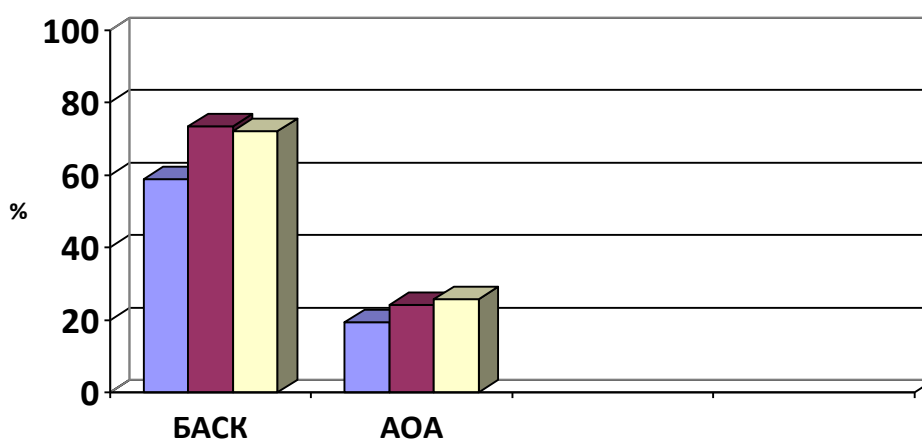
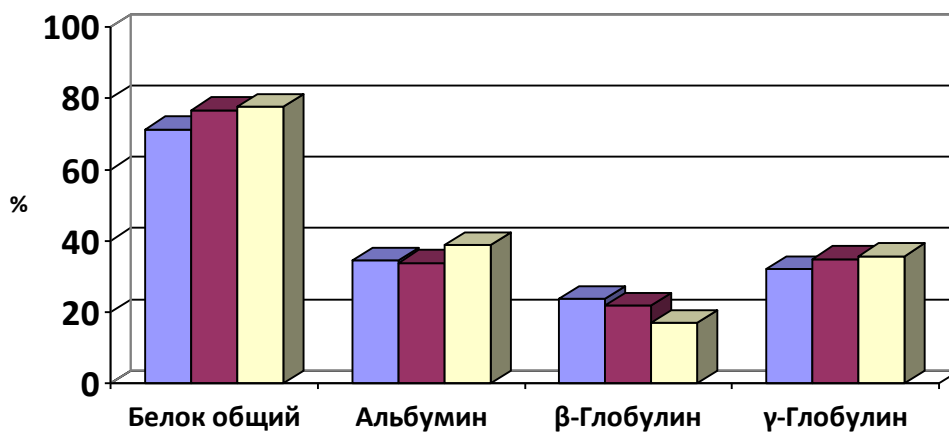


Рис.17 Изменения биохимических и морфологических показателей крови коров с использованием ПДЭ и Аминоксетона: ■ - до лечения, ■ - после лечения с ПДЭ, ■ - после лечения с аминоксетоном.

Таблица 15

Сводные данные по эффективности комплексного лечения коров
с использованием аминокселетона и ПДЭ

Группа	Число животных	Выздоровел		Оплодотворилось из числа выздоровевших, %	Период от отела до оплодотворения, дней	Коэффициент оплодотворения
		число	%			
Аминоселетон	29	27	93,1	92,6	81,8	1,91
ПДЭ	26	17	65,4	82,4	95,1	2,24

Высокая эффективность включения в протокол лечения магэстрофана, оксилата и аминокселетона была получена и при терапии коров, больных хроническим клинически выраженным гнойно-катаральным эндометритом. Из 21 включенной в опыт коровы выздоровление зарегистрировано в 100% случаев, плодотворно осеменено 18 животных, или 85,7%. Период от отела до оплодотворения составил $108,2 \pm 9,1$ дней, от начала лечения до оплодотворения – $72,4 \pm 6,6$ дней, коэффициент оплодотворения – $1,95 \pm 0,12$.

Таким образом, предложенный новый протокол комплексного лечения коров с послеродовым гнойно-катаральным или катарально-гнойным эндометритом с использованием препаратов миотропного действия (магэстрофан и оксилат), а также биостимулятора Аминоселетона, вводимого в нарастающих дозах (от 30 до 50 мл), обеспечивает высокую клиническую эффективность и сохранение воспроизводительной способности животных.

Определена также эффективность предложенного протокола лечения коров при остром послеродовом воспалении матки с тяжелой гнойно-фибринозной и гнойно-некротической формой течения патологического процесса. В опыт была включена 21 корова на 8-9 день после отела. Животные были разделены на две группы. Коровы первой группы (n=10)

подвергнуты лечению по той же схеме, что и при гнойно-катаральном эндометрите. Для коров второй группы (n=11) дополнительно в протокол лечения были введены средства детоксикационной терапии – смесь 20%-ной глюкозы (200 мл), 0,5%-ного новокаина (100 мл) и аскорбиновой кислоты (3 г), которую вводили в брюшную полость в области правой голодной ямки в 1 и 2 день лечения.

Установлено (табл. 16), что лечение коров с гнойно-фибринозной и гнойно-некротической формой метрита без применения средств детоксикационной терапии сопровождалось клиническим выздоровлением за один курс лечения у 60% животных при последующем оплодотворении 66,7% и коэффициенте оплодотворения 3,1.

Таблица 16

Эффективность лечения коров при тяжелой форме
патологического процесса в матке

Группа животных	Число животных	Выздоровело		Оплодотворилось, %	Период от отела до оплодотворения	Коэффициент оплодотворения
		число	%			
Первая	10	6	60,0	66,7	124,8±9,8	3,1±0,31
Вторая	11	8	72,7	75,0	102,7±10,3	2,9±0,28

Включение в схему лечения коров с тяжелой формой метрита детоксикационных средств обеспечило повышение терапевтической эффективности лечебных процедур до 72,7%, или на 12,7%, оплодотворяемость на 8,3% и снижение продолжительности бесплодия у каждого оплодотворенного животного на 22,1 дня.

Таким образом, введение в комплексную схему лечения коров с тяжелой формой поражения матки и синдромом общей эндогенной интоксикации детоксикационных средств становится очевидным и необходимым.

4.6. Экономическая эффективность комплексного лечения коров с использованием ПДЭ и аminosелетона

При расчете экономических потерь от переболевания коров послеродовым метритом исходили из того, что период от отела до последующего их оплодотворения увеличивается в среднем на 80 дней (М.Е. Benzaquen et al., 2007; С.С. Дегтярева, 2008; С.Г. Постовой, 2010).

Индекс потерь производства молока на каждый день бесплодия взят 0,3% от фактического среднегодового удоя по стаду (А.Г. Нежданов и др., 2008), а недополучение новорожденных телят – 0,003. Стоимость новорожденного теленка приравнена к 4 ц молока. Накопление дней бесплодия у высокопродуктивных коров исчислялось с 61 дня после отела (Н.И. Полянцев, 2015).

При среднегодовой продуктивности коров в ООО СП «Вязноватовка» 6500 кг, каждый день бесплодия ведет к недополучению 19,5 кг молока ($6500 \times 0,3\%$). При его закупочной цене 21 руб. в денежном исчислении это составляет 409,5 руб. ($19,5 \times 21$).

Недополучение 0,003 теленка при стоимости новорожденного 8400 руб. ($4000 \text{ кг молока} \times 21 \text{ руб.}$) составит ущерб, равный 25,2 руб. ($8400 \times 0,003$).

Общие потери на один день бесплодия от недополучения молока и телят выразятся в сумме 434,7 руб. ($409,5 + 25,2$). Этой сумме будет соответствовать и дополнительно получаемая продукция при сокращении каждого дня бесплодия.

При увеличении продолжительности бесплодия у каждой переболевшей метритом коровы в среднем на 80 дней общие потери от недополучения продукции составят 34776 руб. ($434,7 \times 80 \text{ дн.}$). При себестоимости 1 ц молока 1480 руб. (70,5% от цены реализации) и рентабельности его производства 20,9% потери чистой прибыли на каждую переболевшую корову составят 10259 руб.

Исходя из данных по эффективности комплексного лечения коров с послеродовым эндометритом (табл. 15) констатируем, что при использовании патогенетического средства ПДЭ выздоровление и оплодотворение было

зарегистрировано у 54% включенных в опыт животных при продолжительности бесплодия у каждого из них 35,1 дней. У каждого оставшегося неоплодотворенным животного (46%) за период наблюдения (5 мес. или 150 дней) накоплено по 90 дней бесплодия (150 дней – 60 дн.). В итоге во всей этой группе животных в расчете на 100 коров количество дней бесплодия составит 6030 дней ($54\% \times 35,1 \text{ дн} + 46\% \times 90 \text{ дн.}$), а на одно животное 60,3 дней.

Исходя из среднестатистических данных по увеличению продолжительности бесплодия у переболевших метритом коров на 80 дней, проведенное комплексное лечение с использованием ПДЭ позволило сократить этот срок на 19,7 дней (80 – 60,3). Это предотвращает потери продукции на каждую корову в сумме 8622,7 руб. ($434,7 \text{ руб} \times 19,7 \text{ дн.}$).

Затраты на производство прибавочной продукции составляют 6079 руб. ($8622,7 \text{ руб.} \times 70,5\%$ – стоимость производства молока).

Затраты на лечение каждой коровы составляют 869,5 руб. которые складываются из стоимости использованных лекарственных средств:

Тетраметр – $550 \text{ мл} \times 0,81 \text{ руб} = 445,5 \text{ руб.}$

Магэстрофан – $4 \text{ мл} \times 24,5 \text{ руб} = 98 \text{ руб.}$

Оксилат – $45 \text{ мл} \times 4,2 \text{ руб} = 189 \text{ руб.}$

Тетравит – $20 \text{ мл} \times 1,1 \text{ руб} = 22 \text{ руб.}$

ПДЭ – $100 \text{ мл} \times 1,15 \text{ руб} = 115 \text{ руб.}$

Расчет экономической эффективности проводимых лечебных мероприятий проведен по формуле: $\mathcal{E} = P_H - D_3 - C_o + Z_o$, где P_H – предупрежденные потери продукции в руб., D_3 – дополнительные затраты на производство прибавочной продукции, C_o – стоимость лечебных препаратов, Z_o – снижение экономических затрат на осеменение животных.

При стоимости одного осеменения коровы 248 руб. уменьшение индекса оплодотворения с 3,2 до 2,4 или на 0,96 уменьшает затраты на осеменение каждой коровы на 238 руб. ($248 \text{ руб.} \times 0,96$).

В итоге предотвращенный экономический ущерб составляет 7995,2 руб. ($8622,7 \text{ руб.} + 238 - 869,5 \text{ руб.}$), а чистая прибыль – 1912,2 руб. ($8622,7 \text{ руб.} - 6079 \text{ руб.} - 869,5 \text{ руб.} + 238 \text{ руб.}$).

Окупаемость на 1 рубль затрат по предотвращенному ущербу составляет 9,2 рубля, а по получаемой чистой прибыли 2,2 рубля.

Применение в комплексной терапии нового патогенетического средства Аминоселетона обеспечило выздоровление и оплодотворение 86 % животных при продолжительности бесплодия 21,8 дней (табл. 15). У каждого неоплодотворенного животного (14%) накоплено 90 дней бесплодия. В итоге во всей этой группе в расчете на 100 коров количество дней бесплодия составляет 3135 ($86\% \times 21,8 \text{ дн} + 14\% \times 90 \text{ дн}$), а на одно животное – 31,4 дней, что ниже среднестатистических на 48,6 ($80 - 31,4$). Такое сокращение продолжительности бесплодия предотвращает потери продукции на каждую корову в сумме 21126 руб. ($434,7 \text{ руб.} \times 48,6 \text{ дней}$). Дополнительные расходы на производство этой продукции составят 14894 руб.

При снижении коэффициента оплодотворения с 3,2 до 1,9 или на 1,3 уменьшает затраты на осеменение каждой головы на 322 руб. ($248 \text{ руб.} \times 1,3$).

Замена в протоколе лечения ПДЭ на Аминоселетон при стоимости расходуемых его 200 мл в 60 рублей выражается в общей стоимости комплексного лечения одной коровы 814,5 рублей.

Используя выше приведенную формулу расчета экономической эффективности лечения больных метритом коров, можно констатировать, что предотвращенный ущерб составляет 20633,5 руб. ($21126 \text{ руб.} + 322 \text{ руб.} - 814,5 \text{ руб.}$), а чистая прибыль – 5739,5 руб. ($21126 \text{ руб.} - 14894 \text{ руб.} - 814,5 \text{ руб.} + 322 \text{ руб.}$).

Таким образом, включение в протокол комплексного лечения нового патогенетического средства и препаратов миотропного действия магэстрофана и оксилата обеспечивает окупаемость каждого затраченного рубля на лечение по предотвращаемому ущербу в 25,3 руб. и по получаемой чистой прибыли 7 руб.

Дополнительные введения в протокол лечения коров с тяжелыми формами воспалительного процесса в половых органах (гнойно-фибринозный и гнойно-некротический метрит) детоксикационных средств, только за счет сокращения продолжительности бесплодия у каждого оплодотворенного животного (с $124,8 \pm 9,8$ дней до $102,7 \pm 10,3$ дней) представляет возможность получить от каждой коровы дополнительной продукции на сумму 9563,4 руб. и чистой прибыли в сумме 2821,2 руб. При увеличении стоимости лечения на 392 руб. (глюкоза 20%-ная 400 мл=116 руб., новокаин 0,5%-ный 200 мл=96 руб., аскорбиновая кислота 6,0 г =180 руб.) окупаемость дополнительных затрат на один рубль по предотвращаемому ущербу составляет 24,4 руб. (5963,4 руб.: 392 руб.) и по получению чистой прибыли – 7,2 руб. (2821 руб.:392 руб.).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эндогенная интоксикация и функциональная недостаточность антиокислительной и иммунной защиты являются одним из ведущих патогенетических факторов развития послеродовой дисфункции половых органов и воспалительного процесса в матке высокопродуктивных молочных коров. У таких животных концентрация СМП в крови превысила показатели здоровых коров на 22,6% ($p<0,05$), МДА - на 48,2% ($p<0,05$), ИЭИ – на 27,9%, при снижении БАСК на 22,0% ($p<0,001$), АОА – на 21,0%, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов – 13,0%.

2. Биогенный стимулятор Аминоселетон, парэнтерально введенный коровам, больным гнойно-катаральным эндометритом, оптимизирует белковый и клеточный гомеостаз крови, функциональную активность нейтрофильных лейкоцитов, нормализует показатели клеточной и гуморальной резистентности, функциональную деятельность детоксикационных систем организма, вызывает спад воспалительной реакции в матке. Об этом свидетельствует снижение в крови общего количества лейкоцитов - на 9,7%, нейтрофилов – на 15,8%, эозинофилов – на 29,8%, моноцитов – на 38,5%, при повышении относительного количества лимфоцитов на 15,8% и возрастании фагоцитарной активности гранулоцитов на 12,7%. БАСК на 33,6%, АОА – на 38,9%, содержания общего белка на 8,2% за счет увеличения фракции альбуминов.

3. Существенную роль в патогенезе воспалительных заболеваний матки у коров играет нарушение механизмов возбуждения и сокращения гладкомышечных структур миометрия, сопровождаемое угнетением сократительной деятельности матки. Индекс ее контракции, в зависимости от сроков регистрации сокращений после отела, колеблется от $15,6\pm 1,24$ – $21,8\pm 1,68$ ед. до $32,0\pm 3,01$ – $34,8\pm 0,53$ ед.

4. Парэнтеральное введение больным послеродовым эндометритом коровам окситоцина с синэстролом восстанавливает возбудимость

глакомышечных структур миометрия, повышает сократительную активность матки в 3,6 – 3,4 раза на период до 3 – 6 часов и утеротона – в 2,5-3,8 раза на 6 – 12 часов. Для достижения высокого клинического эффекта повторное их назначение в комплексной терапии должно регламентироваться этими сроками. Ответная реакция матки больных эндометритом коров на инъекцию препарата простагландина магэстрофан или оксилата носит пролонгированный характер. Ее сократительная активность к 12 часам возрастает соответственно в 12,5-11,5 и 8,2-5,6 раз, а через 24 часа превосходит первоначальный уровень в 4,3-3,85 и 5,7-5,6 раз. Повторное их назначение должно осуществляться не ранее 24-36 часов.

5. Комплексное лечение больных острым гнойно-катаральным эндометритом коров по стандартному протоколу с использованием антибактериальных препаратов, средств симптоматической терапии синэстрола и окситоцина, патогенетической – ПДЭ, АСД, тетравита обеспечило клиническое выздоровление и оплодотворение 82,3% животных. При упрощении схемы лечения путем замены комплекса патогенных средств на катозал и миотропных синэстрола и окситоцина на утеротон выздоровление составило 80,6%.

6. Использование в протоколе лечения патогенетического средства Аминоселетона и симптоматических средств магэстрофана и оксилата при остром и подостром послеродовом эндометрите обеспечило выздоровление и оплодотворение 94,1-90,0% коров, при хроническом – 85,7%. Эффективность Аминоселетона в сравнении с ПДЭ оказалась выше по клиническому выздоровлению и оплодотворяемости – на 10,8-10,0%, при снижении продолжительности бесплодия у каждого животного на 13-15,5 дней, коэффициента оплодотворения – на 0,28-0,48.

7. Включение в комплексный протокол лечения коров с послеродовым гнойно-фибринозным и гнойно-некротическим воспалением матки детоксикационных средств (раствор глюкозы, новокаина, аскорбиновой кислоты) повысило клиническое выздоровление животных на 12,7% и снизило продолжительности бесплодия на 22,1 дня.

8. Экономическая эффективность комплексного лечения коров при гнойно-катаральном эндометрите с включением в схему лечения магэстрофана, оксилата и ПДЭ по предотвращенному ущербу и получении чистой прибыли на 1 рубль затрат составила соответственно 9,2 и 2,2 рубля, а при замене ПДЭ на Аминоселетон – 25,3 и 7 рублей. При дополнительном введении в схему лечения коров с тяжелой формой воспалительного процесса в матке детоксикационных средств окупаемость на 1 рубль дополнительных затрат составила соответственно 24,4 рубля и 7,2 рубля.

6. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. В комплексной терапии коров с послеродовым гнойно-катаральным эндометритом использовать:

- в качестве патогенетического средства биогенный стимулятор Аминоселетон, который следует вводить с первого дня лечения в нарастающих дозах 30, 35, 40, 45, 50 мл с интервалом 48-72 час;

- в качестве симптоматического утеротонического средства препараты простагландина (2 инъекции) или комплексный препарат оксилат (3-4 инъекции) в рекомендуемых дозах с интервалом 24-36 часов.

- при использовании в протоколе лечения окситоцина или утеротона повторные их инъекции осуществлять с интервалом не менее 6-12 часов соответственно.

2. В протокол комплексного лечения коров с тяжелыми формами воспалительного процесса в матке (гнойное, гнойно-фибринозное, гнойно-некротическое) дополнительно вводить средства детоксикационной терапии путем внутривенных их инфузий в течение первых 2-3 дней лечения.

3. Результаты исследований использовать в учебном процессе студентов по акушерству и гинекологии, на курсах повышения квалификации практических ветеринарных врачей, при проведении научно-исследовательских работ в НИУ и ВУЗах.

7. Перспективы дальнейшей разработки темы исследований

В ходе последующих работ по исследуемой теме следует расширить скрининг препаратов иммунокорректирующего действия, лекарственных средств инфузионной детоксикационной терапии, изучить эффективность включения в комплекс лечебных мероприятий десенсибилизирующих сре

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Абрамов, В.Е. Показатели качества субстанции АСД-2ф / В.Е. Абрамов, Т.И. Кучелёва, В.П. Сироткина и др. // Ветеринария. – 2010. - №2. – С. 42-44.
2. Авдеенко, В.С. Перинатальная патология крупного рогатого скота // Автореф. дисс... д. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Авдеенко Владимир Семенович – Воронеж, 1993. – 42 с.
3. Авдеенко, В.С. Применение препарата «Эндометраг-Т» при послеродовых эндометритах у коров / В.С. Авдеенко, А.М.Семиволос, С.Н. Ляшенко // Актуальные проблемы ветеринарной патологии сельскохозяйственных животных и птиц. – Саратов, - 2008. – С. 103-106.
4. Авдеенко, В.С. Терапия эндометрита у коров после отела антибактериальными препаратами без применения антибиотиков / В.С. Авдеенко, А.С. Рыхлов, Н.Ю. Ляшенко // Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 45-летию ВНИВИПФиТ – Воронеж, Истоки, 2015. – С.19-22.
5. Акатов, В.А. Лечение эндометритов у коров / В.А. Акатов, В.Д. Мисайлов // Ветеринария. – 1972. - №3. – С. 90-93.
6. Алёхин, Ю.Н. Значение энергетического питания в обеспечении репродуктивной функции коров. / Ю.Н. Алёхин // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 28-32.
7. Андреева, А.В. Эффективность препаратов прополиса при эндометрите коров. / А.В. Андреева // Ветеринария. – 2003. - № 6. – С. 30-33.

8. Антипов, В.А. Фармакотерапия эндометритов у коров / В.А. Антипов, А.И. Турченко, Е.В. Громыко, М.В. Назаров – Краснодар: Кубанский ГАУ, 2011. – 227 с.
9. Акназаров, Б.К. Гуморальные факторы местной защиты матки у коров. / Б.К. Акназаров // Ветеринария. – 1988. - №8. – С. 41-43.
10. Акназаров, Б.К. Применение этонополициллина при лечении коров, больных эндометритом // Автореф. дис... к. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Акназаров Бекболсун Камчыбекович – Воронеж, 1989. – 16 с.
11. Ахмадов, В.Т. Применение антитоксической терапии при послеродовых осложнениях у коров // Автореф. дис. ... к. вет. наук: 16.00.07 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Ахматов Вахид Тапаевич – Саратов, 2009. – 21 с.
12. Багманов, М.А. Роль микробного фактора в этиологии гинекологических болезней коров, их профилактика и терапия. // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.03 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология и иммунология / Багманов Минереис Алпуллович – Казань, 1998. – 44с.
13. Багманов, М.А. Акушерско-гинекологическая патология коров (диагностика, комплексная терапия и профилактика). – Ульяновск, ГСХА, 2005. – 207 с.
14. Багманов, М.А. Микрофлора матки коров после патологических родов / М.А. Багманов, Р.Н. Сафиуллов // Российский ветеринарный журнал. – 2007. – Май. – С.12.
15. Багманов, М.А. Эффективность препарата «ЭПЛ» при остром послеродовом эндометрите коров. / М.А. Багманов // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Г.А. Черемисинова. – Воронеж, 2012. – С. 72-77.

16. Багманов, М.А. Терапия и профилактика патологии органов размножения и молочной железы у коров / М.А. Багманов, Н.Ю. Терентьева, Р.Н. Сафиулов – Казань. 2012. – 187 с.
17. Батраков, А.Я. Лечение коров при субинволюции матки и эндометритах./ А.Я. Батраков // Ветеринария. – 1973. -№11. – С.74-75.
18. Безбородов, Н.В. Учебно-методические рекомендации «Приемы повышения оплодотворяемости в молочном скотоводстве». / Н.В. Безбородов, М.Ю. Пальчиков, А.В. Никулин – Белгород, - 2004. – 37 с.
19. Белобороденко, Т.А. Природно-климатические факторы репродуктивных расстройств у крупного рогатого скота и их профилактика. // Автореф. дис... д. вет. наук: 06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Белобороденко Татьяна Анатольевна – Краснодар, 2013. – 43 с.
20. Беляев, В.И. Биологическая активность препаратов из плаценты / В.И. Беляев, А.Г. Нежданов, К.А. Лободин и др. // Ветеринария. – 2002. - №5. – С. 33-36.
21. Бернатонис, А.А. Лечение при задержании последа и эндометрите у коров. / А.А. Бернатонис, И.А. Шештанаускас, В.А. Малакаускас, П.Ю. Шакис // Ветеринария. – 1975. -№10. – С. 74-76.
22. Близнецова, Г.Н. Состояние пероксидного окисления и системы антиоксидантной защиты у коров при патологическом течении послеродового периода и бесплодии. / Г.Н. Близнецова, М.И. Рецкий, А.Г. Нежданов, И.Ю. Венцова, В.А. Сафонов // Современные проблемы диагностики, лечения, профилактики инфекционных болезней животных и птиц. – Сб. науч. тр. ведущ. ученых России, СНГ и др. стран. – вып. 2. – Екатеринбург, 2008. – С.38-48.
23. Близнецова, Г.Н. Оксидативный стресс и система оксида азота при постнатальной адаптации и развитии заболеваний у сельскохозяйственных животных. // Автореф. дис... д. биол. наук: 03.01.04 – биохимия / Близнецова Галина Николаевна – Воронеж, 2010. – 46 с.

24. Бузлама, В.С. Активные формы кислорода, антиоксиданты, адаптогены. / В.С. Бузлама // Свободные радикалы, антиоксиданты и здоровье животных. – Матер. Междунар. науч.-пр. конференции. – Воронеж, 2004. – С. 183-186.
25. Бутаева, Т.М. Экспериментально-клинические данные о действии нейротропных и эстрогенных препаратов на сократительную деятельность матки у коров. Автореф. дис... к. вет. наук. – Л., 1958. – 14 с.
26. Варганов, А.И. Лечение коров, больных эндометритом. / А.И. Варганов // Ветеринария. – 1982. - №10. – С. 38-40.
27. Виолин, Б.В. Химиотерапия при бактериальных и паразитарных болезнях/ Б.В. Виолин, В.Е. Абрамов, В.Ф. Ковалёв // Ветеринария. – 2001. - №1. – С.42-46
28. Войтенко, Л.Г. Система комплексной фармакотерапии послеродового эндометрита у коров. // Автореф. дис... д. вет. наук: 06.02.06. - ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных, 06.02.03. - ветеринарная фармакология с токсикологией / Войтенко Любовь Геннадьевна – Краснодар, 2012. – 40с.
29. Волосков, П.А. Принципы и методы терапии в ветеринарной гинекологии. / П.А. Волосков // Ветеринария. – 1950. - №12. – С. 34-39.
30. Волосков, П.А. Основы борьбы с бесплодием крупного рогатого скота. – М.: Сельхозгиз, 1960. – 208 с.
31. Воскобойников, В.М. Из практики акушерства, гинекологии и искусственного осеменения. / В.М. Воскобойников, П.В. Шалыгин // Ветеринария. – 1979. - №2. – С. 51.
32. Воскобойник, В.Ф. Эффективный метод лечения коров с послеродовым эндометритом. / В.Ф. Воскобойник, Г.Г. Козлов // Ветеринария. – 1991. - №5. – С. 45-46.
33. Востроилова, Г.А. Экспериментальная и клиническая фармакология препаратов плаценты, получаемых методом криофракционирования. // Автореф. дис... д. биол. наук: 16.00.04 –

ветеринарная фармакология с токсикологией, 03.00.04 – биохимия / Востроилова Галина Анатольевна – Воронеж, 2007. – 43 с.

34. Гавриленко, Н.Н. Симптоматическая форма бесплодия у молочных коров в условиях Дальнего Востока. / Н.Н. Гавриленко // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С.116-121.

35. Гавриш, В.Г. Клинико-лабораторная диагностика и рациональные методы терапии субклинического эндометрита у коров. // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Гавриш Владимир Георгиевич – Воронеж, 1997. – 40с.

36. Газин, И.К. Критерии интоксикации в оценке тяжести эндотоксикоза, эффективности озонотерапии и традиционного лечения у больных сахарным диабетом, осложненным гнойно-некротическими поражениями конечностей. / И.К. Газин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. - №6 – С. 21-23.

37. Головырских, В.А. Эффективность сорбентов и антиоксидантов для профилактики перинатальной патологии крупного рогатого скота в условиях Свердловской области. // Автореф. дис... к. вет. наук: 16.00.07 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Головырских Владимир Андреевич – Воронеж. – 2002. – 22 с.

38. Гриневич, Ю.А. Современные представления о взаимодействии эндокринной и иммунной систем организма. / Ю.А. Гриневич // Физиологический журнал. – 1981. – вып. 27. - №2. – С 228-236.

39. Дашукаева, К.Г. Эндокринные аспекты фетоплацентарной недостаточности у коров в связи с гипофункцией половых желез и её профилактика // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Дашукаева Каринэ Геннадиевна – Ставрополь, 1997. – 39 с.

40. Дегтярёва, С.С. Острый послеродовой эндометрит бактериально-микозной этиологии у коров и его фармакотерапия. // Автореф. дис... к. вет.

наук: 16.00.07 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Дегтярёва Светлана Сергеевна – Краснодар, 2008. – 27с.

41. Дегтярёв, В.П. Этиопатогенез и коррекция послеродовых и неонатальных патологий в молочном скотоводстве. / В.П. Дегтярёв, К.В. Леонов– Тверь «АгросферА». – 2010. – 125с.

42. Денисов, А.И. Лечение субинволюции матки и эндометритов у коров. / А.И. Денисов, Е.М. Авдеев // Ветеринария. – 1971. - №10. – С. 108-109.

43. Джакупов, И.Т. Ветеринарно-технологические основы повышения репродуктивной функции молочного скота в условиях Северного Казахстана // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Джакупов Исатай Тусупович – Астана, 2009. – 42 с.

44. Джамалутдинов, Ш.А. Микрофлора выделений из матки коров при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите. / Ш.А. Джамалутдинов, М.Г. Халипаев // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных. - Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. А.А. Авророва. – Воронеж. – 2006. – С. 878-882.

45. Долгушин, И.И. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, Савочкина А.Ю. – М.: Издательство РАМН, 2009. – 208с.

46. Дульбинский, Е.Я. Применение препаратов типа Мастисан А, Б, Е в ветеринарной гинекологии. / Е.Я. Дульбинский, Я.А. Лигерс, А.Г. Скопец В кн.: Ветеринарная фармация для промышленного животноводства. Матер. докл. Всесоюз. конф. – Рига, 1979. – С.104-106.

47. Енгашев, С.В. Айсидивит для профилактики послеродовой патологии крупного рогатого скота. / С.В. Енгашев, Э.Х. Даугалиева, М.Д. Новак и др. // Ветеринария. – 2010. - №5. – С.18-22.

48. Епанчинцева, О.С. Способ комплексной терапии коров с острым послеродовым эндометритом. / О.С. Епанчинцева, Е.И. Грибкова //

Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С.149-153.

49. Епанчинцева, О.С. Симптоматическое бесплодие у коров в послеродовом периоде: диагностика, лечение и профилактика. // Автореф. дис... д. вет. наук: 06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Епанчинцева Ольга Степановна – Краснодар, 2013.- 39с.

50. Ерёмин, С.П. Функциональная морфология яичников у коров в онтогенезе, процессе развития послеродовой патологии, её диагностика, профилактика и терапия. // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных, 16.00.02 – патология, онкология и морфология животных / Ерёмин Сергей Петрович – С-Петербург, 2004. – 33с.

51. Ерёмин, С.П. Развитие акушерско-гинекологических заболеваний при нарушении обменных процессов в организме коров. / С.П. Ерёмин, Т.С. Безрукова, И.В. Яшин // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2014. - №3. – С. 61-64.

52. Ерин, Д.А. Применение динопена для терапии и профилактики острого послеродового эндометрита у коров. // Автореф. дис... к. вет. наук: 06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Ерин Денис Александрович – Воронеж, 2011. – 19с.

53. Ерин, Д.А. Распространение острого послеродового эндометрита у коров связь с молочной продуктивностью. / Д.А. Ерин, В.И. Зимников // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Г.А. Черемисинова. – Воронеж, 2012. – С. 199 - 201.

54. Завірюха, В.І. Корекція трофічних процесів при патології органів розмноження і розробці методів підвищення ефективності

трансплантації ембріонів у корів. // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 / Завірюха Володимир Іванович – Львів, 1995. – 40с.

55. Заянчковский, И.Ф. Задержание последа и послеродовые заболевания у коров. М.: Колос, 1964. – 384с.

56. Зверева, Г.В. Аутогемотерапия при задержании последа и эндометритах коров. / Г.В. Зверева // Труды Троицкого ветинститута и военно-ветеринарной лаборатории. – Троицк. – 1943. – вып. IV. – С. 156-158.

57. Зверева, Г.В. Основные принципы терапии гинекологических заболеваний у коров. / Г.В. Зверева // Тез. докл. науч.-метод. семинара: Гинекологические заболевания и яловость с.-х. животных Рига, 1974., С. 105-108.

58. Зверева, Г.В. Теория и практика воспроизводства крупного рогатого скота в условиях интенсивного животноводства. / Г.В. Зверева. В кн.: Воспроизводство и профилактика бесплодия с.-х. животных. Науч. тр. ВАСХНИЛ. – М.: Колос, 1976. – С. 22-76.

59. Зюбин, И.Н. Микрофлора гениталий коров / И.Н. Зюбин, М.Ф. Зюбина // Ветеринария. – 1982. - №9. – С 50-52.

60. Зюбин, И.Н. Патогенетические аспекты, терапия и профилактика метритов у коров и тёлочек. / И.Н. Зюбин, П.Н. Смирнов– Новосибирск, 2001. - 190с.

61. Ивашкевич, О.П. Ранняя диагностика беременности, профилактика и лечение при бесплодии у коров // Автореф. дис...д. вет. наук: 16.00.07 –ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Ивашкевич Олег Петрович – Витебск, 2009. – 42с.

62. Ивашкевич, О.П. Профилактика и лечение эндометритов у коров и свиноматок препаратами на основе диоксида / О.П. Ивашкевич, А.Г. Ботяновский, А.В. Лиленко, П.В. Лемешевский, Д.В. Курочкин // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Г.А. Черемисинова. – Воронеж, 2012. – С. 205 - 215.

63. Ильинский, Е.В. Борьба с яловостью крупного рогатого скота. / Е.В. Ильинский // Сельское хозяйство Северного Кавказа. – Ростов-на-Дону. – 1960. – 68с.
64. Ильинский, Е.В. Изучение микрофлоры матки у коров при эндометритах и её чувствительность к антибиотикам в условиях Кубани. / Е.В. Ильинский– Матер Межвуз. научно-метод. конф. По акушерству, гинекологии, искусственному осеменению и патологии молочной железы с.-х. животных. – Ереван. - 1974. – С.85-86.
65. Ильинский, Е.В. Физиология размножения и предупреждение бесплодия крупного рогатого скота. / Е.В. Ильинский – Краснодар, Краснодар. кн. изд-во, 1972. – 223с.
66. Коба, И.С. Комплексная фармакотерапия острого послеродового эндометрита бактериально-микозной этиологии у коров. // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07- ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных, 16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией / Коба Игорь Сергеевич – Краснодар. – 2009. – 48 с.
67. Коба, И.С. Послеродовой эндометрит у коров и оценка схем лечения. / Коба И.С., Турченко А.Н. // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С.215-216.
68. Ковальчук, А.А., Диагностика, лечение и профилактика метритов у коров: Лекция. / А.А. Ковальчук, А.Г. Нежданов– Воронеж, ВСХИ, 1990. – 32с.
69. Козлов, В.А. Сравнительный анализ действия различных стероидных гормонов на отдельные этапы генеза антителообразующих клеток. / В.А. Козлов, И.Г. Цырлова В кн.: Физиология иммунного гомеостаза (тезисы II Всесоюз. симпозиума). – Ростов-на-Дону. – 1977. – с. 18-19.
70. Колчина, А.Ф. Фетоплацентарная недостаточность и токсикозы беременных коров в техногенно-загрязненных регионах Урала и методы их

профилактики. // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Колчина Анна Фадеевна – Воронеж, 2000. – 40с.

71. Кондрахин, И.И. Алиментарные и эндокринные болезни животных. / И.И. Кондрахин – М.: Агропромиздат, 1989. – 252с.

72. Конопельцев, И.Г. Озонированный рыбий жир при эндометрите коров. / И.Г. Конопельцев, А.В. Филатов, И.Г. Щелков, И.Н. Гамулинская // Ветеринария. – 2001. - №2. – С.35-37.

73. Конопельцев, И.Г. Озонотерапия при одновременном заболевании коров эндометритом и цервицитом. / И.Г. Конопельцев, А.В. Филатов, Н.В. Плетнёв // Ветеринария. – 2003. - №1. – С.35-37.

74. Конопельцев, И.Г. Озонотерапия и озонпрофилактика воспалительных заболеваний и функциональных расстройств матки у коров. // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Конопельцев Игорь Геннадьевич – Воронеж, 2004. – 40с.

75. Коренник, И.В. Основные аспекты лечения коров при эндометритах. / И.В. Коренник, В.А. Титов // Ветеринария. – 1996. - №1. – С. 31-35.

76. Кремлёв, Е.П. Патология беременности, обусловленная факультативно патогенными бактериями и грибами, и её роль в бесплодии коров. Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Кремлёв Евгений Павлович – Львов. – 1981. – 28с.

77. Кратов, Л.Н. Применение препарата «Дюфалайт» для эффективного лечения послеродовых заболеваний у высокопродуктивных коров. / Л.Н. Кратов // Ученые Записки УО Витебская гос. академия вет. медицины. – 2011. – т.47, вып. 2, ч.2. – С.73-75.

78. Кугелева, Т.И. Эффективность айсидивита при эндометритах и маститах коров. / Т.И. Кугелева, С.С. Абакин, Е.А. Киц, Д.А. Пономаренко, А.Н. Мальцев // Ветеринария. – 2009. – №1. – С. 38-39.

79. Кугелева, Т.И. Фармако-токсикологические свойства и эффективность препарата АйСиДивит для профилактики послеродовых

осложнений у коров // Автореф. дис... к. вет. наук: 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией / Кугелева Татьяна Игоревна – М., 2011. – 27 с.

80. Кузьмич, Р.Г. Послеродовые эндометриты у коров. // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Кузьмич Ростислав Григорьевич – Витебск, 2000. – 38с.

81. Кузьмич, Р.Г. Сохранение репродуктивной функции коров в условиях промышленных технологий получения молока. / Р.Г. Кузьмич, Д.С. Ятусевич // Ученые Записки УО Витебская гос. академия вет. медицины. – 2011. – т.47., вып. 2, ч.2. – С.78-80.

82. Кушнир, И.Ю. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита организма у высокопродуктивных молочных коров в предродовой и послеродовой периоды. // Автореф. дис... к. биол. наук: 03.00.04 – биохимия, 16.00.07 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Кушнир Инна Юрьевна – Воронеж, 2002. – 26с.

83. Левченко, В.И. Кетоз высокопродуктивных коров. / В.И. Левченко // Вісник БДАУ. – Вип. II. – Біла Церква, 2000. – С.69-73.

84. Леонов, К.В. Роль микрофлоры в развитии острых патологий репродукции на крупных молочных фермах. / К.В. Леонов // Проблемы, задачи и пути научного обеспечения приоритетного национального проекта «Развитие АПК». – Матер. Всеросс. науч.-пр. конф. – Новочеркасск. – 2008. – С. 94-95.

85. Лободин, К.А. Плацента активное начало – препарат для коррекции воспроизводительной функции коров. / К.А. Лободин // Ветеринария. – 2006. - №7. – С.38-42.

86. Лободин, К.А. Репродуктивное здоровье высокопродуктивных молочных коров красно-пестрой породы и биотехнологические методы его коррекции. // Автореф. дис... д. вет. наук: 06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Лободин Константин Алексеевич – С.-Петербург, 2010. - 40с.

87. Лободин, К.А. Фундаментальные и прикладные аспекты контроля за воспроизводительной функцией молочных коров в сухостойный и послеродовой периоды. / К.А. Лободин, А.Г. Нежданов // Вопросы нормативно правового регулирования в ветеринарии. – 2014. - №3. – С. 97-103.

88. Логвинов, Д.Д. Лечение послеродовых эндометритов у коров. / Д.Д. Логвинов, В.С. Гонтаренко // Ветеринария. – 1971. - №1. – С. 92-94.

89. Логвинов, Д.Д. Беременность и роды у коров. / Д.Д. Логвинов – Киев: Урожай, 1975.

90. Любецкий, В.Й. Післяродовий ендометрит у коров (клініко-експериментальні дані) // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07, 16.00.03 / Любецкий Віталій Йосипович. – Київ, 1998. – 36с.

91. Ляшенко, С.Н. Клиническая фармакология и терапевтическая эффективность антибактериальных препаратов при послеродовых эндометритах у коров // Автореф. дис. ...канд. вет. наук: 06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Ляшенко Сергей Николаевич – Саратов, 2010. – 24с.

92. Малакаускас, В.А. Микрофлора матки коров в послеродовом периоде при нормальном и патологическом его течении. / В.А. Малакаускас // Труды Литовской НИИВ. – 1979. –т.7. – С.83-95.

93. Мартынов, В.Г. Новокаиновая терапия эндометритов у коров и коз. / В.Г. Мартынов // Матер. межвуз. науч.-метод. конф. по акушерству, гинекологии, искусственному осеменению и патологии молочной железы с.-х. животных. – Ереван. – 1971. – С. 179-180.

94. Масьянов, Ю.Н. Иммунный статус крупного рогатого скота и свиней при наиболее распространенных болезнях и его коррекция. // Автореф. дис... д. вет. наук: 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология, 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных / Масьянов Юрий Николаевич – Воронеж, 2009. – 43с.

95. Маянский, А.Н. Реактивность нейтрофила. / А.Н. Маянский, А.Н. Галиуллин– Казань, 1984. – 160 с.
96. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге./ А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский – Новосибирск, 1989. - 343с.
97. Медведев, Г.Ф. Влияние заболеваний метритного комплекса на частоту синдрома «Повторение половой охоты» у коров. / Г.Ф. Медведев, Н.И. Гавриченко // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Г.А. Черемисинова. – Воронеж, 2012. – С. 332 - 338.
98. Медведев, Г.Ф. Частота проявления, лечение и профилактика болезней метритного комплекса. / Г.Ф. Медведев, Н.И. Гавриченко, И.А. Долин, О.Т. Экхорумовен // Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 75-летию со дня рожд. проф. Г.Ф. Медведева. – Горки БСХА, 2013. – С. 465 - 473.
99. Медведев, Г.Ф. Терапевтические средства, способы лечения и профилактики заболеваний метритного комплекса и повышение репродуктивной способности коров. / Г.Ф. Медведев, Н.И. Гавриченко, В.С. Бегунов, О.Н. Кухтина, И.А. Долин // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. - №3. – С. 111-116.
100. Мисайлов, В.Д. Меры борьбы с бесплодием и яловостью коров. /В.Д. Мисайлов - Улан- Удэ: Бурятское кн. изд., 1976. – 77с.
101. Мисайлов, В.Д. Роль половых стероидов и окситоцина в регуляции сократительной функции матки и разработка способов терапии и профилактики некоторых акушерских болезней у коров и свиней. // Дисс. в форме научного доклада д. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Мисайлов Владимир Дмитриевич – Воронеж, 1990. -52с.
102. Михайлов, Н.Н. Лечение послеродовых эндометритов у коров. / Н.Н. Михайлов, Е. Муртазин, // Ветеринария. – 1971. - №12. – С. 83-87.

103. Михайлов, Н.Н. Антисептики применяемые в гинекологии. / Н.Н. Михайлов // Ветеринария. – 1973. - №3. – С.82-83.
104. Михайлов, Н.Н. Использование лекарственных средств в борьбе с гинекологическими заболеваниями. / Н.Н. Михайлов // Тез. докл. Всесоюз. научн.-практ. конференция: Вопросы ветеринарной фармации и фармакотерапии. – Рига, 1982. – С.133-134.
105. Михалёв, В.И. Терапия и профилактика острого послеродового эндометрита у коров с использованием препарата Динопен. / В.И. Михалёв, Г.А. Востроилова, Т.Е. Рогачева, Д.А. Ерин // Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. – Матер. III съезда фармакологов и токсикологов России. – С.-Петербург, 2011. – С.336-337.
106. Михалёв, В.И. Принципы рациональной фармакотерапии послеродовых заболеваний у коров. / В.И. Михалёв // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Г.А. Черемисинова. – Воронеж, 2012. – С. 328 - 332.
107. Михалёв, В.И. Эффективность применения общестимулирующих средств, при лечении послеродового эндометрита у коров. / В.И. Михалёв, Д.А. Ерин, В.Н. Скориков, С.В. Чупрын // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарии фармакологии и токсикологии. – Матер. V съезда вет. фармак. и токсикол. - Витебск, 2015. – С.301-304.
108. Мосин, В.В. Новокаиновая терапия при акушерских и гинекологических болезнях. / В.В. Мосин, А.М. Миняев, П.В. Веселов // Ветеринария. – 1973. - №5. – С.87-90.
109. Муравина, Е.С. Разработка и эффективность способа терапии больных послеродовым эндометритом коров с применением изолированной эмульсии. // Автореф. дис... к. вет. наук: 06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Муравина Елена Сергеевна – Воронеж, 2013. – 18с.
110. Нагорный, И.С. Клинико-экспериментальные данные по этиологии и лечению некоторых гинекологических заболеваний у коров. //

Автореф. дис... д. вет. наук: 807 – акушерство и искусственное осеменение / Нагорный Иван Сергеевич – Козелец, 1968. – 55с.

111. Нежданов, А.Г. Биохимический контроль за воспроизводительной функцией коров. / А.Г. Нежданов // Ветеринария. – 1982. - №11. – С.50-51.

112. Нежданов, А.Г. Лечение коров при эндометрите и субинволюции матки. / А.Г. Нежданов, М.Т. Коняев // Ветеринария. – 1982. - №1. – С.45-46.

113. Нежданов, А.Г. Фетоплацентарная недостаточность и её профилактика у коров. / А.Г. Нежданов, К.Г. Дашукаева // Ветеринария. – 1999. - №7. – С. 6-11.

114. Нежданов, А.Г. Патогенетическая терапия коров при болезнях половых органов и молочной железы. / А.Г. Нежданов, А.В. Ходаков, К.Г. Дашукаева – Воронеж, ВГАУ, 2000. – 36с.

115. Нежданов, А.Г. Физиологические основы профилактики симптоматического бесплодия коров. // Дис... д. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Нежданов Анатолий Григорьевич – Воронеж. – 2005. – 362с.

116. Нежданов, А.Г. Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания матки у коров. / А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов // Ветеринарная патология. – 2005. -№3 (14). – С. 61-64.

117. Нежданов, А.Г. Болезни органов размножения у крупного рогатого скота в свете современных достижений репродуктивной эндокринологии и патобиохимии. / А.Г. Нежданов // Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней животных и птиц. – Сб. науч. труд. ведущ. ученых России, СНГ и др. стран. – вып.2. – Екатеринбург, 2008. – С.350-363.

118. Нежданов, А.Г. Интенсивность воспроизводства и молочная продуктивность коров. / А.Г. Нежданов, Л.П. Сергеева, К.А. Лободин // Молочное и мясное скотоводство. – 2008. - №5. – С.2-4.

119. Нежданов, А.Г. Эволюция принципов и оптимизация методов терапии коров при гнойно-воспалительных заболеваниях половых органов. /

А.Г. Нежданов, С.В. Шабунин // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С.9-13.

120. Нежданов, А.Г. Этологическая индивидуальность коров молочных коров и заболеваемость их послеродовым эндометритом и маститом. / А.Г. Нежданов, В.И. Михалёв, Н.Т. Климов, А.В. Косухин, Э.В. Братченко // Ученые Записки УО Витебская гос. академия вет. медицины. – 2011. – т.47, вып.2, ч.2. – С.91-93.

121. Нежданов, А.Г. Этологическая активность коров как индикатор их репродуктивного здоровья. / А.Г. Нежданов, Е.В. Смирнова // Науковий вістник ветеринарної медицини. – вип. 13 (108). – Біла Церква, 2014. – С.163-166.

122. Нижельская, Е.И. Фармако-токсикологические свойства цефометрина и его применение при послеродовом эндометрите коров. // Автореф. дис...к. вет. наук: 06.02.03 - ветеринарная фармакология с токсикологией, 06.02.05 – ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза. / Нижельская Елена Ивановна – Краснодар, 2010. – 21с.

123. Никитин, А.Я. Эколого-экономические аспекты лечения коров, больных острым гнойно-катаральным эндометритом. / В.Я. Никитин, Н.В. Белугин, В.М. Михайлюк, Н.А. Писаренко, В.С. Скрипкин, Т.С. Еремина // Российский ветеринарный журнал. – 2007. – Май. – С.23-24.

124. Никулин, А.В. Коррекция обменно-трофических процессов у коров при дисфункции яичников бионормализатором из плаценты. // Автореф. дис... к. биол. наук: 03.00.13 – физиология / Никулин Андрей Владимирович – Белгород. – 2005. – 22с.

125. Осин, А.Я. Соотношения лейкоцитов периферической крови у детей различного возраста. / А.Я. Осин// Лабораторное дело. – 1987. - №6. – С. 427-430.

126. Перцухов, С.В. Бионормализующее действие препарата ПДС при восстановлении воспроизводительной функции у коров с острым послеродовым эндометритом // Автореф. дис... к. вет. наук: 16.00.07 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Перцухов Сергей Владимирович - Краснодар, 2007. – 19с.

127. Петков, Г. Организация ветеринарного обслуживания. / Г. Петков // Ветеринарно-санитарные и зоогигиенические проблемы промышленного животноводства. – М.: Колос, 1979. – С. 20-36.

128. Племяшов, К.В. Воспроизводительная функция у высокопродуктивных коров при нарушении обмена веществ и её коррекция // Автореф. дис... д. вет. наук: 06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Племяшов Кирилл Владимирович – С.-Петербург. – 2010. -40с.

129. Полунина, В.В. Микрофлора слизистых оболочек влагалища у коров. / В.В. Полунина, И.М. Саражакова, Н.В. Мирзоева // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Г.А. Черемисинова. – Воронеж, 2012. – С. 382 - 384.

130. Полянцев, Н.И. К лечению эндометритов. / Н.И. Полянцев // Ветеринария. – 1964. - №10.- С.67-68.

131. Полянцев, Н.И. Основные принципы терапии при эндометритах у коров. / Н.И. Полянцев // Тез. докл. науч.- метод. семинара: Гинекологические заболевания и яловость с.-х. животных. - Рига, 1974. – С. 109-114.

132. Полянцев, Н.И. Метромакс – новое внутриматочное пенообразующее средство. / Н.И. Полянцев, В.И. Максимов, В.И. Ландин В кн.: Акушерство, гинекология, искусственное осеменение и болезни молочной железы с.-х. животных. – Л., 1976. – С.154-155.

133. Полянцев, Н.И. Лечение коров, больных послеродовым эндометритом. / Н.И. Полянцев, Н.Н. Михайлов, В.И. Максимов, В.А. Зудилин, И.П. Иренков // Ветеринария. – 1977. - №6. – С.74-76.

134. Полянцев, Н.И. Практические советы по борьбе с яловостью коров. / Н.И. Полянцев – М.: Россельхозиздат, 1978. – 191с.
135. Полянцев, Н.И. Воспроизводство в промышленном животноводстве. / Н.И. Полянцев – М.: Росагропромиздат, 1990. – 240 с.
136. Полянцев, Н.И. Детоксикационные средства при послеродовом эндометрите коров. / Н.И. Полянцев, А.Г. Магомедов // Ветеринария. - 2006. - №11. – С. 30-31.
137. Полянцев, Н.И. Йодметрогель при эндометрите коров. / Н.И. Полянцев, А.Г. Магомедов, А.И. Афанасьев // Ветеринария. – 2007. – С.36-39.
138. Полянцев, Н.И. Технология воспроизводства племенного скота (практическое руководство). / Н.И. Полянцев, А.И. Афанасьев – Донской государственный аграрный университет. -пос. Персиановский: Донской ГАУ, 2010. -220 с.
139. Полянцев, Н.И. Ветеринарное акушерство, гинекология и биотехника размножения: учебник / Н.И. Полянцев. – СПб: изд-во «Лань», 2015. – 480с.
140. Постовой, С.Г. Влияние препаратов простагландина $F_{2\alpha}$ на сократительную функцию матки и эффективность их применения для профилактики послеродовых заболеваний у коров. // Автореф. дис... к. вет. наук: 06.02.06 – Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Постовой Сергей Гаврилович – Краснодар, 2010. – 22с.
141. Пристяжнюк, О.Н. Новый препарат «Утеромастин» при лечении послеродовых осложнений у коров. / О.Н. Пристяжнюк, Х.Б. Баймишев, Л.Д. Тимченко, И.В. Ржепаковский // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. - №3. – С.145-148.
142. Распутина, О.В. Оксилат при гнойно-катаральном эндометрите коров. / О.В. Распутина // Ветеринария. – 2003. - №8. – С.32-34.
143. Распутина, О.В. Оксидативный гомеостаз у стельных коров и при остром гнойно-катаральном эндометрите. / О.В. Распутина, М.Н. Скомарова, Д.Д. Цырендоржиев, В.В. Курилин // Ветеринария. – 2007. - №1. – С.35-39.

144. Рецкий, М.И. Система антиоксидантной защиты у животных при стрессе и его фармакологической регуляции. // Автореф. дис... д.биол.наук: 03.00.04 – биохимия / Рецкий Михаил Исаакович – Воронеж, 1997. – 31с.

145. Рецкий, М.И. Влияние дисбаланса активных форм кислорода и азота на развитие послеродовых осложнений у коров. / М.И. Рецкий, Г.Н. Близнецова, А.Г. Нежданов, В.А. Сафонов, И.Ю. Венцова // Ученые Записки УО Витебская гос. академия вет. медицины. – 2011. – т.47., вып. 2., ч.2. – С. 102-104.

146. Решетникова, Н.М. О причинах снижения плодовитости коров при высокой молочной продуктивности. / Н.М. Решетникова, А.М. Малиновский // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных. - Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. А.А. Авророва. – Воронеж. – 2006. – С. 970-973.

147. Решетникова, Н.М. Направления научных исследований по повышению плодовитости крупного рогатого скота при высокой молочной продуктивности. / Н.М. Решетникова, В.Н. Виноградов, Н.А. Комбарова // Актуальные проблемы биологии воспроизводства. – Матер. Междун. науч.-пр. конференции. – Дубровицы – Быково, 2007. – С. 60-67.

148. Решетникова, Н.М. Проблемы снижения плодовитости у высокопродуктивных молочных коров. / Н.М. Решетникова, Г.В. Ескин, Н.А. Комбарова, Е.С. Порошина, И.И. Шавырин // Проблемы биологии высокопродуктивных животных. – 2011. - №4, спецвыпуск. – С.116-123.

149. Рубанец, Л.Н. Применение дезоксифура для лечения коров с послеродовыми эндометритами и задержанием последа. // Автореф. дис... к. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение – Воронеж, 1988. – 21с.

150. Рубанец, Л.Н. Эриметрин – препарат для профилактики и лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров. / Л.Н.

Рубанец, А.А. Гарбузов, Е.А. Юшковский // Ученые Записки УО Витебская гос. академия вет. медицины. – 2011. – т.47., вып. 2., ч.2. – С. 104-108.

151. Ряпосова, М.В. Система рационального использования популяционного и репродуктивного потенциала коров в Уральском регионе. // Дисс... док. биол. наук: 03.02.14 – биологические ресурсы, 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология / Ряпосова Марина Витальевна – Екатеринбург, 2011. – 326с.

152. Сазонов, М.Г. Применение лекарственных веществ при субинволюции матки и эндометритах и роль гинекологической диспансеризации в профилактике бесплодия коров. // Автореф. дис... к. вет. наук: 807 – акушерство и искусственное осеменение / Сазонов Михаил Григорьевич – Воронеж, 1971. -23с.

153. Самохин, В.Т. Нарушение обмена веществ – основная причина патологии воспроизводства молочных коров. / В.Т. Самохин, И.В. Гусев, А.Ю. Филимонова // Актуальные проблемы биологии воспроизводства. – Матер. Междун. науч.-пр. конференции. – Дубровицы – Быково, 2007. – С. 315-316.

154. Сафиуллов, Р.Н. Лечебно-профилактическая эффективность препарата «Экстракт плаценты с лециной» при катарально-гнойном эндометрите у коров. // Автореф. дис... к. вет. наук: 16.00.07 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Сафиуллов Радик Наильевич – Саратов, 2009. -20с.

155. Сафонов, В.А. Эндокринный и оксидо-антиоксидантный статус высокопродуктивных молочных коров в связи с репродукцией и его коррекция селеносодержащими препаратами. // Автореф. дис... д.биол.наук: 03.01.04 – биохимия / Сафонов Владимир Александрович – Воронеж, 2013. - 46с.

156. Сергиенко, А.И. Интенсификация воспроизводства крупного рогатого скота./ А.И. Сергиенко – М.: Колос, 1978. – 255с.

157. Сидоркин, В.А. Опыт применения препарата «Утеротон» в акушерско-гинекологической практике. / В.А. Сидоркин, А.В. Егунова, В.Г. Гавриш, А.Г. Нежданов, К.А. Лободин // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных. - Матер. Междун. науч.-пр. конференции, посвящ. 35-летию организации ВНИВИПФиТ. – Воронеж, 2005. – с. 299-304.

158. Слипченко, С.Н. Разработка новых методов и средств профилактики и лечения острого послеродового и посттрансплантационного гнойно-катарального эндометрита у коров. // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Слипченко Станислав Николаевич – Воронеж, 1994. – 44 с.

159. Смирнова, Е.В. Воспроизводительная функция у коров разных типов этологической активности. / Е.В. Смирнова, А.Г. Нежданов, Н.Т. Климов, В.И. Михалёв, Л.И. Ефанова // Ветеринария. – 2013. - №5.- С.33-37.

160. Соколов, Н.И. Больше внимания профилактике и терапии послеродовых заболеваний у коров. / Н.И. Соколов // Ветеринария. – 1959. - №6. – С.38-41.

161. Соколов, Н.И. Особенности течения послеродовой инфекции и септических эндометритов у коров. / Н.И. Соколов // Ветеринария . – 1960. - №1. – С.41-44.

162. Соколова, О.В. Оценка биоресурсного потенциала высокопродуктивных коров при разных технологиях содержания. // Автореф. дис...к.биол.наук: 03.00.32 – биологические ресурсы / Соколова Ольга Васильевна – Екатеринбург, 2009. – 22с.

163. Стекольников, А.А. Обмен веществ и его коррекция в воспроизводстве крупного рогатого скота. / А.А. Стекольников, К.В. Племяшов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С.22-28.

164. Сунайкин, А.А. Применение нейротропных препаратов при гинекологических болезнях коров. / А.А. Сунайкин, Н.Н. Михайлов // Ветеринария. – 1965. - №8. – С. 84-86.

165. Ткаченко, Ю.Г. Комплексная терапия эндометритов у коров. // Автореф. дис... к. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Ткаченко Юрий Григорьевич – Воронеж, 1990. – 24с.

166. Ткаченко, Ю.Г. Послеродовая и гинекологическая патология у коров в Калининградской области. / Ю.Г. Ткаченко // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С.473-478.

167. Третьяков, С.В. Иммунобиологическая реактивность и воспроизводительная способность коров. // Автореф. дис... к. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Третьяков Сергей Викторович - Воронеж, 1999. – 24с.

168. Турченко, А.Н. Разработка и усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий при остром послеродовом эндометрите у коров. // Автореф. дис... д. вет. наук: 16.00.07 – акушерство и искусственное осеменение / Турченко Алексей Николаевич – Воронеж, 1999. – 48с.

169. Турченко, А.Н. Этиология и лечение послеродового эндометрита у коров. / А.Н. Турченко // Ветеринария. – 2002. - №5. – С.33-36.

170. Турченко, А.Н. Этиология, профилактика и терапия акушерско-гинекологических патологий у коров на фермах промышленного типа. / А.Н. Турченко, И.С. Коба // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 369-372.

171. Фатеев, Г.С. Новокаиновая блокада при акушерско-гинекологических болезнях и мастите у коров. / Г.С. Фатеев // Ветеринария. – 1992. – №2. – С.40-42.

172. Фомичёв, Ю.П. Продуктивное здоровье у молочного скота, профилактика заболеваний. / Ю.П. Фомичёв, А.А. Некрасов, И.В. Гусев В кн.: Молочное скотоводство в России. – Под ред. Н.И. Стрекозова, Х.А. Амерханова. – М., 2013. – С.542-578.

173. Хабаров, Г.Н. Оплодотворение коров после задержания последа. / Г.Н. Хабаров // Ветеринария. – 1964. - №6. – С. 92.

174. Чупрын, С.В. Комплексная терапия коров при послеродовом эндометрите. / С.В. Чупрын, В.И. Михалёв // Ветеринария. – 2011. - №2. – С. 48-50.

175. Шабунин, С.В. Современные принципы и подходы к созданию лечебно-профилактических средств, используемых в ветеринарной акушерско-гинекологической практике. / С.В. Шабунин, Г.А. Востроилова // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С.13-17.

176. Шабунин, С.В. Системное решение проблемы сохранения воспроизводительной способности и продуктивного долголетия молочного скота. / С.В. Шабунин, А.Г. Нежданов // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных. – Матер. Междун. науч.-пр. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Г.А. Черемисинова. – Воронеж, 2012. – С. 10-20.

177. Шабунин, С.В. Проблемы профилактики бесплодия у высокопродуктивного молочного скота. / С.В. Шабунин, А.Г. Нежданов // Ветеринария. – 2011. - №2. – С. 3-8.

178. Шабунин, С.В. Стратегия и тактика антибактериальной терапии гнойно-воспалительных заболеваний матки у сельскохозяйственных животных. / С.В. Шабунин, И.Т. Шапошников, Г.А. Востроилова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. - №3. – С. 178-181.

179. Шабунин, С.В. Пенные аэрозоли для лечения коров и свиноматок при эндометритах./ С.В Шабунин, Л.В. Ческидова, Г.А. Востроилова // Ветеринария. – 2014. - №12. – С. 30-33.
180. Шапошников, И.Т. Фармако-токсикология композиционных антибактериальных препаратов и их эффективность при эндометритах у коров. // Автореф. дис... д. биол. наук: 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией / Шапошников Иван Тихонович – Воронеж, 2014. – 42с.
181. Шипилов, В.С. Физиологическое обоснование методов и сроков лечения задержания последа у коров. / В.С. Шипилов, В.И. Рубцов // Известия ТСХА. – 1963. – Вып.1., - С.67-78.
182. Шипилов, В.С. Физиологические основы профилактики бесплодия коров. / В.С. Шипилов – М.: Колос, 1977. - 336с.
183. Юдина, Н.А. Влияние кортикостероидов и эстрогенов на клеточные системы крови и соединительной ткани, участвующие в иммунологических реакциях./ Н.А. Юдина, В.А. Ремизова, В.П. Слюсарчук, Ю.С. Нечаев– В кн.: Нейро-гуморальная и фармакологическая коррекция иммунных реакций в эксперименте и клинике. – Л., 1975. – С.77.
184. Яковлев, М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. / М.Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 2003. – Т.123, №1. – С.31-40.
185. Armengol, R. Comparison of two treatment strategies for cjuws with metritis in high-risk lactating dairy cows. / R. Armengol, L. Fraile // J. Dairy Sci. – 2015, 98(3):2043-2054.
186. Barlund, C.S. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. / C.S. Barlund, T.D. Carruthers, C.L. Waldner, C.W. Palmer // Theriogenology, 2008: 69, 714-723.
187. Bartlett, P.C. Bartlett Metritis complex in Michigan Holstein – Friesian cattle: incidence, descriptive epidemiology and estimated economic impact. / P.C. Bartlett, J.H. Kirk, M.A. Wilke, J.B. Kaneene, E.S. Mather // Prev. Vet. Med. - 1986, 4: 235-248.

188. Benzaquen, M.E. Rectal temperature, calving-related factors and incidence of puerperal metritis in postpartum dairy cows. / M.E. Benzaquen, C.A. Risco, L.E. Archbald, P. Melendez, M.J. Thatcher, W.W. Thatcher // *J. Dairy Sci.* – 2007, 90:2804-2814.
189. Benyo, D.F. Tumor necrosis factor-alpha alters bovine luteal cell synthetic capacity and viability./ D.F. Benyo, J.L. Pate // *Endocrinology.* – 1992, 130:854-860.
190. Borsberry, S. Periparturient diseases and their effect on reproductive in five dairy herds. / S. Borsberry, H. Dobson // *Vet. Rec.* – 1989, 124:217-219.
191. Bostedt, H. Zur Fertilitätslage nach Puerperalerkrankungen des Rindes. / H. Bostedt // *Berl. u. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 1979, 92,3:43-47.
192. Buchhols, J. Untersuchungen in einem Rinderbestand über Beziehungen Zwischen Perperalverlanf und bakterienflora des Uterus. / J. Buchhols et al. // – *Mh. Veter. – Med.* 1979, 34,5:372-376.
193. Butler, W.R. Review: Effect of protein nutrition on ovarion and uterine physiology in dairy cattle. / W.R. Butler // *J. Dairy Sci.* – 1998, 81: 2533-2539.
194. Butler, W.R. Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. / W.R. Butler // *Livestock Prod. Sci.* – 2003, 83:211-218.
195. Calliahan, C.J. Variables influencing ovarion cycles in postpartum dairy cows. / C.J. Calliahan, R.R. Erb, A.N. Surve, K.O. Randler // *J. Anim. Sci.* – 1971,33,5: 1053-1059.
196. Chapwanya, A. Uterine disease in dairy cows: Classification, diagnosis and keyroles for veterinarians. / A. Chapwanya // *Irish Vet. J.* – 2008, 61,3:183-186.
197. Chenault, J.R. Efficacy of ceftiofur hydrochloride sterile suspension administered parenterally for five consecutive days for treatment of acute postpartum metritis in dairy cows. / J.R. Chenault, J.F. McAllister, Jr.S.T. Chester, K.J. Dame, F.M. Kausche, E.J. Robb // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 2004, 224:1634-1639.

198. Credille, B.C. Prevalence of Bacteremia in Dairy Cattle With Acute Puerperal Metritis. / B.C. Credille, A.R. Woolums, S. Giguere, T. Robertson, M.W. Overton, and D.J. Hurley // *J. Vet. Intern. Med.* – 2014, 28: 1606-1612.
199. Crowe, M.A. Effects of stress on postpartum reproduction in dairy cows. / M.A. Crowe, E.J. Williams // *J. Anim. Sci.* – 2012, 90: 1722-1727.
200. Dobson, H. What is stress, and how does it affect reproduction? / H. Dobson, R.F. Smith // *Anim. Reprod. Sci.* – 2000, 60-61: 743-752.
201. Dobson, H. The high-producing dairy cow and its reproductive performance. / H. Dobson, R.F. Smith, M.D. Royal, C.H. Knight, J.M. Sheldon // *J of Reprod. Of Dom. Anim.* – 2007, 42 (2): 17-23.
202. Dobson, H. Why is it getting more difficult to fully artificially inseminate cows? / H. Dobson, S.L. Walkers, M.J. Morris, J.E. Routly, R.F. Smith // *Animal.* – 2008, 2: 1104-1111.
203. Drackley, J.K. Biology of dairy cows during the transition period the final frontier? / J.K. Drackley // *J. of Dairy Sci.* – 1999, 82, 2259-2273.
204. Dubuc, J. Effectus of postpartum uterine diseases on milk production and culling in dairy cows. / J. Dubuc, T.F. Duffield, K.E. Leslic, J.S. Wolton, S.J. Leblanc // *J. of Dairy Sci.* – 2011, 94:1339-1346.
205. Ducusin, R.J. Effects of extrocellular Ca^{2+} on phagocytosis and intracellular Ca^{2+} concentration in polimorphonuclear lenkocytes of porstpartum dairy cows. / R.J. Ducusin, Y. Uzika, E. Salton, M. Otani, M. Nishimura, S. Tanabe, T. Sarashina // *Res. Vet. Sci.* – 2003, 75: 27-32.
206. Duffield, T.E. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. / T.E. Duffield, K.D. Lissemore, B.W. McBride, K.E. Leslic // *J. Dairy Sci.* – 2009, 92: 571-580.
207. Dulois, P. Lucraose incidence of retainet placenta associated with heat stressin dairy cows. / P. Dulois, D. Williams // *Theriogenology.* – 1980, 13, 2: 115-121.

208. Foldi, J. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. / J. Foldi, M. Kulcsar, A. Pecs, B. Huyghe, C. de Sa, J.A. Lohuis, R. Cox, J. Huszenicza // *Anim. Reprod. Sci.* – 2006, 96: 265-281.
209. Galvao, K.N. Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. / K.N. Galvao, L.F. Greco, J.M. Vilela, M.F. Filho, J.E.P. Santos // *J. Dairy Sci.* – 2009, 92: 1532-1542.
210. Galvao, K.N. Association between uterine disease and indicators of neutrophil and systemic energy status in lactating Holstein cows. / K.N. Galvao, M.J. Flaminio, S.B. Brittin, R. Sper, M. Fraga, L. Caixeta, A. Ricci, C.L. Grand, W.R. Butler, R.O. Gilbert // *J. Dairy Sci.* – 2010, 93: 2926- 2937.
211. Galvao, K.N. Postpartum uterine diseases in dairy cows. / K.N. Galvao // *Anim. Reprod.* – 2012, 9, 3: 290-296.
212. Gilbert, R.O. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. / R.O. Gilbert, S.T. Shin, C.L. Cuard, H.H. Erb and M. Frajblat // *Theriogenology.* – 2005, 64: 1879-1888.
213. Goshen, T. Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. / T. Goshen, N.V. Shpigel // *Theriogenology.* – 2006, 66: 2210-2218.
214. Grohn, Y.T. Optimising replacement of dairy cows: modeling the effects of diseases. / Y.T. Grohn, P.J. Rajala-Schultz, H.G. Allore, M.A. Delorenzo, J.A. Hertl, D.T. Galligan // *Prev. Vet. Med.* – 2003, 61:27-43.
215. Gumen, A.A. Dry period management and optimization of postpartum reproductive management in dairy cattle. / A.A. Gumen, F. Keskin, G. Vilmazbas-Mecitoglu, E. Karakava, M.C. Wiltbank // *Reprod. Domest. Anim.* – 2011, 46: 11-17.
216. Haimerl, P. Invited review: Antibiotic Treatment of metritis in dairy cows: a systematic approach. / P. Haimerl, W. Heuwieser // *J. Dairy Sci.* – 2014: 97 (11): 6942-6954.
217. Hammon, D.S. Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. / D.S. Hammon, J.M. Evien, T.R. Dhiman, J.P. Goff and J.L. Walters // *Vet. Immunol. Immunopatol.* – 2006, 113: 21-29.

218. Hansen, S.S. The effect of subclinical hypocalcaemia induced by Na₂ EDTA on the feed intake and chewing activity of dairy cows / S.S. Hansen, P. Norgaard, C. Pedersen, R.J.Jorgensen, L.S. Mellau, J.D. Enemarc // *Vet. Res. Commun.* – 2003, 27:193-205.

219. Herath, S. Bacterial lipopolysaccharide induces and endocrine switch from prostaglandin F₂ α to prostaglandin E₂ in bovine endometrium. / S. Herath, S.T. Lilly, D.P. Fischer, E.J. Williams, H. Dobson, C.E. Bryant, I.M. Sheldon // *Endocrinology* 2009, 150: 1912-1920.

220. Heppelmann, M. Effect of suppression of postpartum ovulation on endometrial inflammation in dairy cows. / M. Heppelmann, A. Bremling, S.E. Ulbrich, M. Weinert, M. Piechotta, C. Wrenzycki, S. Merbach., H.A. Schoon, M. Hoedemaker, H. Bollwein / *Theriogenology.* - 2015, 84(1): 155-162.

221. Hoeben, D. Invitro effect of keton bodies, glucocorticosteroids and bovine pregnancy-associated glycoprotein on cultures of bone marrow progenitor cells of cows and calves. / D. Hoeben, C. Burvenich, A.-M. Massart-Leen, M. Lenion, G. Nijs, D. Van Bockstaele, J.-F. Beckers // *Vet. Immunol. Immunopatol.* – 1999, 68: 229-240.

222. Huzzey, J.M. Prepartum Behavior and Dry Matter Intake Identifi Cows at Risk for Metritis. / J.M. Huzzey, D.M. Veira, D.M. Wiary and M.A.G. Von Keyserlingk // *J. Dairy Sci.* – 2007, 90:3220-3233.

223. Huzzey, J.M. Stocking density and social bthavior of dairy cattle. / J.M. Huzzey, T.J. Devries, P. Valois, M.A.G. Von Keyserlingk // *J. Dairy Sci.* – 2006, 89: 126-133.

224. Ingraham, R. et al. The relationship among forage composition of blood constituents and fertility of Holstein cattle / R. Ingraham // *Ind. Veter.J.*, 1978, 55:98-107.

225. Ishikawa, Y. Changes in Interleukin-6 Concentration in Peripheral Bblood of Pre- and Post-partum Dairy Cattle and Its Relationship to Postpartum Reproductive Diseases. / Y. Ishikawa, K. Nakada, K. Hagiwara, R. Kirisawa, H. Iwai, M. Moriyoshi, Y. Sawamukai // *J Vet Med Sci.*, 2004, 66 (11): 1403-1408.

226. Kasimanickam, R. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. / R. Kasimanickam, T.F. Duffield, R. A. Foster, C. J. Gartley, K. E. Leslie, J. S. Walton and W. H. Johnson // *Theriogenology*, 2004, 62 (1-2): 9-23.
227. Kaufmann, T.B. The correlation between periparturient serum concentration of non-esterified fatty acids, beta-hydroxybutyric acid, bilirubin, and urea and the occurrence of clinical and subclinical bovine endometritis. / T.B. Kaufmann, M. Drillich, B.-A. Tenhagen, W. Heuwieser // *BMC Veterinary Research*, 2010, 6 (10): 47.
228. Kearney, E. Improving dairy herd fertility thorough genetic selection. / E. Kearney // *Inish Vet. J.*, 2007, 60 (6): 376-379.
229. Kehrli, M.E. Alterations in bovine neutrophil function during the Periparturient period. / M. E. Kehrli, B. J. Nonnecke, J. A. Roth // *Am. J. Vet. Res*, 1989: 207–214.
230. Kim, J.-H. Risk factors for postpartum Endometritis and the Effect of Endometritis on Reproductive Performance in Dairy Cows in Korea. / J.-H. Kim, H.G. Kang // *J. Reprod. Dev.*, 2003, 49: 485-491.
231. Konermann, H. Die Weichen truh auf erneutes Tragenwerden stellen / H. Konermann // *Landwirtschaft Wochen Blatt*. – 1979, 136(48): 24 - 26.
232. LeBlanc, S.J. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis, and its impact on reproductive performance in dairy cows. / S.J. Leblanc, T. Duffield, K. Leslie, K. Bateman, G. Keefe, J. Walton, W. Johnson // *J. Dairy Sci.*, 2002, 85:2223- 2236.
233. LeBlanc, S.J. Monitoring metabolic health of dairy cattle in transition period. / S.J. LeBlanc // *J. Repord Dev.*, 2010, 56:29-35.
234. Martinez, N. Evaluation of peripartum calcium status, energetic profile and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. / N. Martinez, C.A. Risco, F.S. Lima, R.S. Bisinotto, L.F. Greco, F. Maunsell, K.N. Galvão, J.E. Santos // *J. Dairy Sci.*, 2012 (in press).

235. Mateus, L. Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. / L. Mateus, L. Lopes da Costa, F. Bernardo, J.R. Silva // *Reprod. Dom. Anim.*, 2002, 37: 31-35.

236. Mateus, L. Relationship between endotoxin and prostaglandin (PGE2 and PGFM) concentrations and ovarian function in dairy cows with puerperal endometritis. / L. Mateus, L. Lopes da Costa, P. Diniz, A. J. Ziecik // *Anim. Reprod. Sci.*, 2003, 76: 143-154.

237. Miller, H.V. Endometritis in cattle: diagnosis, treatment and fertility. / H.V. Miller, P.B. Kimsey, G.W. Kendrick // *The Bovine Practitioner*. The office. publ. of the Am. assoc. of bovine practitonere, 1980, 15: 13-23.

238. McArt, J.A.A. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. / J.A.A. McArt, D.V. Nydam, G.R. Oetzel // *J. Dairy Sci.*, 2012; 95:5056-5066.

239. McDougall, S. Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle. / S. McDougall, R. Macaulay, C. Compton // *Anim Reprod Sci*, 2007, 99: 9-23.

240. Nakamura, R.T. Studies of bovine genital tracts: mycoplasma isolations from dairy cows. / R.T. Nakamura, M.L. Walt, R.H. Bennett // *Theriogenology*. – 1977, 6: 351-355.

241. Noakes, D.E. *Veterinary Reproduction and Obstertrics*. / Edited by D.E. Noakes, T.J. Parkinson, C.W. Gary England // W. B. Sunders Elsevier. Ltd., 2009: 198-201.

242. Opsomer, G. Risk factors for postpartum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: A field study. / G. Opsomer, Y.T. Grohn, J. Hertl, M. Coryn, H. Deluyker, A. de Kruif // *Theriogenology*, 2000; 53: 841–857.

243. Ospina, P. A. Evaluation of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the Northeastern United States: critical thresholds for prediction of clinical diseases. / P. A. Ospina, D. V. Nydam, T. Stokol, T. R. Overton // *J. Dairy Sci.* 2010, 93:546-554.

244. Peter, A.T. Influence of intrauterine infections and follicular development on the response to GnRH administration in postpartum dairy cows. / A.T. Peter, W.T.K. Bosu // *Theriogenology*, 1988, 29:1163–1175.

245. Potter, T.J. Risk factors for clinical endometritis in postpartum dairy cattle. / T.J. Potter, J. Guitian, J. Fishwick, P.J. Gordon, I.M. Sheldon // *Theriogenology*, 2010, 74: 127-134.

246. Reinhardt, A.T. The prevalence of subclinical hypocalcemia in the transition cow is unknown. / A.T. Reinhardt, J.D. Lippolis, B.J. McCluskey, J.P. Goff, R.L. Horst // *J. Veterinary Journal*, 2011, 188: 122-124.

247. Reppert, E.J. Evidence for the use of ceftriaxone for treatment of metritis in dairy cattle / E.J. Reppert // *Reprod. Domest. Anim.*, 2014, 49 (3): 16-26.

248. Roth, J.A. Effects of ACTH administration on bovine polymorphonuclear leukocyte function and lymphocyte blastogenesis. / J.A. Roth, M.L. Kaeberle, W.H. Hsu // *Am. J. Vet. Res.*, 1982, 43:412-416.

249. Sakumoto, R.M. Tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) inhibits progesterone and estradiol-17beta production from cultured granulosa cells: Presence of TNF alpha receptor in bovine granulosa and theca cells. / R.M. Sakumoto, R.M. Shibaya, K. Okuda // *J. Reprod. Dev.*, 2003, 49: 441-449.

250. Salak-Johnson, J.L. Making sense of apparently conflicting data: stress and immunity in swine and cattle. / J.L. Salak-Johnson, J.J. McGlone // *J. Anim. Sci.*, 2007, 85: 81-88.

251. Sandals, W.C.D. The effect of retained placenta and metritis complex on reproductive performance in dairy cattle a case control study. / W.C.D. Sandals, R.A. Curtis, J.F. Cote, S.W. Martin // *Can. Vet. J.*, 1979, 20:131-135.

252. Sandals, W.C.D. The effect of retained placenta and metritis complex on reproductive performance in dairy cattle a case control study. / W.C.D. Sandals et al // *The Bovine Practitioner. The Offic. Publ. of the Am. Assoc of Bovine Pract.*, 1984, 15: 8-12.

253. Sheldon, I.M. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function

in cattle. / I.M. Sheldon, D.E. Noakes, A.N. Rycroft, D.U. Pfeiffer, H. Dobson // *Reproduction*, 2002; 123: 837– 845.

254. Sheldon, I.M. Postpartum uterine health in cattle. / I.M. Sheldon, H. Dobson // *Anim. Reprod. Sci.*, 2004, 82-83: 295-306.

255. Sheldon, I. M. Defining postpartum uterine disease in cattle. / I. M. Sheldon, G. S. Lewis, S. LeBlanc, R. O. Gilbert // *Theriogenology*, 2006, 65:1516-1530.

256. Sheldon, I.M. Toll-like receptor 4 mediates the response of epithelial and stromal cells to lipopolysaccharide in the endometrium. / I.M. Sheldon, M.H. Roberts // *PLoS One* 5, e12906. (doi 10.1371/ journal. pone. 00112906), 2010.

257. Silvestre, F.T. Effects of differential supplementation of fatty acids during the peripartum and breeding periods of Holstein cows: II. Neutrophil fatty acids and function, and acute phase proteins / F.T. Silvestre, T.S.M. Carvalho, P.C. Crawford, J.E.P. Santos, C.R. Staples, T.C. Jenkins, W.W. Thatcher // *J. Dairy Sci.*, 2011 94:2285-2301.

258. Sinha, A.K. Antibiotic sensitivity test and treatment of endometritis in cows / A.K. Sinha, D.V. Arneja, B.K. Singh // *Indian Vet. G.* 1977, 54, 7: 528-532.

259. Solano, R. Principales causas de infertilidad en la hembra bovina en las razas Holstein y F (Holstein)/ R. Solano et al. // *Rev. Cub. Reprod. Anima.*, 1977, 3, 2: 21-28.

260. Spicer, L.J. Tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) inhibits steroidogenesis of bovine ovarion granulose and thecal cells in vitro. Involvement of TNF-alpha receptors. / L.J. Spicer // *Endocrine* 1998; 8: 109-115.

261. Studer, E., Morrow D.A. Postpartum evaluation of bovine reproductive potential: comparison of findings from genital tract examination per rectum, uterine culture and endometrial biopsy. / E. Studer, D.A. Morrow // *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 1978, 172, 4:489-494.

262. Suriyasathaporn, W. β -Hydroxybutyrate levels in peripheral blood and ketone bodies supplemented in culture media affect the in vitro chemotaxis of bovine leukocytes. / W. Suriyasathaporn, A.J.J.M/ Daemen, E.N. Noordhuizen-

Stassen, S.J. Dieleman, M. Nielen, Y.H. Schukken // *Vet. Immunol. Immunopathol*, 1999, 68: 177-186.

263. Suthar, V.S. Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows./ V.S. Suthar, J. Canelas-Raposo, A. Deniz, W. Heuwieser // *J. Dairy. Sci.* 2013, 96(5):2925-2938.

264. Suzuki, C. Endotoxin induces delayed ovulation following endocrine aberration during the proestrus phase in Holstein heifers / C. Suzuki, K. Yoshioka, S. Iwamura, H. Hirose // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2001, 20:267-278.

265. Vogler, G. Sterihatsursachen und Behandlungserfolg bei über tausend Nichtaufnehmenden / G. Vogler // *Wien .tierarztl. Monatsschr.*, 1973, 60, 1: 16-21.

266. Wathes, D.C. Negative energy balance alters global gene expression and immune responses in the uterus of postpartum dairy cows. / D.C. Wathes, Z. Cheng, W. Chowdhury, M.A. Fenwick, R. Fitzpatrick, D.G. Morris, J. Patton, J.J. Murphy // *Physiol. Genomics.*, 2009, 39: 1-13.

267. Williams, E.J. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle./ E.J. Williams, D.P. Fischer, D.U. Pfeiffer, G.C. England, D.E. Noakes, H. Dobson, I.M. Sheldon // *Theriogenology*, 2005.2005, 63: 102-117.

268. Williams, E.J. The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. / E.J. Williams, D.P. Fischer, D.E. Noakes, G.E. England, A. Rycroft, H. Dobson, I.M. Sheldon // *Theriogenology*, 2007, 68, 549-559.

269. Williams, E.J. Effect in *Esherichia coli* infection of the bovine uterus from the whole animal to the cell. / E.J. Williams, S. Herath, G.E. England, H. Dobson , C.E. Bryant, I.M. Sheldon // *Animal.*, 2008, 2: 1153-1157.

270. Williams, E.J. The effect of *Esherichia coli* lipolisaccharide and Tumor Necrosis Factor alpha on ovarion function. / E.J. Williams, K. Sibley, A.N. Miller, E.A. Lane, J. Fishwick, D.M. Nash, S. Herath, G.E. England, H. Dobson, I.M. Sheldon // *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2008, 60: 462-473.

271. Zerobin, K. Fertilitatskontrolle beim Rind. / K. Zerobin // *Schweizerische landwirtschaftliche Forschung.* 1970, 9, 1:1-22.

