

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО – ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ВЕТЕРИНАРНЫЙ ИНСТИТУТ ПАТОЛОГИИ, ФАРМАКОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК

На правах рукописи

Жуков Максим Сергеевич

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ТЕЛЯТ ПРИ
БРОНХОПНЕВМОНИИ В ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ И ИХ
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ**

**06.02.01 –диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и
морфология животных**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук,
Алехин Юрий Николаевич

Воронеж – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	13
1. Обзор литературы.....	13
1.1. Распространённость респираторной патологии у крупного рогатого скота и наносимый ими экономический ущерб.....	13
1.2. Механизмы развития и формы проявления респираторных болезней телят.....	16
1.3. Профилактика и лечение бронхопневмонии.....	26
2. Материалы и методы исследования	32
3. Результаты собственных исследований	36
3.1. Исследования распространённости и нозологической структуры болезней органов дыхания у телят в хозяйствах молочного и мясного скотоводства.....	36
3.2. Унификация клинических и лабораторных методов исследования дыхательной системы у телят при бронхопневмонии в период реконвалесценции бронхопневмонии.....	43
3.2.1. Методы исследования мокроты.....	44
3.2.1.1. Унификация методов исследование вязкости секрета дыхательных путей.....	45
3.2.1.2. Унификация методов исследование адгезии секрета дыхательных путей.....	51
3.2.2. Методы исследования внешнего дыхания.....	56
3.2.2.1. Устройство для регистрации звуковых проявлений функционирования внутренних органов	56

3.2.2.2. Изучение диагностических возможностей «Устройства для регистрации звуковых проявлений функционирования внутренних органов человека и животных».....	60
3.3. Изучение функционально-метаболических изменений в организме телят при бронхопневмонии в период реконвалесценции.....	64
3.3.1. Состояние внешнего дыхания в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции.....	68
3.3.2. Состояние мукоцилиарной системы в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции.....	72
3.3.3. Функциональное состояние газотранспортного звена дыхательной системы в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции.....	82
3.3.4. Уровень маркеров эндогенной интоксикации в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции.....	86
3.3.5. Состояние системы гемостаза в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции.....	89
3.3.5.1. Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции.....	89
3.3.5.2. Состояние коагуляционного звена и фибринолиза системы гемостаза в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции.....	90
3.4. Варианты изменений функционально-метаболического профиля у телят при бронхопневмонии в постклинический период.....	97
3.5. Оценка эффективности лечения, прогноз исхода и последствий переболевания по алгоритму функционально-метаболических изменений при бронхопневмонии в постклинический период.....	101
3.5.1. Изучение прогностического значения критерия хи-квадрат Пирсона.....	101
3.5.2. Изучение положительного прогностического показателя и его прикладного значения.....	105

3.5.3. Оценка эффективности лечения по динамике изменений показателей трахеофонограммы при бронхопневмонии в постклинический период	107
3.6. Фармакотерапевтическая коррекция функционально-метаболических нарушений при бронхопневмонии в постклинический период	111
3.6.1. Особенности применения муколитиков и отхаркивающих средств в постклинический период болезней органов дыхания у телят.....	111
3.6.1.1. Фармакотерапевтические аспекты применения препаратов, изменяющих свойства мокроты.....	112
3.6.1.1.1. Влияние разных доз гидрокарбоната натрия на состояние мукоцилиарной системы телят в постклинический период респираторных болезней.....	114
3.6.1.1.2. Влияние разных доз димеркаптопропансульфоната натрия моногидрата на состояние мукоцилиарной системы телят в постклинический период респираторных болезней.....	116
3.6.1.1.3. Влияние разных путей введения бромгексина гидрохлорида на мукоцилиарную систему телят в постклинический период респираторных болезней.....	119
3.6.1.1.4. Сравнительная оценка терапевтического эффекта мукоактивных препаратов разного механизма действия.....	122
3.6.2. Фармакотерапевтические аспекты препаратов, стимулирующих подвижность мокроты.....	126
3.6.2.1. Влияние разных доз «Аминоселетона» на состояние мукоцилиарной системы телят в постклинический период респираторных болезней.....	127
3.6.2.2. Влияние кратности введения «Аминоселетона» на состояние мукоцилиарной системы телят в постклинический период респираторных болезней.....	131

3.7. Система контроля и коррекции здоровья телят в период реконвалесценции респираторных болезней.....	135
3.7.1. Производственные испытания и экономическая эффективность «Системы контроля и коррекции здоровья телят в период реконвалесценции респираторных болезней»	140
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	160
1. Основные итоги выполненного исследования.....	160
2. Рекомендации производству.....	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	165
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	192
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	194

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. По данным Департамента ветеринарии Минсельхоза России за 2016 год в нозологической структуре заболеваемости крупного рогатого скота особо опасные инфекционные болезни составили 1,5 %, а незаразные патологии и вторичные инфекции – 98,5 %, из числа которых 18,7 % - это поражение органов дыхания. Всего за указанный год респираторные заболевания диагностировали у 892,204 животных, из них 714,669 голов - молодняк, среди которого летальность составила 7,8 %. Данная патология в США является причиной гибели 21,3 % телят-молочников и 50,4 % животных более старшего возраста, а в Англии приносит ущерб 80 млрд. GBP стерлингов ежегодно, в расчёте на одного больного с легким по 30 и по 500 GBP с тяжёлым течением болезни [189, 204].

Увеличение молочной продуктивности коров формирует риск снижения качества приплода и повышает его заболеваемость [8]. Негативные тенденции изменения агроэкологии, активная ротация поголовья с использованием завозных животных или их концентрация на ограниченной площади расширяют спектр возбудителей, обуславливают более тяжелое течение респираторного синдрома и увеличение затрат на борьбу с ним [5, 177, 231]. При этом, учитывая, что указанные факторы носят системный характер, имеются основания для прогноза увеличения в ближайшие годы актуальности болезней органов дыхания.

Одной из закономерностей эволюции пульмонологии является расширение этиологической структуры патологий, что на настоящем её этапе стало причиной снижения полноценности диагностики [183, 223], увеличения количества осложнений у переболевших и появления восходящего тренда хронизма респираторных заболеваний [14]. Помимо этого, как отметил R. Dagan [203] «врач отдаёт предпочтение избыточной терапии, основанной на предположениях, оценках и мнениях» с использованием антимикробного прессинга, но с потерей

комплексного подхода, что не только снижает полноценность терапии, но сужает выбор лекарственных средств, ограничивает мотивацию поиска новых (инновационных) средств лечения и профилактики болезней органов дыхания.

Таким образом, респираторные заболевания у молодняка относятся к числу наиболее распространенных и экономически значимых проблем скотоводства. Однако, длительное сохранение её актуальности и прогрессирующего характера, с увеличением тяжести последствий переболевания и преобладанием на практике ограниченного подхода к терапии с акцентом на антибиотики, указывают на необходимость углубления знаний патогенеза болезней органов дыхания и факторов, определяющих их исход для гармоничного расширения арсенала фармакологических средств, что является основой комплексного и полноценного курса лечения. Всё выше сказанное свидетельствует об актуальности предложенной темы, как в научном, так и практическом аспекте.

Степень разработанности. Анализ литературных данных, посвящённых изучению респираторных заболеваний у животных, показал, что научные исследования проводятся в двух направлениях. Во-первых, это изыскание более информативных методов выявления больных [55, 86, 98, 140, 154]. Однако, при этом очевиден дефицит знаний о процессах, происходящих в период реконвалесценции, во многом определяющих полноценность терапии и исход болезни. Вторым направлением научного поиска, является разработка новых более эффективных лекарственных средств [10, 145, 146, 175]. Однако, большинство из них ориентированы на антимикробный эффект. Безусловно, данное направление обусловлено объективной необходимостью повышения эффективности терапии, но многие учёные отмечают, что расширение спектра возбудителей и выработка у них устойчивости к антибиотикам нивелируют данный тренд развития фармакологии и терапии [60, 85, 89, 95]. Очевиден дефицит исследований особенностей клинической фармакологии бронхолитиков, отхаркивающих и других препаратов у телят с целью расширения терапевтического арсенала врача и обеспечения комплексности лечения больных.

В настоящее время нет исследований по изучению фармакотерапевтических аспектов коррекции процессов в постклинический период выздоровления бронхопневмонии у телят.

Цель и задачи исследований.

Целью настоящего исследования являлось изучение функционально-метаболических изменений в период реконвалесценции бронхопневмонии у телят для оценки эффективности их лечения, выявления остаточных патологических явлений и фармакологической корректировки исхода болезни.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Разработать методологические подходы к оценке функционального состояния дыхательной системы в постклинический период бронхопневмонии у телят.

2. Выявить особенности распространённости и нозологической структуры болезней органов дыхания в хозяйствах разных направлений и технологий ведения животноводства.

3. Изучить функционально-метаболические изменения в организме при бронхопневмонии в период реконвалесценции.

4. Разработать методы прогнозирования исхода и критерии оценки эффективности лечения бронхопневмонии.

5. Изучить особенности фармакотерапевтического действия муколитиков и отхаркивающих средств у телят при бронхопневмонии в период реконвалесценции.

6. Разработать систему контроля процессов реконвалесценции и коррекции их нарушений у телят, переболевших бронхопневмонией.

Научная новизна. Определены методологические основы и базовые положения периода реконвалесценции бронхопневмонии у телят, а также систематизированы имеющиеся при этом риски, выделив специфические и неспецифические патологические остаточные явления. Получены новые данные о патогенезе респираторных болезней у телят, в частности установлены: роль

нарушения мукоцилиарного транспорта в развитии вторичной дыхательной недостаточности и компенсаторное значение при этом фетального гемоглобина; выявлена зависимость риска истощения противосвёртывающих механизмов гемостаза и развития синдрома ДВС от уровня интенсивности и длительности активирования коагуляционного потенциала крови.

Выявлена зависимость мощности звуков трахеофонограммы на определённых частотах от состояния конкретного участка бронхиального дерева у телят, установлено диагностическое значение этого явления при определении локализации патологического процесса при бронхопневмонии в период реконвалесценции у этих животных.

Изучены фармакотерапевтические особенности препаратов, стимулирующих подвижность трахеобронхиального секрета (Аминоселетон) и изменяющих физико-химические свойства его золь-слоя (натрия гидрокарбонат) и гель - слоя (димеркаптопропансульфонат натрия моногидрат (Унитиол), бромгексин гидрохлорид). Определены терапевтические схемы корректировки процессов реконвалесценции у телят, переболевших бронхопневмонией, с использованием адаптированных препаратов. Разработана система оптимизации процессов реконвалесценции у телят, переболевших бронхопневмонией, включающая в себя мониторинг функционально-метаболического состояния животных, прогноз исхода и фармакотерапевтическую коррекцию рисков.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость исследований заключается: в развитии знаний о патогенезе болезней органов дыхания; в выявлении закономерностей влияния остаточных патофизиологических явлений у переболевших бронхопневмонией на риск рецидива или повторного заболевания; в расширении знания особенности применения муколитиков у телят. Представленные знания могут стать основой перспективных научных направлений в научно-исследовательской работе организаций биологического и ветеринарного профиля.

Практическая значимость работы заключается в том, что были разработаны и предложены производству способы выявления остаточных явлений после бронхопневмонии у телят, оценки эффективности её лечения и прогнозирования исхода. Приоритет этих разработок подтверждён пат. № 2558850, пат. № 169816 и пат. № 2621273. Определены правила оптимального и безопасного применения крупному рогатому скоту препаратов, оказывающих влияние на мукоцилиарную систему: «Аминоселетон», гидрокарбонат натрия, бромгексин гидрохлорид и димеркаптопропансульфонат натрия моногидрат (Унитиол). Создана система рационального выбора фармакологических средств, коррекции периода реконвалесценции и исхода бронхопневмонии. Результаты исследования вошли в «Методическое пособие по оценке состояния и фармакологической коррекции мукоцилиарного клиренса при респираторных заболеваниях у крупного рогатого скота», рассмотренное и одобренное методической комиссией секции зоотехнии и ветеринарии Отделения сельскохозяйственных наук РАН «Фармакология и терапия» (протокол № 1 от 28 февраля 2017 г.).

Методология и методы исследования. Основой методологии исследований явилась научно-обоснованная постановка проблемы, изучение клинико-биохимической регрессии симптомокомплекса бронхопневмонии и особенности муколитической терапии у телят, с получением научных результатов посредством общепризнанных и унифицированных количественных методов. Созданная при этом база данных позволяет с высокой достоверностью интерпретировать функционально-метаболические изменения в организме животных, дополняя и развивая теоретические и прикладные положения патологии и фармакотерапии.

Положения, выносимые на защиту.

1. Методологические подходы к оценке функционального состояния дыхательной системы в постклинический период бронхопневмонии у телят.
2. Особенности заболеваемости органов дыхания у телят в хозяйствах разных направлений и технологий ведения животноводства.

3. Формы проявления и распространения функционально-метаболических нарушений в организме телят при бронхопневмонии в период реконвалесценции.

4. Методологические подходы к критериям эффективности лечения и прогнозированию исхода бронхопневмонии у телят.

5. Фармакотерапевтические аспекты оптимального и безопасного применения препаратов, оказывающих влияние на подвижность (Аминоселетон) и физико-химические свойства (натрия гидрокарбонат, димеркаптопропансульфонат натрия моногидрат (Унитиол), бромгексин гидрохлорид) трахеобронхиального секрета в период реконвалесценции бронхопневмонии телят.

6. Фармакотерапевтические схемы коррекции периода реконвалесценции и моделирование исхода бронхопневмонии.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения, заключения и практические предложения, сформированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы, а клинические, инструментальные и лабораторные исследования проведены на сертифицированном оборудовании, достоверность которых подтверждена статистической обработкой.

Основные положения диссертации представлены, обсуждены и получили положительную оценку на: Международной научно-практической конференции «Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства» (Воронеж, 2015), научно – производственной конференции «Реализация достижений ветеринарной науки для обеспечения ветеринарно-санитарного и эпизоотического благополучия животноводства Брянской области в современных условиях» (Брянск, 2015), Московском международном салоне образования (Москва, 2016) и семинаре «Актуальные вопросы обеспечения ветеринарного благополучия в молочном и мясном скотоводстве» в рамках 15-ой Международной выставки оборудования и технологий для животноводства, молочного и мясного производств (Москва, 2017).

Личный вклад соискателя. Работа является результатом личных исследований автора в период с 2013 по 2016 годы. Автор самостоятельно организовал и провёл все экспериментальные исследования, большую часть клинических, инструментальных и лабораторных исследований, систематизировал и проанализировал полученные результаты. Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 85 %.

Публикации результатов исследований. Основные результаты диссертационной работы изложены в 1 методическом пособии и 6 научных статьях, из которых 4 опубликованы в изданиях, входящих в перечень российских рецензируемых научных журналов, утверждённых высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, помимо этого получено 3 патента.

Объём и структура работы. Работа оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждений результатов собственных исследований, заключения, списка литературы, списка условных обозначений и приложения. Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 16 рисунками. Список, используемой литературы содержит 245 источников, из них 184 отечественных и 61 иностранный.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Обзор литературы

1.1 Распространённость респираторной патологии у крупного рогатого скота и наносимый ими экономический ущерб

Рентабельность животноводческих предприятий во многом определяется состоянием здоровья животных. Одной из патологий, снижающих рентабельность животноводческих предприятий, по праву считаются респираторные болезни. Статистические данные показывают, что патология органов дыхания составляет 20-30% от общего количества незаразных болезней, а по данным В. М. Данилевского бронхопневмонии могут поражать более 50 % всего поголовья крупного рогатого скота [52].

Многие авторы отмечают, что массовые респираторные болезни регистрируются в основном у 1-6 месячного молодняка с проявлением различных форм бронхопневмонии [27, 44, 101], от катаральной до фибринозно-некротизирующей [54, 132, 198, 235]. Так в отдельных хозяйствах гибель телят по причине болезней органов дыхания в совокупности с вынужденным убоем достигает 40-55 %, а приросты и окупаемость корма, у больных и переболевших животных снижаются в 2-3 раза.

Авторы [84, 101] указывают, что болезни этой группы способны снижать экономическую эффективность отрасли до 20-30 %, нанося тем самым огромный экономический ущерб, который складывается из снижения продуктивности, племенных качеств животных, падежа телят и вынужденного их убоя, а также высоких затрат на лечение и профилактику [54, 90, 127].

По данным А. Г. Шпицына респираторные болезни телят на репродукторных хозяйствах и откормочных комплексах проявляются в основном в форме бронхопневмонии и регистрируются у 28-97 % телят, а отход (падеж и вынужденный убой) составляет до 29,4 % от числа заболевших [180].

В то же время А. И. Высокопоясный отмечает, что заболеваемость телят респираторной патологией на комплексах по доращиванию и откорму молодняка крупного рогатого скота начинается на 5-7-й день после завоза из хозяйств-поставщиков и характеризуется быстрым распространением и при этом заболевает 71,1-73 % животных, а отход составляет 8,45-18,5 % [35].

Многие авторы отмечают, что заболеваемость молодняка крупного рогатого скота в хозяйствах по производству молока в Краснодарском крае составляет 29,2-30,8 % [13], а Т. Н. Адамович установила, что в нозологической структуре болезней молодняка крупного рогатого скота в хозяйствах Волгоградской области респираторные болезни составляют 36,0 % [2].

Широкое распространение респираторной патологии, также присутствует и в мясном скотоводстве, так при анализе причин выбытия крупного рогатого скота мясных пород было выявлено, что у 23,3-41,8 % животных имеется патология органов дыхания [11].

Таким образом, представленные данные указывают на то, что степень распространённости во многом зависит от специализации хозяйства и используемой технологии, однако при этом преимущественно изучается роль отдельных факторов, но не учитываются системные, связанные с особенностью специализации и технологии хозяйств.

По данным департамента ветеринарии Министерства сельского хозяйства Российской Федерации за период с 2007 по 2010 г. общая заболеваемость крупного рогатого скота респираторными болезнями в России составила 21,3-22,8 %, при этом 80,8-82,5 % от этого количества пришлось на молодняк [133].

По данным М. С. Гутовой за 2005-2015 г. в Нижегородской области данная патология среди молодняка составила 27,3 % [47], а И. М. Мильштейн и О. Г.

Петрова установили, что в Свердловской области за 2002-2012 г. смертность молодняка крупного рогатого скота от болезней органов дыхания составила 39 % [99].

Таким образом, несмотря на очевидное изучение патогенеза респираторных патологий, создания способов профилактики и методов её лечения, сохраняется их актуальность, а по мнению О. Г. Петровой, Н. А. Кольберг, С. А. Марковской, Е. А. Петровой и др. прогнозируется, что болезни органов дыхания укрепят своё положение в структуре выбытия животных [134].

Известно, что возникновение болезней органов дыхания обусловлено воздействием предрасполагающих и этиологических факторов. Так риск возникновения респираторных болезней возрастает при содержании телят в помещениях с неудовлетворительными параметрами микроклимата (высокие концентрации аммиака, сероводорода, углекислого газа, наличие сквозняков и др.), больших концентрациях животных на производственных площадках, отсутствии моциона и неполноценности рационов [30, 62, 76, 78].

Некоторые авторы акцентируют внимание на развитие болезней органов дыхания вызываемых по принципу вторичных заболеваний на фоне поражения желудочно-кишечного тракта [19], сердечно-сосудистой системы [119, 187, 242].

S. Mourad, M. Rajab, A. Alameddine, M. Fares, F. Ziade, B.A. Merhi отмечают, что снижение концентрации гемоглобина, повышает риск развития инфекции нижних дыхательных путей в два раза [209].

R. J. Callan и A. Lago с соавторами установили, что риск респираторных заболеваний увеличивается в зависимости от размера стада, так как большое количество животных может способствовать поддержанию циркулирующей инфекции [200, 201].

А. Г. Шахов отмечает, что среди болезней доминируют инфекции, вызываемые, как правило, постоянно присутствующими в среде обитания животных микроорганизмами или персистирующими в их организме патогенными вирусами, бактериями [131].

К ведущим респираторным возбудителям относятся вирус парагриппа-3, герпесвирус типа I, респираторно-синцитиальный вирус, возбудитель вирусной диареи – болезни слизистых оболочек, аденовирусы крупного рогатого скота I и II подгрупп, микоплазмы, пастереллы, хламидии, сальмонеллы, стрептококки, стафилококки и др. [1, 4, 42, 100, 123, 151, 162].

По данным А. Г. Гловой с соавторами при массовых вспышках респираторных болезней из органов респираторного тракта чаще выделяются следующие возбудители: вирус ИРТ КРС (34,3 %), вирус ВД-БС КРС (24,4 %), бактерии *Salmonella spp.* (26,6 %), *Streptococcus pneumoniae* (13,4 %), *Pasteurella spp.* (10,5 %) и *St. spp.* (10 %), при этом культуры пастерелл чаще относятся к видам *multocida* (серовары А и D) [182].

Таким образом, болезни органов дыхания являются интегральным ответом организма на воздействие комплекса неблагоприятных факторов, включающих в себя нарушение микроклимата, правильность размещения животных и их кормление, которое снижает неспецифическую резистентность и ослабляет уровень специфической защиты. В результате создаются благоприятные условия для активизации циркулирующих возбудителей инфекционных болезней. Именно деятельность возбудителей инфекции являются ведущим патогенетическим механизмом развития респираторного синдрома.

1.2 Механизмы развития и формы проявления респираторных болезней телят

Несмотря на важное значение в развитии болезней органов дыхания неблагоприятных факторов внешней среды, ведущим механизмом их развития является инфекция. При этом контаминация респираторного тракта может произойти воздушным, гематогенным и лимфогенными путями.

Так при проникновении бактерий воздушным путём, они попадают во внутреннюю среду организма и прикрепляются к тканям посредством адгезинов

[213, 240]. В данный период бактерии находятся в лаг-фазе, которая по данным F. A. Karal длится 2-4 часа до начала периода размножения [214]. В этой же фазе бактерии могут элиминировать из первичного очага через лимфатические и кровеносные сосуды, но примерно через 5 часов элиминация прекращается по причине нарушения лимфо- и кровообращения в микрососудах, а вместе с этим усиливается проницаемость микрососудов, что приводит к начальной миграции лейкоцитов и развитию воспалительного процесса [18].

Активированные микро- и макрофаги приступают к фагоцитозу, который протекает в несколько стадий: адсорбция антигена, поглощение антигена и внутриклеточное переваривание.

Стадия адсорбции происходит в результате направленного движения фагоцитарных клеток к антигену, под действием бактериальных белков, продуктов распада белков митохондрий, компонентов C5a, C3a и IL-8 и др. После чего наступает стадия поглощения антигена фагоцитом, которая зависит от температуры и вирулентности антигена, при этом лишь не вирулентные агенты могут подвергаться фагоцитозу без опсонизации [59].

В дальнейшем происходит внутриклеточное переваривание фагоцитированного агента в фагосомах, под действием лизоцима и «респираторного взрыва», который сопровождается усилением потребления кислорода и глюкозы с одновременным выбросом супероксида аниона (O_2^-), гидроксил радикала (OH), гипохлорной (HOCl) и гипобромной (HOBr) кислоты, который осуществляется при помощи НАДФ оксидазы [194]. Вместе с этим, происходит генерация реактивных радикалов азота (NO и NO_2). Окись азота генерируется НАДФ синтетазами в присутствии молекулярного кислорода и является сильным клеточным ядом, поэтому он обладает антибактериальной активностью, а нитрит подавляет экспрессию некоторых адгезивных молекул [197, 227].

Если фагоцитоз завершается полной гибелью микроорганизма, то он считается завершённым, однако многие патогенные агенты могут длительное время персистировать внутри фагоцита.

Дальнейший период инфекционного процесса зависит от дозы бактерий, вирулентности и скорости их размножения и назван решающим периодом [199].

По данным многих авторов бактериальные антигены активируют фагоциты через трансмембранные рецепторы, в результате чего происходит выработка провоспалительных (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α), противовоспалительных (IL-4, IL-10, TGF- β) цитокинов, хемокинов CCL2-4, CXCL1 и CXCL8, и эти же антигены вызывают продукцию тромбоксана и простагландинов [202, 243].

При этом любое воздействие повреждающего фактора на организм сопровождается закономерным ответом изменения микроциркуляции крови. Так по данным М. З. Магомедова, ранние изменения легочной ткани характеризуются развитием гемодинамических нарушений в капиллярной сети альвеол в виде воспалительной гиперемии, повышения порозности сосудистых стенок и отека межальвеолярных перегородок, также происходит нарушение межклеточных связей, отслоение альвеолоцитов и деструкция сурфактанта [91], а развитая стадия патологического процесса в легких по данным С. М. Сулейманова с соавторами характеризуется нарастанием экссудации и клеточной эмиграции из капилляров, с инфильтрацией ткани и накоплением экссудата в просветах бронхов, бронхиол и альвеол [155].

Вместе с этим нарастание воспалительного процесса при острой бронхопневмонии сопровождается увеличением лимфоцитов, но количество эозинофилов, моноцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов уменьшается, а юных увеличивается [23]. Также исследованиями Н. П. Тулевой и Ю. В. Тулева было выявлено, что у больных животных количество моноцитов может быть повышенным [163].

Вместе с этим, многими авторами отмечается, что при бронхопневмонии телят наблюдается низкая бактерицидная активность сыворотки крови и

фагоцитарная активность лимфоцитов при повышенной активности лизоцима [23, 149].

Также, респираторные болезни телят сопровождаются нарушениями обмена веществ, при этом устанавливаются нарушения углеводного, липидного обмена, а также расстройства функций печени (альбуминообразовательной, пигментообразовательной, протромбинообразовательной и др.) [103, 104, 173].

Так биохимические изменения в крови телят больных бронхопневмонией характеризуются низким содержанием общего белка, альбуминов, бета-глобулинов и высоким содержанием альфа- и гамма-глобулинов, отмечается снижение альбумин-глобулинового и альбумин-альфа-глобулинового коэффициентов [116]. Нарастание количества альфа 1 глобулиновых фракций белка существенным образом отражается на отношении $A/\alpha_1 + \alpha_2$ – глобулины и A/α_2 -глобулины, отражающие воспалительный процесс, за счёт накопления таких остро фазных белков, как α_1 -антитрипсин, гаптоглобин, α_2 -макроглобулин, α -липопротеин и церулоплазмин [21, 120].

Наряду с этим, нарушаются регулирующие механизмы на организменном уровне, в основе которых лежит глюкокортикоидная недостаточность и обусловленное ею изменение чувствительности бета-адренорецепторов [176, 193]. Так С. М. Григорян и В. М. Манасян отмечают, что у больных бронхопневмонией телят наблюдается снижение уровня гидрокортизона в крови и вместе с этим они установили положительную корреляцию между функциональным состоянием надпочечников и гипоксемией [35].

Результатом тканевого протеолиза и нарушения обмена веществ является накопление в организме токсических продуктов, таких как цитотоксины, гистамин, лактат, пируват, мочевины, креатинин, альдегиды, кетоны, продукты деградации белков и другие [178]. Так же помимо этого активизируется свободнорадикальное окисление и снижается активность антиоксидантной системы, что сопровождается увеличением уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и снижением активности супероксиддисмутазы и каталазы

[28, 107]. Все эти нарушения ведут к формированию синдрома эндогенной интоксикации, проявляющегося общим угнетением, снижением аппетита, пониженной реакцией на окружающее, атаксией нарушением сердечно-сосудистой и дыхательной систем [6]. Следует отметить, что в развитии интоксикации огромная роль отводится продуктам жизнедеятельности микробных клеток [113]. Так влияние бактерий на макрофаги сопровождается генерацией активных кислородных метаболитов, которые повреждают эндотелий сосудов [220].

Отмеченные выше структурные и метаболические нарушения в процессе развития респираторной патологии негативно сказываются на состоянии системы гемостаза. Так по данным медицинской литературы установлено, что при развитии пневмонии нарушаются гипокоагуляционные функции лёгких и происходят изменения во всех звеньях гемостаза [65, 196, 239], что вызывает повышение свёртываемости крови, которое сопровождается образованием местных микротромбов [67].

Как известно процесс дыхания осуществляется посредством взаимодействия внешнего дыхания и транспортного звена системы дыхания, но логическим результатом деструктивных изменений тканей и нарушения обмена веществ при респираторной патологии, является нарушение функционального состояния органов дыхания.

Многие учёные отмечают, что респираторные болезни сопровождаются нарушениями мукоцилиарной системы, что проявляется гиперпродукцией мокроты, изменением её реологических свойств и снижением мукоцилиарного транспорта (клиренса) [16, 169]. Патобиохимическим механизмом возрастания вязкости и эластичности является увеличение содержания гликопротеинов, изменение соотношения муцинов в сторону увеличения нейтральной и уменьшения кислой фракции, что приводит к повышению объёма геля и его преобладанию над золам [156, 195, 229]. Ухудшение реологических свойств бронхиального секрета снижает эффективность мукоцилиарного транспорта, что

ведёт к увеличению его количества, слипанию ресничек и созданию риска частичной или полной обструкции дыхательных путей [61, 63, 135].

Однако, несмотря на признанное значение изменения реологических параметров мокроты в патогенезе респираторных заболеваний отсутствует единый методологический подход к их оценке, что затрудняет широкое использование в практике методов определения адгезии и вязкости.

Результатом обструкции дыхательных путей является уменьшение функционирующих объёма лёгких, что ведёт к развитию дыхательной недостаточности, представляющей собой неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови. Т. К. Aldrich так же отмечает, что бронхиальная обструкция способствует утомлению дыхательной мускулатуры [188], которое играет важную роль в патогенезе дыхательной недостаточности [37, 58].

Исследованиями Ш. Токбанова было установлено, что у телят больных острой бронхопневмонией выявляются нарушения функции внешнего дыхания, при этом количество дыхательных движений увеличивается в два раза, значительно снижается объём выдоха, минутный объём дыхания, коэффициент использования кислорода и увеличивается дыхательный эквивалент [159].

Состояние газотранспортного звена системы дыхания, также претерпевает ряд изменений. Так по данным В. В. Палуниной и С. Н. Билокур, в крови телят больных бронхопневмонией снижается количество эритроцитов и гемоглобина [117], а В. И. Федюк и А. С. Лысухо отмечают, что снижение количества эритроцитов колеблется от 5 до 36 % [170], но по данным Н. П. Тулевой и Ю. В. Тулева было выявлено, что число эритроцитов у больных животных может увеличиваться [163].

При этом Н. Б. Никулиной, С. В. Гуровой и В. М. Аксёновой было отмечено, что при бронхопневмонии у телят развивается анемия гипохромного типа, которая проявляется уменьшением содержания эритроцитов и гемоглобина в крови от 8 до 11 %, в зависимости от тяжести заболевания [108]. Также ранее Н.

Б. Никулиной и В. М. Аксёновой было усыновлено, что при бронхопневмонии телят уменьшается средняя площадь и диаметр эритроцитов, среди которых достоверно уменьшается доля дискоцитов и повышается процент неполноценных форм (эхиноцитов и овалоцитов), а при анализе структурно-функционального состояния было отмечено изменение осмотической резистентности, кислотоустойчивости и сорбционной способности эритроцитов, указывающие на повреждения эритроцитарных мембран и на увеличение неполноценно функционирующих эритроцитов [110].

Таким образом, совокупность нарушений внешнего дыхания и газотранспортного звена системы дыхания формируют дыхательную недостаточность, сопровождающуюся различной выраженностью гипоксемии и гиперкапнии [71, 191, 228, 238], а вместе с этим и изменением кислотно-основного состояния крови [121, 222].

Так по данным А. И. Золатарёва, А. Е. Черницкого и М. И. Рецкого, в разгар бронхита среди всех нарушений КОС у телят в 80 % случаев доминирует метаболический алкалоз, компенсированный, частично компенсированный и декомпенсированный в 25,0; 66,7 и 8,3 % случаев соответственно, а другие типы нарушений КОС на этой стадии развития болезни встречаются значительно реже [64].

Помимо нарушений функций системы дыхания отмечается расстройство других систем организма. Так по данным С. Ж. Гюрджи-Оглы катаральная бронхопневмония сопровождается гемодинамическими расстройствами, которые характеризуются тахикардией и снижением артериального давления, при этом для электрокардиограммы наиболее характерным является повышение систолического показателя, укорочение интервала Т-Р, R-R и во многих случаях появление отрицательного зубца Т [48, 49]. В свою очередь Д. Н. Пудовкин установил, что в развитии кардиопульмонального синдрома у больных бронхопневмонией телят важную роль играет иммунная составляющая, в результате которой образуются аутоантитела к повреждённому органу [128].

Вместе с этим у больных бронхопневмонией происходят глубокие структурные изменения в печени. При этом изменяется балочное строение долек, клетки подвергаются перерождению, наблюдается их некроз. Указанные изменения начинаются от центра дольки и распространяются к периферии. Такое явление объясняется тем, что при бронхопневмонии нарушается газообмен, и клетки печени, наиболее удалённые от питающих сосудов, недостаточно получают кислород и другие питательные вещества, что и вызывает их перерождение и некроз. Изменения отдельных структур клеток ведёт к изменению всего органа и нарушению его физиологических функций [167, 173].

При лёгком и среднем течении болезни незначительно изменяется азотистый, электролитный обмен и кислотно-основное равновесие, что указывает на функциональные нарушения в деятельности почек. При тяжёлом и крайне тяжёлом течении болезни выражена картина уремической интоксикации с нарастающей азотемией, декомпенсированным ацидозом, токсическим поражением центральной нервной системы, резкой слабостью, адинамией и апатией. При бронхопневмонии телят суточный диурез снижается до 0,4 л., плотность мочи составляет 1,021, рН сдвигается в кислую сторону, в моче появляется белок (0,66 %) и осадок, при микроскопии которого выявляются эритроциты, лейкоциты, отмечаются единичные клетки почечного эпителия и гиалиновые цилиндры, указывающие на поражение почек [142, 171].

При гистологических исследованиях отмечается отёк интерстициальной ткани, клеточные инфильтраты вокруг клубочков, межканальцевой интерстициальной ткани, а также по ходу артериальных и венозных сосудов. Большая часть мальпигиевых клубочков увеличена в объёме, а эндотелий капилляров клубочков находится в состоянии различной степени выраженности набухания, дистрофии и некробиоза. В просвете некоторых прямых канальцев обнаруживаются отдельные эритроциты и белковые цилиндры, всё это свидетельствует о наличии у больных бронхопневмонией телят нефрита-нефроза [141].

Таким образом, респираторные болезни характеризуются сложным патогенетическим механизмом, основным из которых является нарушение дренажной функции бронхов и снижение мукоцилиарного клиренса, что в значительной степени определяет многоликость их проявления.

Одной из наиболее актуальных проблем респираторной патологии в настоящее время являются остаточные явления после перенесённой болезни.

Так М. Н. Лебедева и А. В. Грищенко отмечают, что клиническое разрешение патологических проявлений сопровождается функциональными отклонениями в работе многих органов и систем организма, которые могут сохраняться после пневмонии до 6 и более месяцев [90].

В тоже время Е. А. Ших сообщает, что после клинического выздоровления от ОРВИ в организме сохраняется ряд функциональных изменений, в числе которых достаточно часто наблюдаются изменения на ЭКГ, выражающиеся в удлинении внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости в сочетании с увеличением частоты сердечных сокращений. Так же он отмечает, что признаки функциональной перегрузки сердца и изменения метаболизма после купирования клинических симптомов ОРВИ носили стойкий характер, регистрируясь на протяжении 3 месяцев после переболевания, с отчётливым их преобладанием в первую неделю. Вместе с этим у детей также сохраняются нарушения центральной, периферической гемодинамики и легочного кровотока [179].

Исследованиями О. В. Пешковой и А. Д. Петрухнова было достоверно установлено, что после ликвидации острых проявлений бронхита в начале периода реконвалесценции у спортсменов сохранялись нарушения функций внешнего дыхания [124].

Задолго до этого, ещё в 1997 г. Э. А. Эдаковой, Т. П. Новгородцевой и Е. М. Ивановым были выявлены закономерности временного соотношения регрессии клинических признаков и мембранодеструктивных процессов при ряде заболеваний, что привело их к выделению этапа метаболической ремиссии, который по сути является периодом реконвалесценции [181].

Респираторные болезни являются наиболее частыми заболеваниями человека во всём мире, среди которых особенно выделяется пневмония. Повторные случаи возникновения пневмонии представляют собой серьёзную социально-экономическую и медицинскую проблему всего мира [125, 207].

Ретроспективные исследования Т. Т. Dang, D. Т. Eurich, D. L. Weir, Т. J. Marrie и S. R. Majumdar показали, что повторное развитие пневмонии в течении 3-5 лет после излечения наблюдается примерно у 9-12 % пациентов. Также они отмечают, что снижение функции внешнего дыхания, парциального давления, сатурации крови и уровня общего белка в сыворотке является риском развития повторной пневмонии [224].

В тоже время В. А. Добрых, А. М. Макаревич, К. В. Ю, И. Н. Титоренко, И. Е. Мун, Т. К. Тен, И. В. Уварова, Т. П. Мамровская проведя сравнительные исследования установили, что повторная внебольничная пневмония у молодых мужчин чаще возникает в течении 3 месяцев после её первичного перенесения. При этом по объёму поражения ткани лёгкого, локализации, течению первичная и повторная пневмония практически не различаются [148].

Таким образом, в медицине доказана роль остаточных явлений после переболевания респираторными болезнями в повторном возникновении болезни, развития вторичной патологии и формирования уровня заболеваемости респираторной патологии. Вместе с этим следует отметить, что в ветеринарной медицине проблема остаточных явлений респираторных болезней малоизучена, а проблема развития вторичной патологии при бронхолегочных заболеваниях преимущественно изучалась в период разгара болезней органов дыхания. Однако они не рассматривались с позиции остаточных явлений и как фактор риска рецидивов бронхолегочных заболеваний.

1.3 Профилактика и лечение бронхопневмонии

Профилактика бронхопневмонии телят независимо от этиологии включает комплекс организационно-хозяйственных и зооветеринарных мероприятий с выполнением ветеринарно-санитарных и гигиенических правил содержания животных. Так В. М. Данилевский отмечает, что соблюдение правил кормления и содержания животных способствует профилактике респираторных болезней [51].

В тоже время И. П. Кондрахин, Г. А. Таланов и В. В. Пак подчёркивают, что помимо поддержания оптимального микроклимата для профилактики респираторных болезней необходимо проводить плановые иммунизации животных [79].

Широкое распространение получили способы иммунопрофилактики респираторных болезней телят с использованием моновалентных и ассоциированных вакцин, направленные на формирование специфического иммунитета к наиболее актуальным возбудителям болезней органов дыхания [26, 105, 112, 137, 166].

Многие авторы также отмечают, что применение иммуномодуляторов в программе профилактики респираторных болезней телят позволяет значительно усилить иммунный ответ организма и снизить заболеваемость [67, 68, 172].

Также используется способ профилактики респираторной патологии телят с применением сывороток реконвалесцентов, гипериммунных и аллогенных сывороток, при этом принимая во внимание высокую чувствительность хламидий и микоплазм к антибиотикам тетрациклинового ряда, а также значение последних для подавления осложняющейся условно-патогенной микрофлоры, сыворотки применяются с ними [59, 70, 153].

Программа лечения болезней органов дыхания должна быть комплексной, направленной на подавление патогенной и условно патогенной микрофлоры, восстановление дренажной функции лёгких, устранение кислородной недостаточности, повышение иммунобиологической резистентности организма,

регуляцию нервной трофики, коррекцию расстройств кислотно-щелочного равновесия и водно-солевого обменов, снятия интоксикации, улучшение сердечнососудистой системы. Она должна включать в себя этиотропную, патогенетическую и стимулирующую терапию.

При любом бронхолегочном заболевании, прежде всего, необходимо определить его причины и назначить этиотропную терапию. Из средств этиотропной терапии на первом месте стоят антимикробные препараты, которые подбираются с учётом чувствительности к ним патогенной микрофлоры.

В настоящее время в ветеринарной медицине имеется широкий арсенал антибактериальных препаратов. Для лечения респираторных болезней нашли эффективное применение сульфаниламидные препараты, антибиотики из группы пенициллинов, аминогликозидов, тетрациклинов, макролидов, фторхинолонов и цефалоспоринов [31, 46, 57, 79, 109].

Перспективным является аэрозольное применение химиотерапевтических препаратов [36, 157, 161], которое способствует быстрому проявлению и концентрированному действию химиотерапевтических препаратов непосредственно в органах дыхания.

М. Ш. Шакуров в качестве патогенетической терапии рекомендуется назначать новокаиновые блокады звёздчатого узла, грудных внутренностных нервов.

Помимо этого, с целью коррекции воспалительного процесса в настоящее время широко применяют нестероидные противовоспалительные средства [50, 136].

Однако особый интерес представляют препараты, направленные на восстановление дренажной функции бронхов.

Результатом длительного течения болезней органов дыхания является снижение тонуса дыхательных мышц с соответствующим ослаблением дренажной функции бронхов [164]. При этом синдром утомления дыхательных мышц является результатом истощения запасов гликогена и накопления конечных

продуктов метаболизма, для коррекции которых необходимо многоуровневое воздействие на ферментативные системы обеспечивающие функции мышечных клеток, а также биотрансформацию метаболитов и ксенобиотиков.

Клеточные метаболиты, содержащиеся в тканевых препаратах, обладают биологически адекватным и широким по спектру энзимотропным действием. С одними ферментами они непосредственно реагируют, активируя их и курируемые ими процессы, а по отношению к другим являются катализаторами. В ветеринарной практике широко применяются препараты плаценты, оказывающие нормализующий эффект на обменные процессы, что способствует восстановлению нарушенных функций органов и в первую очередь репродуктивной сферы [12, 20, 33, 39, 126].

С позиции патологии органов дыхания особое внимание заслуживают препараты селезёнки. По данным А. В. Гребенщикова и Н. В. Селезнёвой в составе селезёнки содержится 2% - безазотистых экстрактивных веществ; 17,4% - сырого протеина; 3,2% жира; 1,5% золы; витамины группы В (В 1, В 2), витамин РР, Н, С, пантотеновая кислота и холин, большое количество органического железа и протеолитических ферментов [43]. Клетки селезёнки вырабатывают большой спектр цитокинов (IL-1, (IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , G-CSF, TNF- α), являющихся регуляторами иммунной системы [25, 38, 69, 77, 92, 106, 216].

Большинство респираторных болезней имеют изменения бронхиальной секреции, которые неизбежно ведут к мукостазу и осложнению течения болезней органов дыхания [169].

Для разжижения мокроты в ветеринарии применяют вещества, которые оказывают увлажняющий эффект или моделируют локальный кислотно-щелочной баланс, изменяя физико-химические свойства мокроты. В частности, назначают ингаляцию изотоническими и гипертоническими растворами натрия хлорида или натрия гидрокарбоната в виде 2,5-7,5 % раствора. Помимо этого, натрия гидрокарбонат может назначаться и внутрь, однако диапазон доз для крупного

рогатого скота имеет широкий диапазон от 15 до 100 г/гол [174]. Также в качестве отхаркивающего средства животным назначают аммония хлорид и калий йодид [79, 130].

В настоящее время в ветеринарии наиболее широко используется бромгексин гидрохлорид, который входит в состав комбинированных препаратов и является представителем группы препаратов, нормализующих внутриклеточное образование секрета. Бромгексин гидрохлорид является синтетическим производным алкалоида визицина и выступает в качестве пролекарства, так как в печени превращается в активный метаболит – амброксол [17]. Механизм их действия заключается в активизации гидролизующих ферментов и высвобождении лизосом из клеток Кларка, вызывая разрушение и деполимеризацию мукополисахаридов и мукопротеинов мокроты, в результате чего уменьшается её вязкость [74, 208]. При этом усиливается функция бронхиальных желёз и синтез нейтральных мукополисахаридов, нормализуется соотношение слизистого и серозного компонентов мокроты. Одним из наиболее важных свойств бромгексина и амброксола является их способность стимулировать альвеолярные пневмоциты второго порядка и клетки Кларка синтезировать сурфактант и уменьшать его распад [215, 244].

По данным медицинской литературы известно, что в качестве муколитической терапии наиболее часто назначается препарат ацетилцистеин, относящийся к группе тиоловых производных. Особенностью данных веществ является то, что они в своей молекулярной структуре имеют активные сульфгидрильные группы [61]. Муколитическое действие данной фармакологической группы препаратов обусловлено тем, что они вызывают деполимеризацию муциновых гликопротеидных олигомеров мокроты за счёт разрушения дисульфидных связей, посредством свободных сульфгидрильных групп [96, 230]. Это способствует уменьшению вязкости мокроты и облегчению её выведения из бронхиальных путей. При этом следует так же отметить, что ацетилцистеин разжижает и гной [233, 245]. Помимо своего муколитического

эффекта производные тиолов обладают так же выраженным антиоксидантным и антитоксическим эффектом, который обусловлен наличием SH-группы, позволяющие связывать свободные радикалы, тяжёлые металлы и сердечные гликозиды [190, 192].

Сказанное выше свидетельствует о том, что имеется широкий спектр мукоактивных препаратов, однако при разных патологических состояниях вязкость и адгезивность секрета может меняться различным образом, что требует особого подхода к использованию мукоактивных фармакологических средств.

Проведённый анализ научной литературы показал, что болезни органов дыхания широко распространены в современном скотоводстве и наносят большой экономический ущерб, снижая тем самым эффективность самой отрасли и ВВП страны в целом. Исследования многих ученых показывают, что болезни респираторного тракта являются интегральным ответом организма на воздействие комплекса неблагоприятных факторов, включающих в себя нарушение микроклимата, правил размещения животных и их кормления, снижающие неспецифическую резистентность и ослабляющие уровень специфической защиты. В результате создаются благоприятные условия для активизации циркулирующих возбудителей инфекционных болезней. Именно деятельность возбудителей инфекции являются ведущим патогенетическим механизмом развития респираторного синдрома. При этом степень распространённости респираторных болезней во многом зависит от специализации хозяйства и используемой технологии, однако при этом преимущественно изучается роль отдельных факторов, но не учитываются системные, связанные с особенностью специализации и технологии хозяйств. Развитие респираторных заболеваний характеризуется сложным патогенетическим механизмом, основным из которых, являются нарушения мукоцилиарной системы, но помимо этого нарушаются функции других систем организма, что в значительной степени определяет многоликость их проявления. Вместе с этим в медицинской литературе встречаются сообщения, что после переболевания респираторными болезнями в

организме сохраняются остаточные явления, которые участвуют в развитии вторичной патологии, в повторном возникновении и формировании уровня заболеваемости болезнями органов дыхания. Однако в ветеринарной медицине в подобном направлении исследования не проводились, что свидетельствует о перспективности и актуальности их изучения.

2 Материалы и методы исследования

Научно-исследовательская работа выполнена в период с 2013 по 2016 г. в отделе экспериментальной терапии ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии в соответствии с пунктом №22 программы ФНИ государственных академий наук на 2013–2020 годы, тема № 0619-2014-0012 «Разработать методы контроля процессов выздоровления, средства и способы их оптимизации на клеточном, органном и системном уровнях у сельскохозяйственных животных для обеспечения наиболее полноценной реабилитации переболевших». Ряд исследований были проведены в испытательном центре ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии и в условиях сельскохозяйственных предприятий: АО «Юбилейное», ООО «Авангард-Агро-Воронеж» МТК «Староникольский», ООО «ЭКО продукт», ООО «Конный завод «Чесменский», ООО «Стивенсон-Спутник» Воронежской области, ООО «Орловский лидер» Орловской области и ООО «ПУТЯТИНСКИЙ» Липецкой области.

При проведении экспериментальной части работы и научно-производственных опытах было задействовано 210 коров и 1270 голов молодняка красно-пёстрой, голштино-фризской (американской и немецкой селекции), симментальской и чёрно-пёстрой породы, было проведено патологоанатомическое вскрытие 895 телят. Помимо этого, при изучении распространённости болезней органов дыхания было обследовано 6346 трупов КРС. Основные этапы исследований представлены на Рисунке 1.

Клиническое обследование животных проводилось общепринятыми методами. Внешнее дыхание оценивали с использованием водяного манометра (U-образный), сухого (СПП) и влажного (мод. 18В) спирометров по следующим показателям (в системе ВTPS): дыхательного объёма выдоха (V_T), минутного объёма дыхания (MV), объёмной скорости выдоха (V), давления воздуха во время вдоха (P_{in}), давление воздуха во время выдоха (P_{ex}), внутригрудного давления ($P_{oes-Por}$) с последующим расчётом разницы давления (ΔP), аэродинамического

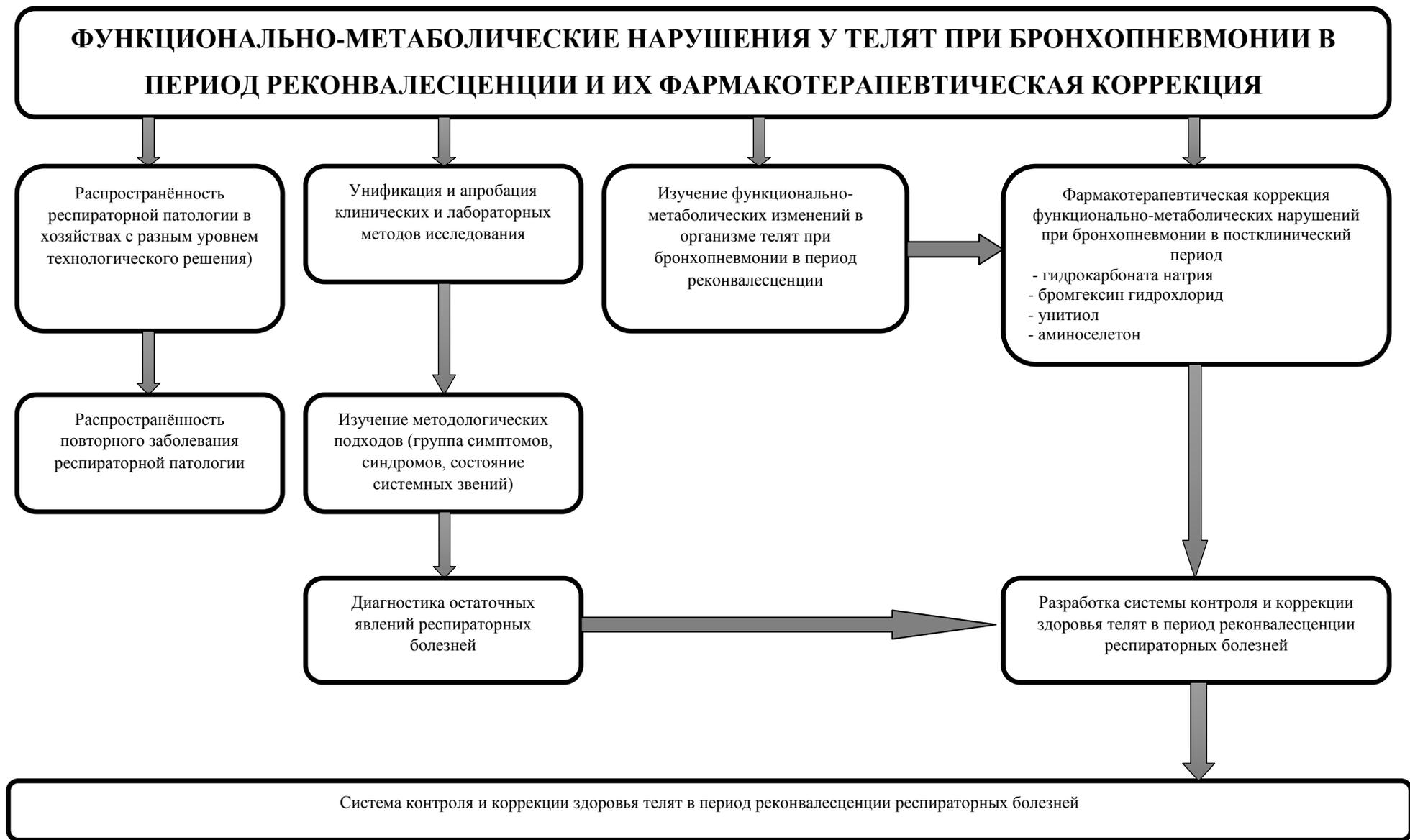


Рисунок 1 – Схема исследований

сопротивления (Raw) и работы выдоха (Wex) [168]. Морфологические исследования включали в себя визуальную оценку туш и органов убитых и павших животных, а так же микроскопию нативных и окрашенных препаратов мокроты. Лабораторный анализ крови проводили с помощью гематологического счётчика АВХ Micros 60 СТ/ОТ (Франция), использовавшийся так же для расчёта индексов эритроцитов [158], но фетальный гемоглобин исследовали по Зингеру [88]. Для оценки системы гемостаза определяли фибриноген унифицированным гравиметрическим методом, время рекальцификации - унифицированным методом [7], толерантность плазмы к гепарину по Сулье и Сирма [147], этаноловый тест [88], записывали коагулограмму методом дифференцированной электрокоагулографии на коагулографе Н-334, где T_1 - время от начала записи до первого колебания с уменьшенной амплитудой (первая фаза свёртывания); T_2 - время от первого колебания с уменьшенной амплитудой до первого колебания с минимальной амплитудой (вторая фаза свёртывания); T_0 - отражает продолжительность первых двух фаз свертывания (минуты); T_1/T_2 - константа использования протромбина тромбопластином; A_m - степень вязкости плазмы; A_0 - минимальная амплитуда колебаний; E - эластичность сгустка; L - полимеризация молекул фибрина, KA - коагуляционная активность [32]. Исследование тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза осуществлялось с помощью гематологического счётчика АВХ Micros 60 СТ/ОТ (Франция), на котором определяли количество тромбоцитов и тромбоцитарные показатели [56]. Для выявления синдрома эндогенной интоксикации в крови определяли содержание молекул средней массы, сорбционную способность эритроцитов [9], внеэритроцитарный гемоглобин по О. А. Тонкошкуровой [160], каталазу, малоновый диальдегид и глутатионпероксидазу [97]. Бактериологические и серологические методы исследования проводили общепринятыми методами [87, 138].

В опытах по поиску препаратов для фармакокоррекции остаточных явлений у телят, перенёсших респираторную патологию, использовали 5 % раствор

унитиола (РФ, Армавирская биофабрика), бромгексин гидрохлорид (Индия, Вен Петрохем энд Фарма), гидрокарбонат натрия (РФ, ОАО «БИОСИНТЕЗ») и «Аминоселетон» (РФ, ГНУ ВНИВИПФиТ).

Расчёт экономической эффективности лечебно-профилактических мероприятий проводился согласно методическим рекомендациям по определению экономической эффективности ветеринарных мероприятий утверждённым ГУВ МСХиП РФ 21.02.1997 г. Математико-статистическую обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ Statistica v6.1 и Microsoft Excel, при расчёте референсного интервала использовали программу Reference Value Advisor. Рассчитывали среднюю арифметическую и её ошибку ($M \pm m$), коэффициент вариации (С), критерий χ^2 , коэффициент корреляции (r), коэффициент детерминации (r_d), достоверность разницы (p) по критерию Стьюдента [40, 129].

3 Результаты собственных исследований

3.1 Исследования распространённости и нозологической структуры болезней органов дыхания у телят в хозяйствах молочного и мясного скотоводства

Исследования по изучению причин выбытия телят молочных и молочно-мясных пород проводили в ООО «Орловский лидер» (Орловская область, Ливенский район), ООО «Авангард-Агро-Воронеж» (Воронежская область, Хохольский район) и ООО «ПУТЯТИНСКИЙ» (Липецкая область, Добровский район). При этом использовали данные документов ветеринарного учёта и ветеринарной отчётности, результаты лабораторных исследований и протоколы патологоанатомического вскрытия. Анализ причин смерти или вынужденного убоя 1439 телят в возрасте от 3 до 180 суток показал (Таблица 1), что причины выбытия молодняка на предприятиях по производству молока имеют возрастные особенности, однако доминирующими являются поражения желудочно-кишечного и респираторного тракта.

Так, в течение первого месяца жизни патология пищеварительного тракта составляет 62,6 %, второго – 43,2 %, а в последующие четыре месяца её распространённость снижается с 25 до 14,8 %. Динамика поражения органов дыхания характеризуется увеличением частоты случаев с 17 до 50,7 % в течение первых четырёх месяцев, с последующим сохранением этого уровня у более старших телят (до 6 мес).

Всего за 6 месяцев выбыло по причине заболеваний желудочно-кишечного тракта – 463 головы (32,2 %), а органов дыхания – 576 голов (40,0 %).

Таким образом, на предприятиях по производству молока основной причиной выбытия молодняка крупного рогатого скота являются болезни органов дыхания.

Таблица 1 – Патологоанатомические изменения, выявленные при вскрытии трупов, павших и вынуждено убитых телят на 3 промышленных комплексах по производству молока

Патологическая морфология болезней	Возрастные периоды (сутки)					
	3-30	31-60	61-90	91-120	121-150	151-180
Сердечно-сосудистой и кроветворной системы, гол (%)	3 (0,9)	0 (0)	7 (3,3)	10 (4,3)	9 (3,4)	10 (4,1)
Органов дыхания, гол (%)	54 (17,0)	63 (38,9)	89 (42,0)	111 (47,2)	136 (50,7)	123 (50,4)
Желудочно-кишечного тракта, гол (%)	199 (62,6)	70 (43,2)	53 (25,0)	55 (23,4)	50 (18,7)	36 (14,8)
Печени и желчевыводящих путей, гол (%)	25 (7,9)	9 (5,6)	31 (14,6)	25 (10,6)	33 (12,3)	35 (14,3)
Почек и мочевыводящих путей, гол (%)	2 (0,6)	8 (4,9)	15 (7,1)	19 (8,1)	28 (10,4)	29 (11,9)
Брюшины (омфалит, перитонит, асцит), гол (%)	27 (8,5)	3 (1,9)	3 (1,4)	3 (1,3)	2 (0,7)	2 (0,8)
Травматизм, гол (%)	5 (1,6)	7 (4,3)	9 (4,2)	5 (2,1)	5 (1,9)	4 (1,6)
Др. патологии, гол (%)	3 (0,9)	2 (1,2)	5 (2,4)	7 (3,0)	5 (1,9)	5 (2,1)
Всего, гол	318	162	212	235	268	244

Исследования по изучению причин выбытия молодняка крупного рогатого скота на предприятиях, специализирующихся на работе с крупным рогатым скотом мясных и помесных пород проводили в ООО «ЭКО продукт» (Воронежская область, Хохольский район), ООО «Конный завод «Чесменский» и ООО «Стивенсон-Спутник» (Воронежская область, Бобровский район). В этих хозяйствах содержится 18,5 тысяч коров абердин-ангусской, герефордской, лимузинской, казахской белоголовой и мясной симментальской пород. В данных предприятиях используются традиционные технологии мясного скотоводства с содержанием животных в период травостоя на пастбищах, а при его отсутствии на открытых площадках, с выращиванием молодняка на подсосе до 6 месячного возраста. Анализ данных документов ветеринарного учёта и ветеринарной отчётности, результатов лабораторных исследований и протоколов патологоанатомического вскрытия показал (Таблица 2), что основной причиной

смерти или вынужденного убоя молодняка первого месяца жизни, являются желудочно-кишечные заболевания, но в дальнейшем (2-6 мес) это болезни органов дыхания.

Таблица 2 – Патологоанатомические изменения, выявленные при вскрытии трупов, павших и вынуждено убитых телят в хозяйствах, специализирующихся на работе с КРС мясных и помесных пород

Патологическая морфология болезней	Возрастные периоды (сутки)					
	3-30	31-60	61-90	91-120	121-150	151-180
Сердечно-сосудистой и кроветворной системы, гол (%)	17 (4,5)	6 (1,9)	7 (2,8)	12 (3,6)	20 (4,3)	21 (6,1)
Органов дыхания, гол (%)	75 (20,0)	161 (50,7)	130 (52,0)	209 (62,4)	295 (63,1)	206 (60,0)
Желудочно-кишечного тракта, гол (%)	218 (57,9)	95 (29,9)	62 (24,8)	67 (20,0)	71 (15,2)	35 (10,2)
Печени и желчевыводящих путей, гол (%)	16 (4,3)	3 (1)	13 (5,2)	10 (3,0)	30 (6,3)	31 (9,0)
Почек и мочевыводящих путей, гол (%)	2 (0,5)	10 (3,1)	7 (2,8)	13 (3,9)	24 (5,1)	28 (8,1)
Брюшины (омфалит, перитонит, асцит), гол (%)	12 (3,2)	9 (2,8)	5 (2,0)	4 (1,4)	6 (1,3)	7 (2,0)
Травматизм, гол , гол (%)	9 (2,4)	10 (3,1)	11 (4,4)	11 (3,3)	13 (2,8)	9 (2,6)
Др. патологии, гол (%)	15 (4,0)	15 (4,7)	10 (4,0)	7 (2,1)	9 (1,9)	7 (2,0)
в т.ч. кахексия, гол (%)	12 (3,2)	9 (2,8)	5 (2,0)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)
Всего, гол	376	318	250	335	468	344

Из общего количества павших или вынуждено убитых телят в возрасте до 6 месяцев (2091 гол), 16,8 % (352 гол) выбыли по причине болезней желудочно-кишечного тракта, а 52,8 % (1105 голов) – органов дыхания.

Таким образом, на предприятиях, специализирующихся на работе с КРС мясных и помесных пород, основной причиной выбытия молодняка крупного рогатого скота являются болезни органов дыхания.

В АО «Юбилейное» (Воронежская область, Хохольский район) проводили исследования по изучению причин непроизводительного выбытия скота в условиях технологии производства говядины, основанной на доращивании и откорме молодняка, закупаемого в хозяйствах-репродукторах. Данное предприятие приобретает телят в возрасте 2-3 месяца в 23 хозяйствах 5 областей ЦФО. Животных размещают в специализированные помещения (воловни), где они содержатся в течение 16-18 месяцев в групповых станках по 18-20 голов. В течение 2014 и 2015 годов с целью изучения причин падежа и вынужденного убоя животных проводили исследования, включающие в себя патологоанатомическое вскрытие, лабораторный анализ крови и образцов органов.

Анализ результатов патологоанатомического вскрытия 2816 трупов павших или туш вынужденно убитых, показал, что у 2350 (83,5 %) животных имели место патологические изменения в органах дыхания, но у 1133 (40,2 %) они доминировали и явились причиной выбытия, а в 43,3 % случаях их следует рассматривать как фоновые или сопутствующие патологии. Частота случаев поражения респираторного тракта в течение первого месяца пребывания на комплексе возрастает на 5 % и сохраняется на этом высоком уровне последующие три месяца. У животных в возрасте семи месяцев степень распространенности изучаемой патологии снижается на 20,3 %, а затем после некоторого увеличения в конце периода доращивания (10-12 мес) уменьшается во время откорма (Таблица 3).

Следующими по актуальности являются заболевания органов пищеварения, которые стали причиной гибели или вынужденного убоя 834 (29,6 %) телят. Из числа, которых болезни желудочно-кишечного тракта оказались более значимы в период адаптации (3 и 4 мес.), но затем их распространённость снижалась, в то время как частота поражения гепатобилиарной системы была сравнительно высокой в первый месяц после завоза, а также в период с 7 по 18 месяц.

Таблица 3 – Патологоанатомические изменения, выявленные при вскрытии трупов, павших и вынуждено убитых телят на комплексе по доразиванию и откорму молодняка крупного рогатого скота

Патологическая морфология болезней	Возраст, мес.															
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Сердечно-сосудистой системы, гол (%)	8 (2,2)	12 (3,75)	12 (4,0)	12 (3,8)	12 (5,7)	11 (7,4)	11 (7,3)	12 (7,4)	9 (6,92)	7 (6,2)	7 (6,2)	6 (5,9)	3 (4,3)	4 (3,9)	4 (4,0)	5 (5,1)
Органов дыхания, гол (%)	154 (41,8)	140 (43,75)	136 (45,3)	140 (44,8)	74 (35,7)	60 (38,9)	59 (39,4)	65 (40,12)	54 (41,54)	45 (38,9)	42 (37,6)	40 (36,9)	28 (34,7)	32 (33,8)	34 (32,6)	30 (31,6)
Желудочно-кишечного тракта, гол (%)	94 (25,6)	64 (20,0)	46 (15,3)	44 (14,1)	36 (17,3)	22 (14,3)	22 (14,6)	19 (11,73)	16 (12,3)	14 (12,0)	12 (10,7)	12 (11,1)	10 (12,5)	12 (12,5)	14 (13,4)	12 (12,5)
Печени и желчевыводящих путей, гол (%)	53 (14,3)	32 (10,0)	30 (10,0)	33 (10,5)	32 (15,5)	22 (14,2)	21 (14,3)	26 (16,05)	20 (15,38)	18 (15,5)	18 (16,1)	18 (16,6)	14 (17,5)	16 (16,6)	16 (15,3)	16 (16,6)
Почек и мочевыводящих путей, гол (%)	27 (7,3)	28 (8,75)	28 (9,4)	29 (9,0)	16 (7,6)	12 (7,7)	10 (6,6)	11 (6,79)	7 (5,38)	6 (5,1)	6 (5,3)	6 (5,5)	4 (5,0)	6 (6,2)	6 (5,8)	6 (6,2)
Брюшины (перитонит, асцит), гол (%)	12 (3,3)	16 (5,0)	16 (5,3)	20 (6,4)	12 (5,8)	8 (5,2)	6 (4,0)	6 (3,7)	4 (3,08)	4 (3,4)	4 (3,6)	4 (3,7)	2 (2,5)	2 (2,1)	4 (3,8)	2 (2,1)
Хирургические болезни, травмы, гол (%)	8 (2,2)	8 (2,5)	12 (4,0)	16 (5,1)	12 (5,7)	8 (5,2)	8 (5,2)	10 (6,17)	8 (6,15)	8 (6,9)	8 (7,1)	6 (5,6)	6 (7,5)	6 (6,2)	6 (5,8)	6 (6,2)
Патология дистального отдела конечностей, гол (%)	4 (1,1)	4 (1,25)	8 (2,7)	7 (2,5)	4 (1,9)	4 (2,6)	4 (2,6)	4 (2,47)	4 (3,08)	4 (3,4)	4 (3,6)	4 (3,7)	4 (4,8)	5 (5,2)	6 (5,8)	5 (5,2)
Артрит, артроз, гол (%)	0 (0)	4 (1,25)	4 (1,3)	4 (1,3)	6 (2,9)	4 (2,6)	6 (4,0)	6 (3,7)	4 (3,08)	5 (4,3)	6 (5,3)	6 (5,5)	5 (6,2)	7 (7,3)	8 (7,7)	8 (8,3)
Др. патологии, гол (%)	8 (2,2)	12 (3,75)	8 (2,7)	7 (2,5)	4 (1,9)	3 (1,9)	3 (2,0)	3 (1,85)	4 (3,08)	5 (4,3)	5 (4,5)	6 (5,5)	4 (5,0)	6 (6,2)	6 (5,8)	6 (6,2)
Всего, гол	368	320	300	312	208	154	150	162	130	116	112	108	80	96	104	96

Таким образом, у большинства павших или вынужденно убитых животных на предприятиях, специализирующихся на доращивании и откорме закупного молодняка крупного рогатого скота имеют место патологические изменения в органах дыхания. При этом, по степени выраженности они в 51,9 % случаев являются фоновыми или сопутствующими заболеваниями, а в 48,1 % - основной причиной выбытия животных. Наиболее широкое распространение респираторных заболеваний отмечено у молодняка в возрасте 4-6 месяцев, у которых указанная патология составляет основную долю в структуре причин выбытия – 43-46 % (44,6 %).

Анализ структуры патологоанатомического диагноза молодняка в возрасте 4-6 месяцев показал, что из 416 животных у 12 % выявлялась только одна патология, а у 88 % наблюдали полипатии. При этом, у 77,6 % животных имело место сочетание двух, а у 22,4 % трёх и более нозологических единиц (Таблица 4).

Таблица 4 – Структура патологического диагноза у животных с патологией органов дыхания

Показатели	Количество, голов
Всего	416
Монопатии	50
Полипатии	366
из них: 2 патологии	284
3 патологии и более	82

Клинические варианты сочетания патологий, представленные в Таблице 5, оказались весьма разнообразными. При этом наиболее распространенными были комбинации с участием бронхопневмонии – 244 варианта (66,7 %). Данное заболевание выполняет роль основного заболевания в сочетании с трахеитом и эмфиземой лёгких или имеет равное патогенетического значение в комбинации с крупозной пневмонией и плевритом. Однако, самым частым вариантом

полинозологии оказалось сочетание бронхопневмонии и отёка (гиперемии) легких, в котором она исполняет роль фонового заболевания, а исход определяет последняя патология.

Таблица 5 – Клинические варианты основного заболевания

Первичная патология	Сочетанные патологии	Количество	
		голов	%
Трахеит	монопатология	0	0
	бронхит	3	0,72
	бронхопневмония	55	13,22
	крупозная пневмония	10	2,40
	эмфизема	0	0
	отёк и гиперемия лёгких	0	0
	плеврит	0	0
Бронхит	монопатология	0	0
	крупозная пневмония	43	10,34
	эмфизема	8	1,92
	отёк и гиперемия лёгких	7	1,68
	плеврит	0	0
Бронхопневмония	монопатология	27	6,49
	эмфизема	35	8,41
	отёк и гиперемия лёгких	109	26,20
	плеврит	45	10,81
Крупозная пневмония	монопатология	4	0,96
	эмфизема	13	3,13
	отёк и гиперемия лёгких	9	2,116
	плеврит	11	2,64
Эмфизема лёгких	монопатология	7	1,68
	отёк и гиперемия лёгких	18	4,32
	плеврит	0	0
Отёк и гиперемия лёгких	монопатология	3	0,72
	плеврит	0	0
Плеврит	монопатология	9	2,16

Таким образом, у телят в возрасте 4-6 месяцев с патологией органов дыхания преобладает бикаузальный диагноз, в котором основное заболевание представлено двумя самостоятельными нозологическими единицами патогенетического взаимодействия, между которыми может быть равное их соотношение или сочетание основной и фоновой болезни. Реже, но также имеет

большое клиническое значение мультикаузальный профиль диагноза, представляющий ассоциацию трёх и более заболеваний. В большинство нозологических комбинаций входит бронхопневмония.

На основании данных журнала для регистрации больных животных (сельхозучет, форма N 1-вет) провели ретроспективный анализ анамнеза жизни, выбывших по причине патологии органов дыхания, с акцентом внимания на ранее перенесённые ими заболевания. Полученные при этом результаты показали, что из 1133 случаев у 297 животных (26,2 %) это было первичное заболевание, но у 521 (46,0 %) болезнь возникла второй, у 192 (16,9 %) третий, а у 123 (10,9 %) четвёртый или пятый раз. Так же следует отметить, что 173 (58,2 %) головы, из числа заболевших впервые, ранее переболели желудочно-кишечными заболеваниями.

Таким образом, структура заболеваемости органов дыхания у крупного рогатого скота характеризуется преобладанием случаев повторного заболевания (73,8 %), а также сравнительно высокой частотой (58,2 %) развития патологии на фоне остаточных явлений после или во время переболевания болезнями по происхождению не связанных с органами дыхания.

3.2 Унификация клинических и лабораторных методов исследования дыхательной системы у телят при бронхопневмонии в период реконвалесценции

Приступив к выполнению рабочей программы диссертации, мы отметили, что процессы изменения функционального и метаболического профиля, происходящие при бронхопневмонии в период реконвалесценции, имеют бессимптомный характер с тенденцией к понижению их активности, что повышает требования к чувствительности методов исследования. Оказалось, что некоторые методы и оборудование, традиционно используемые при

инструментальном обследовании животных и лабораторном анализе, не соответствуют требованиям планируемых исследований.

Поэтому возникла необходимость адаптировать или модернизировать некоторые методы обследования животных. Таким образом, имеется объективная необходимость унификации клинических и лабораторных методов исследования дыхательной системы в период реконвалесценции бронхопневмонии у телят. В данном случае наиболее актуальной методологической проблемой является исследование мукоцилиарной системы.

Мукоцилиарная система обеспечивает санацию респираторного тракта, участвует в формировании его локального иммунитета, потенциала механического, химического и термического барьера [75, 111]. Методы её исследования условно можно разделить на две группы:

- методы исследования мокроты;
- методы определения показателей внешнего дыхания, уровень которых зависит от состояния мукоцилиарного транспорта.

В клиническом плане параметры внешнего дыхания позволяют выявить дисфункций МЦС и оценить их роль в формировании симптомокомплекса бронхолёгочного заболевания, а тесты, отражающие физико-химические свойства мокроты, дают основание для уточнения механизма нарушения мукоцилиарного транспорта и выбора фармакологических средств терапии.

3.2.1 Методы исследования мокроты

Мокрота является патологической формой секрета респираторного тракта. Её следует рассматривать, как важный фактор патогенеза, исследования которой имеют большое диагностическое и прогностическое значение. Изучение физических параметров, качественного и количественного состава, а также биохимических, иммунологических, бактериологических и цитологических свойств мокроты является постоянным объектом внимания ветеринарных

диагностических и научно-исследовательских лабораторий. Используемые при этом методы изложены в специальной литературе. Исключение составляют методы, которые можно проводить в условиях производства, повышая информативность оценки больного, объективность назначаемого лечения и контроля её эффективности. В этом отношении, интерес представляют методы оценки реологических свойств. Одной из причин ограниченного их использования является то, что мокрота принадлежит к так называемым неньютоновским жидкостям. Измерение их вязкости, эластичности и других показателей, традиционными ротационными способами не даёт точных результатов, поэтому копирование этих тестов не приемлема. Необходима их адаптация и при необходимости, модернизация.

3.2.1.1 Унификация методов исследования вязкости секрета дыхательных путей

Вязкость – свойство текучих тел оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой, в основе которого лежит механизм внутреннего трения в жидкостях и газах. Данный механизм заключается в том, что хаотически движущиеся молекулы переносят импульс из одного слоя в другой, что приводит к выравниванию скоростей. Совокупность методов для измерения вязкости называют вискозиметрия. Капиллярные вискозиметры могут иметь разнообразную конструкцию, но не каждый способен подойти для измерения вязкости мокроты.

С целью оценки приемлемости вискозиметров разных конструкций для обследования телят было проведено два опыта.

На этапе подготовки опытов, во время освоения работы с вискозиметрами Освальда, Гиса и капиллярного микровискозиметра жидких сред (патент РФ № 2163368), было выявлено ряд прикладных недостатков последней конструкции. Увеличение вязкости мокроты до $1,350 \text{ м}^2/\text{с} \cdot 10^{-6}$ сопровождалось удлинением

времени исследования до 1,2-1,5 минут, а секрет с показателями $1,550 \text{ м}^2/\text{с} \cdot 10^{-6}$ и более не вытекал из иглы. Поэтому в конструкцию капиллярного микровискозиметра жидких сред (КМЖС) были внесены изменения: увеличили внутренний диаметр иглы с 0,6 до 0,8 мм, сконструировали специальный держатель, позволяющий унифицировать процесс забора пробы, а также фиксатор нескольких вискозиметров для проведения массовых исследований.

Сравнительные исследования вязкости мокроты показали, что погрешность измерений, проведённых с помощью прибора, изготовленного согласно описанию, в патенте РФ № 2163368 [66] составляла $\pm 0,19$, а вискозиметром модернизированной конструкции установленного в специальном держателе - 0,2 %. При этом время измерения проб с вязкостью от 1,180 до $1,275 \text{ м}^2/\text{с} \cdot 10^{-6}$ в первом случае была равна $35,0 \pm 3,07$ с, и во втором $12,0 \pm 0,52$ с, а секрет с показателем 1,300-1,500 $\text{ м}^2/\text{с} \cdot 10^{-6}$ вытекал в течение $68,0 \pm 3,17$ и $20,0 \pm 1,08$ с соответственно.

Таким образом, модификация капиллярного микровискозиметра позволила, не изменив точность измерений, сократить время исследования и расширить диапазон измерения, что повысило его информативность и приемлемость в клинической практике.

В рамках опыта № 2 провели пять повторов измерения вязкости пробы трахеобронхиального секрета с помощью вискозиметра Освальда, Гесса и модифицированного КМЖС при температуре воздуха в зоне замера 18,8 и 25 °С. Полученные при этом результаты (Таблица 6) показали, что минимальный коэффициент вариации пятикратного повтора при обоих температурных режимах был при использовании капиллярного микровискозиметра жидких сред, а максимальный – вискозиметра Гесса.

Так, коэффициент вариации КМЖС при этом увеличился на 9,1 %, в то время как при использовании вискозиметров Освальда и Гесса данный показатель повысился на 65,1 и 68 % соответственно.

Таблица 6 – Показатели вязкости трахеобронхиальной слизи телят ($\text{м}^2/\text{с} \cdot 10^{-6}$)

Показатели	Конструкция вискозиметра		
	Освальда	Гесса	КМЖС
Температура 18,8 °С			
M±m	1,273±0,0020	1,274±0,0016	1,275±0,0011
C, %	0,63	0,50	0,44
Температура 25,0 °С			
M±m	1,274±0,0026	1,274±0,0021	1,275±0,0012
C, %	1,04	0,84	0,48

Таким образом, модифицированный капиллярный микровискозиметр жидких сред показал сравнительно более стабильные результаты при повторе замеров и меньшую чувствительность к изменению температуры в зоне проведения исследований.

Однако, все сопоставляемые вискозиметры были не приемлемы для одновременного исследования нескольких проб, поэтому нами было разработано приспособление для проведения массовых исследований.

На основании результатов проведённых опытов был разработан метод определения вязкости трахеобронхиального секрета у телят.

Метод определения вязкости трахеобронхиального секрета у телят

Принцип метода. В клинической практике определяют кинематическую и условную вязкость. Принцип метода определения кинематической вязкости заключается в фиксации времени вытекания заданного объёма жидкости через калиброванное отверстие под действием силы тяжести. В основе измерения условной (относительной) вязкости лежит принцип сравнительной оценки кинематической вязкости исследуемой жидкости и эталона, в качестве которого обычно используется дистиллированная вода.

Материал для исследования. Мокрота в течение 6 часов после сбора. При отсутствии возможности исследования в указанное время, допускается её хранение при температуре +2...+4°С не более 12 часов.

Реактивы. Дистиллированная вода.

Приборы и оборудование. 1. Термометр для воздуха в помещении. 2. Термометр для воды лабораторный. 3. Секундомер. 4. Пробирки Флоринского. 5. Держатель вискозиметра. 6. Вискозиметр (Рисунок 2), изготовленный из инсулинового шприца (U 40-100) и иглы с внутренним диаметром 0,8 мм и длиной 40 мм (G21). В стенке шприца на отметке 30 мкл имеется отверстие диаметром 1 мм.

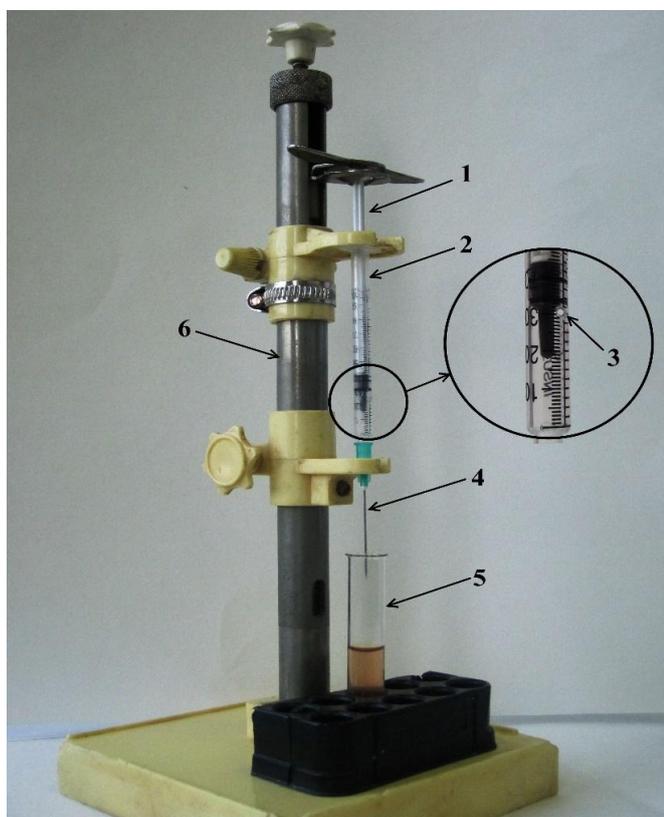


Рисунок 2 – Капиллярный микровискозиметр

Ход определения. Измеряют температуру в помещении, дистиллированной воды и мокроты. Разница между ними не должны быть более $\pm 0,01^{\circ}\text{C}$. Чистый и высушенный микровискозиметр закрепляют в держатель (6). С помощью штока (1) в цилиндр (2) шприца набирают мокроту до уровня 20 мкл, поршень при этом должен находиться чуть ниже отверстия (3). Иглу вискозиметра (4) располагают над пробиркой (5), но она не касается жидкости. Шток перемещают вверх до

уровня, где поршень будет выше отверстия и в момент, когда откроется доступ воздуха в цилиндр, включают секундомер. Определяют время вытекания мокроты от уровня 20 мкл до 0 мкл.

С использованием чистого и сухого вискозиметра аналогично исследуют дистиллированную воду.

Примечание – результаты метода зависят от интактности внутренних поверхностей вискозиметра (шприца и иглы). Рекомендуется однократное использование шприца и иглы или после каждого теста их промывают с использованием моющих и обезжиривающих средств, дезинфицируют, удаляют остатки антисептических средств с помощью дистиллированной воды и высушивают. В зависимости от конструкции держателя можно использовать несколько вискозиметров, что повысит производительность метода (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Устройство для нескольких капиллярных вискозиметров.

Расчёт кинематической вязкости мокроты проводится по формуле:

$$v = t * (v_0 / t_0), \quad (1)$$

а условную (относительную вязкость) по формуле:

$$vE = t / t_0, \quad (2)$$

где ν – кинематическая вязкость мокроты ($\text{м}^2/\text{с}$); $\nu\text{Е}$ – условная вязкость (усл. ед.), t - время вытекания мокроты (с), t_0 - время вытекания дистиллированной воды (с), ν_0 – кинематическая вязкость дистиллированной воды ($\text{м}^2/\text{с}$), определяется по Таблице 7.

Таблица 7 – Значения вязкости дистиллированной воды (ν_0) при разных температурах

Температура, °С	Кинематическая вязкость ($\text{м}^2/\text{с}$)* 10^{-6}
15	1,156
16	1,125
17	1,095
18	1,065
19	1,034
20	1,004
21	0,984
22	0,963
23	0,943
24	0,923
25	0,903
26	0,882
27	0,862
28	0,842
29	0,821
30	0,801

Единицы измерения. Единицы измерения кинематической вязкости в Международной системе единиц (СИ) – ($\text{м}^2/\text{с}$)* 10^{-6} или её производной $\text{мм}^2/\text{с}$, в системе СГС – сантистокс (сСт) Между этими единицами измерения существует следующая связь: $1*10^{-6} \text{ м}^2/\text{с} = 1 \text{ сСт} = 1 \text{ мм}^2/\text{с}$.

При проведении последующих исследований мы использовали модифицированный капиллярный микровискозиметр.

Референтный интервал здоровых: $1,180-1,275 (\text{м}^2/\text{с})*10^{-6}$ (сСт; $\text{мм}^2/\text{с}$).

3.2.1.2 Унификация методов исследование адгезии секрета дыхательных путей

Адгезия (лат. *adhaesio* – прилипание, сцепление, притяжение) – поверхностное явление, которое заключается в возникновении механической прочности при контакте двух разнородных (твёрдых или жидких) тел (фаз), приведённых в соприкосновение. В основе данного явления лежат межмолекулярные взаимодействия, в том числе ванн-дер-ваальсовы, полярные и химические связи или взаимная диффузия.

Адгезию мокроты сравнительно редко определяют в клинической практике, эти исследования преимущественно проводят в научных центрах с использованием сложного лабораторного оборудования или технических приборов. Поэтому мы были вынуждены разработать адгезиометр биологических жидкостей. С этой целью было проведено две серии опытов.

Задачей первой серии опытов было определение информативности и технологической приемлемости разных методических подходов к измерению адгезии трахеобронхиального секрета. Для оценки адгезии предложены методы которые можно разделить на три группы:

1. Методы отрыва, в основе которых лежит определение физических параметров разрушения адгезивного соединения.
2. Методы оценки силы сцепления между фазами в адгезивном соединении без его разрушения.
3. Косвенные методы, отражающие прочность адгезии.

Моделируя каждый из указанных выше методов, было определено, что для исследования мокроты методы из второй группы не приемлемы по причине высокой вариабельности результатов образцов отобранных из одной пробы (коэффициент вариации равен 28-35 %). Это вероятно связано с тем, что секрет респираторного тракта имеет две фазы, а при патологии появляются ещё несколько, которые могут образовывать соответствующие зоны с разными

механизмами адгезии, что создаёт невозможность определения единого показателя силы межфазовых взаимодействий.

Были исключены тесты третьей группы, так как исследования мокроты показали отсутствие достоверной связи между адгезией и каким-то отдельным физическим параметром (температура, угол наклона стекающей капли, скорость стекания капли и др.), т.е. она определяется комплексом факторов, но не одним. Так, показатель адгезии при изменении температуры от 15 до 27°C увеличился на 16,3 % (с 1,015 до 1,180 г/см²), но скорость стекания по наклонной (45°) сократилась только на 6,1 % (с 6,6 до 6,2 мм/с). Это подтверждает то, что трахеобронхиальный секрет – это неньютоновская жидкость и её реологические параметры зависят от комплекса факторов, таких как касательное напряжение, градиент скорости и др. Поэтому косвенная оценка, основанная на изменениях третьей переменной, в данном случае может быть ошибочной.

Наиболее стабильными и сравнительно простыми оказались методы из первой группы. Коэффициент вариации их составил $6,0 \pm 0,3$ %, в то время как методы второй группы – $31,5 \pm 1,62$ % и третьей – $48,0 \pm 5,33$ %.

В основе методов первой группы, лежит отрыв твердого тела от поверхности жидкости – это разрушение адгезионного соединения, для которого необходимо приложение усилия, сила которого зависит от адгезивных свойств соединённых фаз и площади их контакта. При неизменности параметра твёрдого тела и площади контакта усилие отрыва будет определяться только свойствами жидкости. В зависимости от метода исследования за меру адгезии могут быть приняты сила, энергия или время.

При этом определяется:

- работа адгезии – затраты энергии для обратимого изотермического разделения двух приведенных в контакт конденсированных фаз по площади единичного сечения;

- адгезионная прочность – сила, необходимая для разрушения адгезионного соединения, отнесенная к площади контакта;

- интенсивность адгезии определяется давлением (усилием) отрыва, которое следует приложить для разрушения адгезионного соединения, отнесенная к площади контакта.

В техническом плане проще создать контракцию для измерения усилия отрыва.

Таким образом, проведя сравнительные исследования разных методических подходов оценки адгезии, нами был выбран наиболее информативный, простой в исполнении и оценке тест, основанный на определении давления (усилия) необходимого для разрушения адгезионного соединения.

Опыты второй серии были направлены на разработку адгезиометра биологических жидкостей. Первой проблемой, с которой мы столкнулись при этом, оказалась унификация единиц измерения. Показатель интенсивности давления принято измерять в единицах удельного усилия – мегапаскалях (МПа). Однако, МПа приемлемы при использовании в качестве контактного элемента – металлического кольца (платины), при поднятии которого поднимается столбик жидкости, имеющий форму полого цилиндра с толщиной стенок, равной диаметру проволоки. Данный метод более приемлем для определения поверхностного натяжения, на основании которого можно судить и о адгезивной прочности однородных жидкостей. Однако, как показали скрининг-тесты, при исследовании мокроты более объективные и воспроизводимые данные получают при использовании отрывного элемента в виде пластины, что увеличивает разнообразие адгезивных механизмов. В результате чего регистрируется более интегральный результат. Однако следующей проблемой, с которой мы столкнулись, оказалась площадь пластины. С увеличением площади контакта возрастает сила необходимая для отрыва, что создаёт технические трудности при её определении. Так, при исследовании дистиллированной воды с разной температурой, для отрыва стеклянной пластины площадью 324-576 мм² требуется усилие 70-120 г.

Проведя поисковые исследования определили, что наиболее приемлемы пластины квадратной формы с площадью 25-36 мм², а единицы измерения давления (усилия) – паскаль. Полученные результаты стали основой для разработки адгезиометра биологических жидкостей и методики работы на нём.

Метод определения адгезии мокроты с помощью адгезиометра биологических жидкостей

Принцип. Метод основан на измерении усилия, необходимого для отрыва пластинки от поверхности жидкости. Определяемая при этом величина, отнесённая к площади пластины, соответствует давлению, которое следует приложить для разрушения адгезионного соединения и является количественной характеристикой адгезии.

Приборы и оборудование:

1) Разрывное испытательное устройство (Рисунок 4), которое оборудовано на базе торсионных весов (например - тип WT) с диапазоном измерения не менее 0-1000 мг, ценой одного деления - 2 мг и точностью отсчета 0,5 деления. Вместо разрывного устройства, представленной конструкции, можно использовать и другие устройства для определения адгезии методом отрыва (механические, пневматические, гидравлические или ручные) при условии, что они дают одинаковые результаты.

2) Предметное стекло – стеклянная пластинка толщиной 1,0-1,2 мм, размер 76x26 мм.

3) Пластина для отрыва – стеклянная пластина толщиной 1,0 мм, имеющая размер 6x6 мм с крючком для подвешивания к коромыслу весов. Масса пластины с крючком должны быть 10-50 мг.

4) Автоматическая пипетка 1-канальная на 20 мкл.

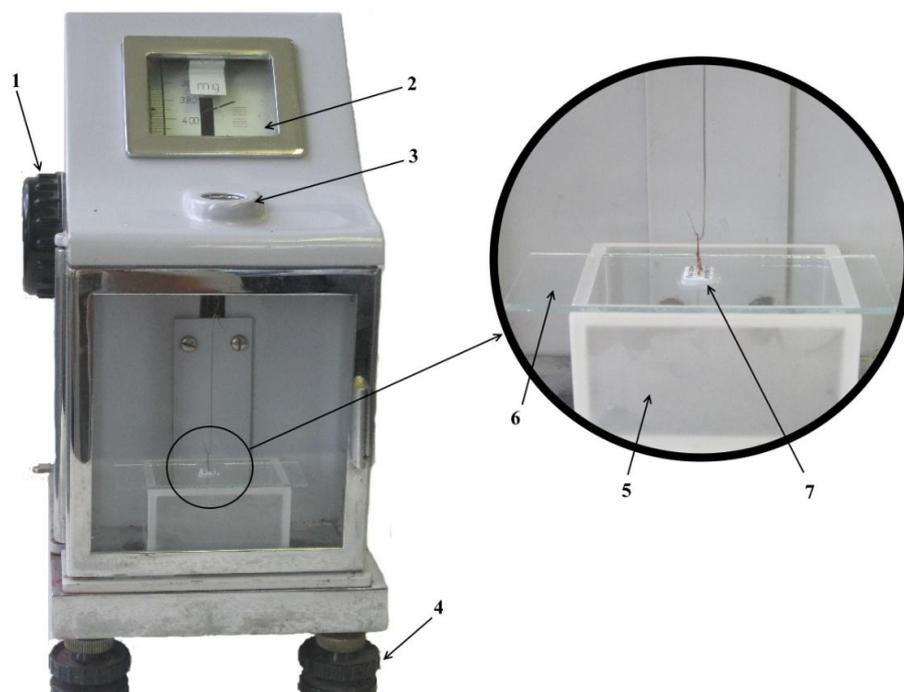


Рисунок 4 – Разрывное испытательное устройство

Материал для исследования. Мокрота в течение 6 часов после сбора. При отсутствии возможности исследования в указанное время, допускается её хранение при температуре $+2...+4^{\circ}\text{C}$ не более 12 часов.

Ход определения. При закрытой дверце, разрывного испытательного устройства, устанавливают горизонтальное положение торсионных весов по уровню (3), вращая регулировочные винты (4). На коромысло весов подвешивают чистую, обезжиренную, сухую «пластину для отрыва» (7) и определяют её вес (p_0). На столик (5) устанавливают чистое, обезжиренное и сухое предметное стекло (6) на которое наносят 20 мкл мокроты. Вращая левой головкой (1) подводят пластину до соприкосновения с мокротой. Медленно (5 ед/с) вращают левую головку до момента отрыва пластины и фиксируют показатели шкалы.

Расчёт интенсивности адгезии проводят по формулам:

$$Ad = gf / S, \quad (3)$$

где Ad – интенсивность адгезии ($\text{г}/\text{см}^2$); S – площадь пластины (см^2); gf – гравитационная метрическая единица силы равная силе, которая потребовалась

для отрыва пластины, т.е. для разрушения адгезионного соединения. Грамм-сила в стационарном гравитационном поле равна массе, поэтому в нашем случае

$$gf = p - p_0, \quad (4)$$

где p – показатель торсионных весов во время отрыва пластинки ($г$); p_0 – вес пластины ($г$).

Референтный интервал здоровых: $0,98-1,060$ $г/см^2$ или $96,1- 104,0$ Па.

Коэффициент перевода: $г/см^2$ в Па $98,067$, обратно $0,0102$.

3.2.2 Методы исследования внешнего дыхания

3.2.2.1 Устройство для регистрации звуковых проявлений функционирования внутренних органов

Основным приёмом диагностики респираторных заболеваний по праву считается метод аускультации, в основе которого лежит выслушивание генерируемых шумов на поверхности тела в зонах проекции дыхательных путей, посредством специальных устройств: фонендоскоп и стетофонендоскоп. Однако даже современные стетофонендоскопы остаются простыми проводниками звука от поверхности тела пациента к уху врача, ограничивая диагностическую ценность аускультации индивидуальными особенностями восприятия звуковых явлений. Так во время аттестации двенадцати ветеринарных врачей мы предложили провести обследование методом аускультации 210 коров. Исследование проводили двумя стетофонендоскопами различающимися только материалом, из которого были изготовлены акустические трубки: № 1 – из резины; № 2 - из поливинилхлорида. С помощью прибора № 1 восемь врачей выявили у 57 животных влажные и у 20 - сухие хрипы в зоне проекции лёгких, хотя четыре специалиста не обнаружили патологические дыхательные шумы. Использование стетофонендоскопа № 2, позволило пяти специалистам выявить у 50 животных наличие влажных, а у 17 - сухих хрипов, в то время как четыре врача

констатировали только усиление везикулярного дыхания у 42 коров, а три аттестуемых отметили отсутствие патологических дыхательных шумов. Комиссионное обследование после аттестации показало наличие патологических изменений в органах дыхания у 69 коров. Столь выраженная вариабельность результатов является причиной диагностических ошибок и в основном обусловлена различием уровня профессиональных навыков. Однако, причиной ошибки может быть и технические факторы. Так, при использовании прибора с виниловыми трубками патология обнаружилась у 71, а с резиновыми – у 90 коров, т.е. ложноположительные результаты составили 2,9 и 11,6 % соответственно.

Таким образом, акустические трубки стетофонендоскопа, изготовленные из резины повышают риск ошибки, вероятно воспринимая сторонние звуки.

Отмеченные субъективные и технологические факторы нивелируются при внедрении в клиническую практику методов спектрального анализа звуков с помощью компьютерных технологий. Предложено большое количество технических решений для оценки паттерна дыхания, которые можно разделить на несколько групп. Сравнительно большая группа разработок – это диагностические комплексы, содержащие модернизированную головку со звуковым датчиком, усилитель, систему акустических фильтров, блок записи и анализа звуков, а также оборудование для визуализации результатов. Эти устройства обладают широкими функциональными возможностями, но имеют сложную конструкцию, сравнительно высокую стоимость и требуют специальную подготовку врача, что ограничивает их широкое внедрение в клиническую практику.

Наиболее многочисленная группа – это устройства, позволяющие усилить звуки, выслушиваемые при аускультации. Они, как правило, создаются на базе фонендоскопа, состоят из микрофона, усилителя звука, источника питания и динамика. Данная конструкция позволяет выявить слабые звуки, что расширяет возможности аускультации. Однако, работа в электронном режиме через усилитель моделирует акустические явления, изменяя традиционную гамму

звуков, что также создаёт необходимость навыков для трактовки результатов исследования, повышая риск диагностической ошибки.

Нами было разработано «Устройство для регистрации звуковых проявлений функционирования внутренних органов человека и животных», предназначенное для проведения стандартной и электронной аускультации с возможностью записи звука, передачей данных через информационный носитель или интернет сеть на ПК для проведения компьютерного анализа записанного звукового файла. Это создаёт возможность использования устройства в повседневной работе врача и оказания экстренной помощи больному путём параллельной аускультации в реальном времени совместно с консультантом, для повышения качества обучения студентов медицинских и ветеринарных учебных заведений, а также для повышения квалификации врачей. Наш приоритет разработки был подтверждён решением о выдаче патента на полезную модель № 169816.

В соответствии с Рисунком 5 устройство содержит акустическую головку стетофонендоскопа (1) с двумя выходами для резьбового соединения со штуцерами. К одному выходу присоединен штуцер (2) для эластичной звукопроводящей трубки (4), соединённой с V-образным звукопроводом (5), заканчивающийся оголовьем с эластичными оливами (6), через которые выслушиваются звуки в реальном времени и выбираются необходимые для записи звуковые феномены. Ко второму выходу (3) присоединён акустический датчик (7), который представляет собой защищенный звукоизоляционной оболочкой корпус, внутри которого расположены электретный микрофон, усилитель звука и разъём mini-jack (3,5 мм). Электретный микрофон имеет номинальный диапазон рабочей частоты 10 Гц - 20 кГц и чувствительность 2 мВ/Па на 1 кГц. Звукоизоляционная оболочка обеспечивает помехозащищённость микрофона, что повышает достоверность получаемой информации за счет подавления контактных вибрационных воздействий. К разъему датчика подключен кабель mini-jack - mini-jack (8), присоединяющийся к мобильному

устройству (мобильный телефон, смартфон, планшетный компьютер, ноутбук и т.п.) (9).

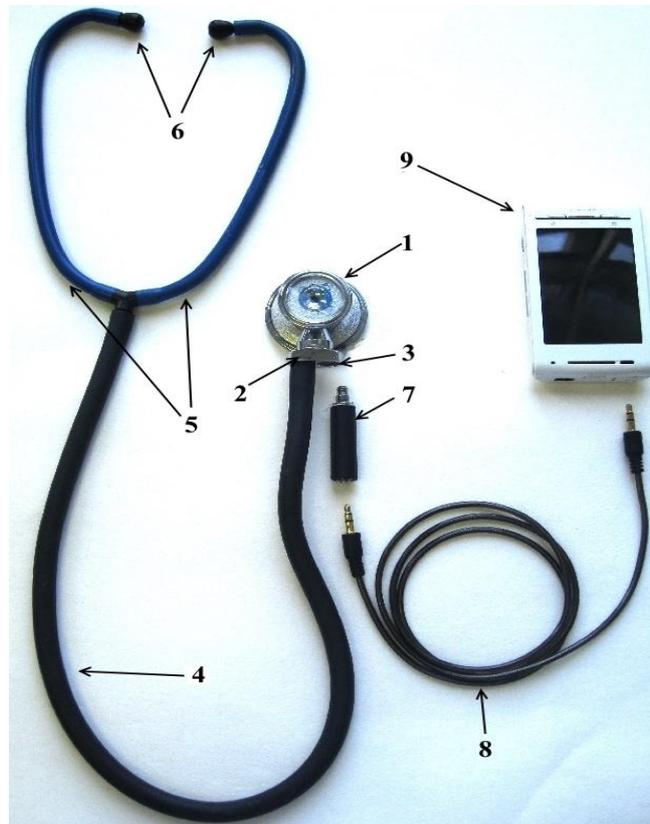


Рисунок 5 – Устройство для регистрации звуковых проявлений функционирования внутренних органов человека и животных

Поступающие с акустического датчика на микропроцессор мобильного устройства звуковые сигналы подвергаются спектральному анализу в режиме реального времени или после записи на его внутреннюю или внешнюю память и переноса информации на ПК, а также могут быть направлены по интернет сети для дистанционной оценки или организации параллельной аускультации в реальном времени.

В зависимости от места регистрации дыхательных шумов выделяют туссофонобарографию – анализ звука кашля, орефонографию – дыхательные шумы, записываемые датчиком, введённым в рот, бронхофонографию – анализ

шума на поверхности грудной клетки в зоне проекции лёгких или трахеофонографию – анализ шума над трахеей. Многие авторы отмечают сравнительно высокую информативность последнего метода при обследовании человека [15, 41, 93, 205, 206] в технологическом аспекте, он так же наиболее приемлем для ветеринарии. Однако, отсутствует методология трахеофонографии у телят и алгоритм оценки, получаемых при этом результатов.

3.2.2.2 Изучение диагностических возможностей «Устройства для регистрации звуковых проявлений функционирования внутренних органов человека и животных»

С целью изучения диагностических возможностей разработанного устройства был организован опыт, в рамках которого на убойном пункте АО «Юбилейное» у 895 голов молодняка крс в возрасте от 2 до 18 месяцев перед убоем записали трахеофонограммы. При этом микрофон устанавливали справа на нижней трети шейной части гортани (проекция 3-4 шейного позвонка), между краями плечеголовной и грудино-сосцевидной мышц. Трахеальные шумы нескольких респираторных циклов во время спокойного и форсированного (апноэ в течение 20 с) дыхания, фиксировали акустическим датчиком и записывали через стандартную звуковую карту на персональный компьютер с последующим анализом в пакете программ Adobe Audition. При этом во время спокойного дыхания определяли продолжительность и соотношение вдоха и выдоха, а во время спокойного и активированного дыхания проводили акустический анализ, вычисляя амплитудный спектр сигнала (масштаб по амплитуде линейный, число отсчётов 512, окно Блэкмана). После убоя животных проводили патологоанатомическое вскрытие с акцентом внимания на состояние органов дыхания.

Результаты патологоанатомического вскрытия показали, что у 715 телят имело место одно из следующих явлений: воспаление или изъязвление слизистой оболочки бронхов или трахеи, утолщение стенки бронхов, межальвеолярной перегородки, перибронхиального или междолькового пространства, скопление мокроты в просвете респираторных путей. При этом у 135 голов указанные изменения преобладали в трахеи или в сочетании с поражением главных бронхов. Ретроспективный анализ показал, что у 109 телят из их числа, в сравнении с трахеофонограммой здоровых животных, наблюдали усиление интенсивности звука на частоте от 160 до 300 Гц, у 16 голов в диапазоне 580-750 Гц, но у 10 гол, отсутствовали достоверные изменения дыхательных шумов. Средняя арифметическая (М) первого частотного ряда составила 225, а мода (Мо) – 200, во втором диапазоне (580-750 Гц) 641,5 и 620 соответственно. У 84 телят патология преобладала в зоне главных бронхов и бронха правой верхушечной доли, что сопровождалось более громкими звуками в диапазоне от 180 до 400 Гц (М=235,0; Мо=200 Гц). Доминирование воспалительных процессов в крупных бронхах слева краниальной, средней и каудальной, а справа в средней, каудальной и добавочной долях лёгкого констатировали у 117 голов. При этом у 108 телят усиливался шум на частотах от 600 до 950 Гц (М=738,5; Мо=750), а у 9 – в диапазоне 500-750 Гц (М=640,0; Мо=680,0). У 173 животных отмечали более глубокое поражение отмеченных выше долей, с вовлечением в патологический процесс бронхов среднего диаметра, что сочеталось с усилением интенсивности звука на частотах 844-1242 Гц (М=1050,0; Мо=1000), но у 7 с подобной патологией, в диапазоне 780-950 Гц (860,0; Мо=880). Скопление мокроты в дольковых бронхах краниальной доли, без выраженной воспалительной реакции в прилегающих тканях лёгких наблюдали у 70 голов, у 65 из которых фиксировали усиление звука в диапазоне 820-1102 Гц (М=980,2; Мо=1000), но у 5 телят при этом шумы становились громче на частотах 750-830 Гц (М=790; Мо=790). Преобладание патологических изменений в дольковых бронхах и альвеолах выявили у 136 телят, из числа которых у 134 голов наблюдали повышение уровня интенсивности шума

на частоте 1313-1406 Гц ($M=1374,8$; $M_0=1400$), а у 2 животных – в диапазоне 1336-1477 Гц ($M=1405,0$; $M_0=1450$).

Статистический анализ выявленных полигонов частот показал, что во всех случаях средняя арифметическая и мода не равны, т.е. имеет место ассиметричное распределение величин. В данном случае большее прикладное значение имеет мода, представляющая собой наиболее часто встречающуюся величину, в то время как среднее арифметическое значение следует рассматривать в сочетании с её ошибкой и среднеквадратическим отклонением, которые формируют узкий диапазон частот. Приняв за основу доминирующую величину моды, определили контрольные частоты, отражающие поражение конкретного сегмента респираторного тракта. При преобладании у крупного рогатого скота поражения в трахее, главных бронхах и бронха правой верхушечной доли максимальное повышение уровня интенсивности звука отмечается на частоте 200 Гц. Доминирование воспалительных процессов и обструктивных явлений в крупных бронхах слева в краниальной, средней и каудальной, а справа в средней, каудальной и добавочной долях лёгкого, имеющих в своей основе хрящевые полукольца, в большинстве случаев проявляется более громким звуком на частоте 750 Гц. Преимущественное поражение бронхов среднего диаметра, не имеющих хрящевого каркаса, а также дольковых бронхов в краниальной доле – на частоте 1000 Гц. Наличие патологических изменений в дольковых бронхах и альвеолах проявляется повышением уровня интенсивности шума на частоте 1400 Гц. При поражении нескольких сегментов дыхательных путей наблюдается полифоническая реакция – усиление звуков на соответствующих частотах.

Используя данные трахеофонографии здоровых животных и программу Reference Value Advisor [225] мы рассчитали референсный интервал интенсивности звука на выявленных контрольных частотах. У здоровых телят сила звука на частоте 200 Гц равна в покое минус 30 дБ и менее, а после апноэ (20 с) минус 25 дБ и менее, на 750 Гц менее соответственно минус 57 и минус 45 дБ, на 1000 Гц – минус 62 и минус 45 дБ, и на 1400 Гц – минус 64 и минус 50 дБ.

Показатели выше указанных параметров указывают на наличие патологии в соответствующих сегментах респираторного тракта (Рисунок 6).

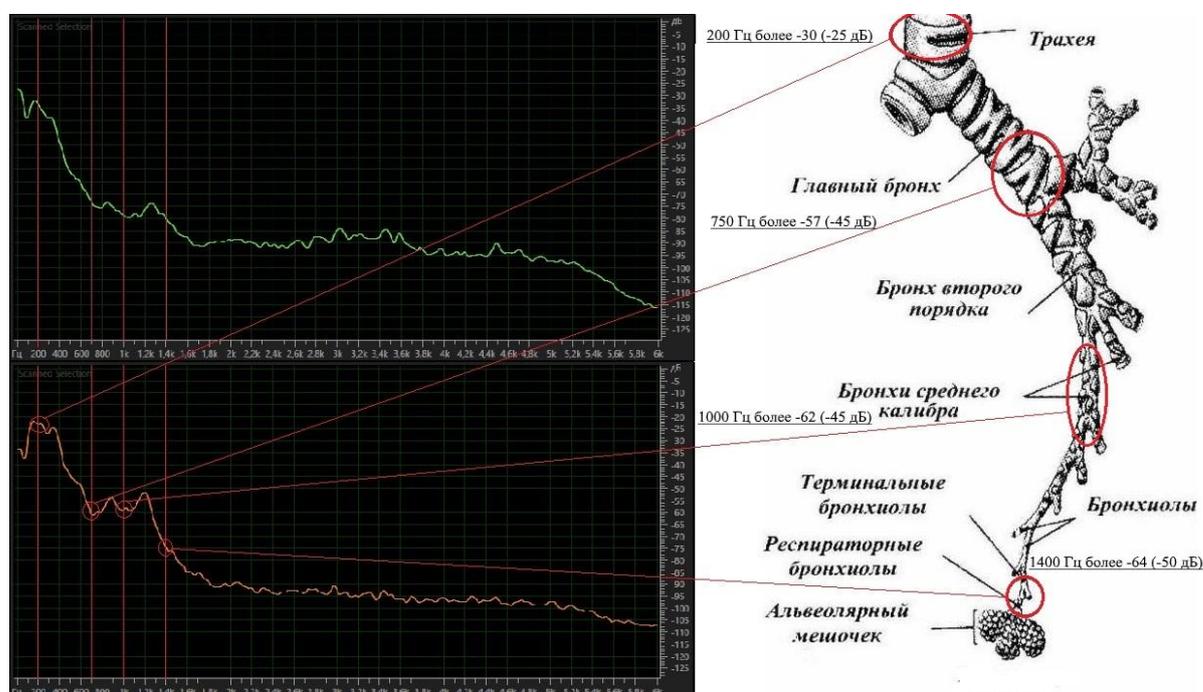


Рисунок 6 – Трахеофонограммы здоровых (верхняя фонограмма) и больных бронхопневмонией (нижняя) с проекцией отражаемых зон респираторного тракта

Помимо определения интенсивности звука на контрольных частотах программы акустического анализа позволяют определить длительность фаз дыхания и их соотношение. Расчёт отношения между фазами дыхания проводят по формуле:

$$T_{in}/T_{ex} = AV / CD, \quad (5)$$

где T_{in}/T_{ex} – отношение длительности вдоха к длительности выдоха; AV – длительность вдоха (с); BC – длительность межфазового интервала (с); CD – длительность – выдоха (с). У клинически здоровых телят отношение между фазами дыхания (ОФД) во время спокойного дыхания находится в пределах от 1,1 до 1,3. При ОФД менее 1,1 или более 1,3 констатируют нарушение ритма дыхания (Рисунок 7).

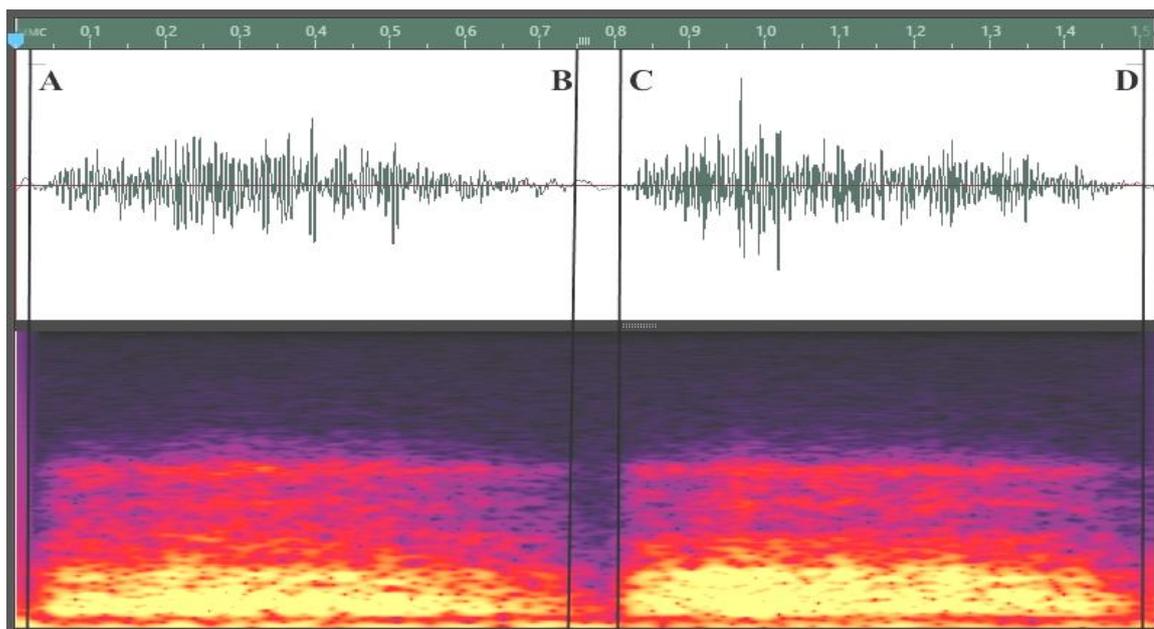


Рисунок 7 – Трахеофонограмма телёнка больного бронхопневмонией: $T_{in}/T_{ex} =$
 $AB / CD = 0,73 / 0,7 = 1,04$ с

Полученные результаты стали основанием для разработки нового метода диагностики болезней органов дыхания у телят, способа оценки эффективности их лечения и выявления остаточных патологических явлений у переболевших животных.

3.3 Изучение функционально-метаболических изменений в организме телят при бронхопневмонии в период реконвалесценции

Представленные выше результаты исследования заболеваемости органов дыхания у телят показали, что в большинстве (73,8 %) случаев это повторное возникновение патологии, которое преимущественно (88 %) проявляется сочетанием нескольких болезней, среди которых наиболее часто (66,7 %) встречается бронхопневмония. Учитывая важное значение в возникновении бронхопневмонии микроорганизмов, повторное заболевание может быть проявлением: а) реинфекции, в случаях восстановления патогенетической роли уже имеющихся возбудителей на фоне иммунологической недостаточности или

появления у них резистентности к антибиотикам, б) суперинфекции, что часто наблюдается при расширении спектра возбудителей во время формирования групп животных из разных хозяйств-репродукторов, в) коинфекции – на фоне иммуно-метаболических сбоев и увеличения степени микробной контаминации организма по причине возникновения других заболеваний, в частности респираторные заболевания в сочетании с болезнями желудочно-кишечного тракта в периоды смены рационов. В условиях практики, исключить указанные варианты повторного заболевания, невозможно. Однако, в большинстве случаев, для развития реинфекций необходима морфофункциональная предрасположенность, которая у переболевших животных может быть в виде осложнений или остаточных явлений пневмонии. В соответствии с этим можно предположить, что уменьшить риск повторного заболевания бронхопневмонией можно за счёт снижения выраженности патофизиологических явлений в период реконвалесценции. Однако, как это было отмечено в анализе литературы, данный вопрос в ветеринарии изучен недостаточно.

С целью изучения функционально-метаболических изменений в организме телят в постклинический период бронхопневмонии, был проведён опыт в условиях комплекса по откорму молодняка крупного рогатого скота АО «Юбилейное». В день поступления новой партии молодняка ($n=240$) в возрасте 5-6 месяцев, закупленных в трёх хозяйствах-поставщиках, было проведено их комплексное обследование, результаты которого показали, что у 7,9 % ($n=19$) наблюдается респираторный синдром. Остальные телята (92,1% или 221 гол.) были признаны клинически здоровыми. Серологический анализ крови здоровых животных показал, что они серонегативны к вирусам ИРТ, БД-БС, аденовирусу и РС-инфекции, но имеются специфические антитела к вирусу ПГ-3 с титром в диапазоне 1:64-128. В течение 14 дней, нахождения на комплексе, у 95 (43,0 %) телят появились симптомы респираторных заболеваний, а у 87 из них диагностировали бронхопневмонию, которая у 13 телят протекала в лёгкой, у 72 – в средней и у 2 – в тяжёлой форме. В опыте были задействованы больные со

средней тяжестью течения болезни, что проявлялось в угнетении аппетита, снижении двигательной активности, наличии безболезненного, влажного и глубокого кашля в покое, который усиливался утром, после физической нагрузки и во время приёма корма. Дыхание животных было безболезненным, имелась смешанная одышка в покое, усиливающаяся во время приёма корма. При осмотре телят постоянно наблюдалось выделение катаральной мокроты, но во время кашля она была катарально-гнойной. При проведении аускультации выслушивались разнокалиберные хрипы и звуки крепитации. Помимо этого, у больных отмечали усиление второго тона, аритмию и экстрасистолию, а также у них по сравнению со здоровыми оказались выше температура тела и пульс, соответственно на 3,8 и 17,5 %. Серологический анализ сыворотки крови показал, что у данных телят не произошло достоверных изменений серологического профиля: сохранился прежний титр антител к вирусу ПГ-3 (1:64-128) и отсутствовали антитела к другим анализируемым вирусам. В соответствии с этим роль вирусов в возникновении бронхопневмонии была определена как вторичная. В назальной слизи с помощью бактериологических методов исследования были выделены *Staphylococcus aureus* (у 81,9 %), *Staphylococcus epidermidis* (41,7 %), *Streptococcus pneumoniae* (100 %), *Pasteurella multocida* (22,2 %), *Enterococcus faecium* (58,3 %), *Escherichia coli* O26 (81,9 %) и *Escherichia coli* O141 (100 %). Методом диффузии в агар с использованием дисков определили чувствительность выделенных бактерий к антибиотикам. На основании этого было установлено, что в 100 % случаев выделенные микроорганизмы чувствительны к гентамицину и рифампицину, в 80 % - к ампициллину, амоксициллину, энрофлоксацину, фуросемиду и стрептомицину; в 60 % - к левомецетинолу; в 40 % - к норфлоксацину и доксициклину; в 20 % - к эритромицину, тетрациклину и фуразолидону. При этом тилозин в 80 % и полимиксин в 20 % случаев усиливали рост выделенных культур.

Таким образом, в опыте были задействованы телята больные бронхопневмонией, в возникновении которой ведущую роль играла ассоциация

грамположительных и грамотрицательных бактерий или в соответствии с МКБ-10: J18.0 – «Бронхопневмония неуточнённая».

Из числа клинически здоровых и больных животных по принципу подбора аналогов, были сформированы две группы: №1 (n=30) - клинически здоровые, №2 (n=72) - больные бронхопневмонией со средней тяжестью течения болезни. Здоровые и больные телята были размещены в изолированных клетках по 15-18 голов в каждой, где им организовали содержание в оптимальных условиях микроклимата, полноценное кормление и поение тёплой (17°C) водой.

На основании клинических данных и лабораторных исследований был проведен следующий курс лечения: в течение 7 дней животным внутримышечно вводили 4 % раствор гентамицина сульфата, в дозе 0,75 мл на 10 кг массы тела с интервалом 10-12 часов. Вместе с этим в первый и третий день лечения внутривенно вводили 10 % раствор кальция хлористого в дозе 20 мл/гол и 40 % раствор глюкозы в дозе 20 мл/гол, а также в первый день внутримышечно инъецировали препарат «Тетравитам» в дозе 0,2 мл на 10 кг массы тела, который повторяли на 5 день. На 2 и 4 день лечения проводили новокаиновую блокаду звёздчатых симпатических узлов 0,25 % раствором новокаина в дозе 20-30 мл.

Через 24 часа после завершения курса лечения (8 день опыта) было проведено клиническое обследование животных, результаты которого показали, что у них не произошло достоверных изменений серологического профиля: отсутствуют антитела к вирусам ИРТ, ВД-БС, аденовирусу и РС-инфекции, а титр специфических антител к вирусу ПГ-3 существенно не изменился, хотя расширился его диапазон (1:48-128). У всех телят исчезли симптомы бронхопневмонии. На 3, 6, 10, 13, 18 и 25 дни после завершения курса лечения животные подвергались комплексному клинико-инструментальному обследованию с забором проб крови и мокроты для лабораторного исследования.

После было проведено два уровня ретроспективного анализа полученных результатов. Задачей первого анализа было изучение функциональных и метаболических изменений, происходящих в организме телят в постклинический

период бронхопневмонии. При этом использовали данные комплексного обследования, полученные в первый день формирования опытных групп (период разгара болезни), а также на 1, 3, 6, 10, 13, 18 и 25 дни после завершения курса лечения. Задачей второго уровня анализа было выявление вариантов течения периода реконвалесценции. Для проведения этой работы использовали результаты обследования животных на 1, 3, 6, 10, 13, 18 и 25 дни после завершения курса лечения и клинического наблюдения в течение последующих 3-х месяцев.

3.3.1 Состояние внешнего дыхания в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Анализ полученных результатов показал, что у больных в сравнении с контрольными, в звене внешнего дыхания отмечено повышение частоты дыхательных движений (ЧДД) на 91,3 %, аэродинамического сопротивления (R_{aw}) в 3,8 раз, давления воздуха во время вдоха (P_{in}) и давления воздуха во время выдоха (P_{ex}) в 2 раза, внутригрудное давление ($P_{oes-Por}$) в 2,3 раза, а работа выдоха (W_{ex}) на 69,7 % соответственно. Помимо этого, имело место снижение дыхательного объёма выдоха (V_T) на 60,6 %, минутного объёма дыхания (MV) на 24,6 % и объёмной скорости выдоха (V) на 39,7 % (Таблица 8).

У животных из группы 1 (контроль, здоровые) показатели внешнего дыхания в течение всего периода наблюдения существенно не изменялись и соответствовали референсным параметрам здоровых животных.

Таким образом, в период разгара бронхопневмонии имеет место нарушение параметров внешнего дыхания, что проявляется в уменьшении дыхательных объёмов и вентиляции лёгких, а также в увеличении работы дыхательных мышц и механического сопротивления движению воздуха по дыхательным путям.

Анализ характера изменений в период реконвалесценции позволил выделить три подгруппы животных. В течение 6 дней после завершения курса лечения у 47

Таблица 8 – Состояние внешнего дыхания телят в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Показатели	Исходные данные	Группа	Постклинический период (дни)						
			1	3	6	10	13	18	25
ЧДД/мин.	23,0±0,58 44,0±0,77*	1	23,7±0,50	23,4±0,38	23,4±0,45	24,0±0,27	24,0±0,53	24,0±0,60	23,0±0,48
		2А	36,0±0,63*	28,4±0,57*	26,0±0,33*	24,8±0,60	23,8±0,70	24,5±0,60	23,7±0,30
		2Б	45,8±0,51*	38,5±0,65*	36,0±0,42*	36,5±0,51*	36,1±0,44*	35,3±0,49*	34,8±0,52*
		2В	37,0±0,47*	30,5 ±0,53*	29,4±0,45*	31,3±0,40*	28,8±0,60*	31,0±0,55*	28,5±0,62*
V _T , мл.	1308,0±8,00 515,8±14,00*	1	1296,7±7,3	1307,2±10,05	1310,5±10,00	1298,0±11,30	1313,1±10,30	1313,8±8,50	1311,6±10,10
		2А	710,0±9,00*	918,6±14,6*	999,9±12,96*	1199,1±18,80	1291,0±12,50	1320,0±11,05	1316,8±12,00
		2Б	721,0±8,50*	785,0±10,70*	750,8±10,10*	765,0±9,30*	812,0±9,60*	920,0±8,40*	895,0±9,90*
		2В	740,7±10,00*	895,0±10,30*	990,0±8,90*	959,5±9,30*	1000,0±9,70*	950,9±10,80*	1003,9±12,00*
MV, л.	30,1±1,40 22,7±0,50 *	1	30,7±1,00	30,6±0,90	30,7±0,80	31,2±0,90	31,5±1,00	31,5±0,80	30,2±0,70
		2А	25,6±0,40*	26,1±0,96*	26,0±0,60*	29,7±0,28	30,7±0,59	32,3±0,67	31,2±0,30
		2Б	33,0±0,40*	30,2±1,00	27,0±0,40*	27,9±0,23*	29,3±0,30*	32,5±0,10	31,1±0,25
		2В	27,4±0,35*	27,3±0,88*	29,1±0,17*	30,0±0,30	28,8±0,44*	29,5±0,80*	28,6±0,40
V, мл/с	146,0±1,50 88,0±1,00*	1	145,7±1,45	145,0±1,48	146,0±1,00	145,8 ±1,17	147,0±1,14	147,0±1,31	146,7±1,35
		2А	110,0±1,30*	129,5±1,20*	139,3±1,37*	144,9±1,29	146,0±1,00	148,1±1,50	145,9±1,50
		2Б	109,0±1,18*	130,3±1,10*	148,0±1,50	112,0±1,15*	89,5±1,69*	169,5±2,46*	171,3±2,86*
		2В	111,5±1,20*	143,8±1,70	140,3±1,60*	137,0±1,68	110,0±1,85*	142,0±3,30	138,3±1,50*
P _{in} , мм. вод. ст.	44,7±1,00 96,5±0,98*	1	44,7±0,68	45,1±0,68	45,1±0,71	44,9±0,50	44,8±0,60	45,0±0,59	44,8±0,50
		2А	68,0±1,05*	62,2±0,93*	51,7±0,92*	49,8±0,74*	45,9±0,66	45,0±0,70	45,0±0,66
		2Б	69,9±0,88*	64,5±0,90*	58,4±0,69*	56,7±0,50*	57,0±0,48*	59,7±0,60*	57,8±0,60*
		2В	65,0±0,53*	45,9±0,70	52,0±0,52*	56,8±0,38*	62,0±0,53*	51,0±0,62*	60,0±0,51*
P _{ex} , мм. вод. ст.	44,7±0,60 97,4±0,90*	1	45,1±0,60	45,1±0,67	45,2±0,54	44,9±0,55	44,8±0,52	45,0±0,53	44,8±0,60
		2А	68,5±0,80*	62,0±0,77*	51,1±0,70*	49,5±0,61*	46,3±0,61*	45,3±0,60	45,0±0,72
		2Б	70,8±0,96*	67,7±1,03*	57,0±1,00*	55,8±1,20*	55,3±0,80*	57,0±1,01*	56,1±0,80*
		2В	65,3±0,80*	45,1±0,85	51,7±0,80*	57,3±0,77*	61,7±0,40*	50,5±1,00*	60,5±0,90*
ΔP _{in} /P _{ex} , мм. вод. ст.	0±0 -0,9±0,07	1	-0,4±0,01	0±0	-0,1±0,05	0±0	0±0	0±0	0±0
		2А	-0,5±0,02	0,2±0,01	0,6±0,05	0,2±0,01	-0,4±0,02	-0,3±0,03	0±0
		2Б	-0,9±0,02	-3,2±0,02	1,4±0,11	0,9±0,09	1,7±0,03	2,7±0,09	1,7±0,12
		2В	-0,3±0,03	0,8±0,05	0,3±0,06	-0,5±0,05	0,3±0,01	0,5±0,04	-0,5±0,07
P _{oes} – P _{og} , мм. вод. ст.	43,8±0,74 99,0±0,85*	1	43,7±0,70	44,0±0,68	43,7±0,55	43,4±0,57	43,7±0,86	43,7±0,69	43,9±0,77
		2А	59,9±0,80*	51,0±0,79*	49,8±0,74*	44,5±0,68	43,3±0,86	44,1±0,56	43,9±0,81
		2Б	62,3±0,86*	59,7±1,11*	52,6±1,37*	52,3±0,87*	51,5±0,80*	53,6±0,98*	54,3±0,89*
		2В	60,0±0,90*	44,8±1,20	50,0±0,58*	55,3±0,44*	60,0±0,50*	49,3±0,79*	61,5±0,41*
W _{ex} , кг/мин.	1,32±0,04 2,24±0,07*	1	1,34±0,07	1,34±0,06	1,34±0,05	1,35±0,08	1,37±0,06	1,37±0,06	1,32±0,05
		2А	1,53±0,04*	1,33±0,04	1,29±0,07	1,32±0,05	1,33±0,05	1,42±0,04	1,37±0,08
		2Б	2,05±0,07*	1,80±0,10*	1,42±0,09	1,46±0,04	1,51±0,07	1,74±0,02*	1,69±0,06*
		2В	1,64±0,03*	1,22±0,03*	1,46±0,12	1,66±0,04*	1,73±0,08*	1,45±0,05	1,76±0,04*
Raw, кПа.	0,32±0,008 1,21±0,045*	1	0,31±0,005	0,32±0,008	0,31±0,008	0,31±0,008	0,31±0,008	0,32±0,007	0,31±0,006
		2А	0,48±0,007*	0,37±0,007*	0,35±0,005*	0,31±0,005	0,32±0,011	0,32±0,010	0,32±0,007
		2Б	0,50±0,008*	0,45±0,006*	0,37±0,006*	0,57±0,013*	0,68±0,008*	0,26±0,005*	0,27±0,005*
		2В	0,48±0,008*	0,27±0,002*	0,24±0,005*	0,43±0,008*	0,47±0,006*	0,39±0,005*	0,40±0,005*

Примечание – * - $p \leq 0,05$ в сравнении с клинически здоровыми животными, в «Исходные данные»: числитель – здоровые, знаменатель – больные в стадии разгар бронхопневмонии

телят (2А) отмечено снижение ЧДД на 27,8 %, а на 10-й день она соответствовала параметрам здоровых (группа 1) и до конца опыта достоверно не изменялась.

Аналогичная динамика отмечена со стороны V_T и MV , которые в течение первых трёх дней выздоровления увеличились на 29,3 и 2 %, а в период с третьего по десятый день на 43,4 и 19,5 %. Объёмная скорость выдоха нормализовалась в течение шести дней, увеличившись на 26,6 %.

Более длительный период восстановления потребовался показателям давления воздуха, которые уменьшились до уровня здоровых во время вдоха на 13, во время выдоха – на 18 день. При этом динамика разницы между давлением во время разных фазах дыхания характеризовалась сравнительно высокой вариабельностью и нормализовалась только на 25 день выздоровления. Аэродинамическое сопротивление после резкого спада на 22,9 % в первые три дня постклинического периода, плавно снижалось в течение последующих 7 дней до уровня контроля. Вместе с резким падением аэродинамического сопротивления также снизился на 13,1 % показатель работы дыхания, который в дальнейшие 10 дней был меньше показателей здоровых животных на 0,7-3,7 %, при этом восстановление внутригрудного давления произошло на 10-й день постклинического периода, после чего он достоверно не отличался от показателей контрольной группы.

У 15 телят (2Б) динамика изучаемых параметров была иной. Наиболее выраженные изменения наблюдались в течение первых шести дней после лечения, когда снизились показатели ЧДД на 21,4 %, Poes-Por на 15,6 %, W_{ex} на 30,7 %, P_{in} на 16,5 %, а P_{ex} на 19,5 %. Однако, все указанные значения не достигли уровня здоровых и достоверно отличались от них, а объём выдоха к концу опыта был ниже уровня контроля на 31,8 %, но минутный объём дыхания достоверно не отличался от показателя здоровых животных.

Объёмная скорость выдоха, имела иную динамику, которая характеризовалась увеличением на 35,8 % в течение первых 6 дней, с последующим снижением на 39,5 % до 13-го дня и резким повышением на 89,4 %

на заключительном этапе опыта. Аэродинамическое сопротивление так же изменялось нетипично, после её уменьшения на 26 % в течение 6 дней отмечалось увеличение на 54,0-83,8 % до 13 дня, с последующим спадом в конце наблюдения на 61,8 % до уровня, который оказался ниже контроля на 12,9-18,0 %.

У 10 животных (2В) в первые три дня постклинического периода наблюдалось снижение частоты дыхания на 17,6 %, внутригрудного давления на 25,3 %, давления во время вдоха на 29,4 % и выдоха на 30,9 %, но увеличение объёмной скорости выдоха на 29 %. При этом показатели V_T , MV , V и $P_{oes-Pog}$ достигли уровня здоровых животных. Однако далее указанные параметры изменились в сторону исходного уровня, а дальнейшая их динамика характеризовалась волнообразностью, достоверно отличаясь от контроля. Показатели работы и аэродинамического сопротивления в течение трёх дней уменьшились на 40,5 и 43,8 %, оказавшись ниже значений здоровых на 9 и 15,6 % соответственно. Столь низкий уровень R_{aw} сохранялся до 6 дня, в то время как показатель работы дыхания увеличился на 19,7 %, после чего произошло увеличения аэродинамического сопротивления на 79,2 %. Так на 10 день показатели W_{ex} и R_{aw} превышали параметры сравнения соответственно на 23 и 38,7 %, и в дальнейшем существенно не изменялись, хотя и имели волнообразную динамику.

Таким образом, в постклинический период выздоровления бронхопневмонии происходят существенные изменения параметров внешнего дыхания, выраженность которых характеризуется сравнительно высокой индивидуальной вариацией. У 65,3 % животных большинство изучаемых показателей нормализуется в течение 10-13 суток после завершения курса лечения, хотя давление воздуха во время вдоха и выдоха достигает уровня здоровых только на 18-25 сутки. Принципиально иная картина наблюдается у 20,8 % телят, у которых патологический профиль изучаемых параметров сохраняется в течение всего периода наблюдения. У 13,9 % телят в течение первых 3-6 дней отмечается стремление к нормализации большинства изучаемых параметров,

однако в дальнейшем усиливается патологическая тенденция, что проявляется в чередовании положительной и отрицательной динамики показателей внешнего дыхания.

3.3.2 Состояние мукоцилиарной системы в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Мукоцилиарная система (МЦС) обеспечивает санацию респираторного тракта и участвует в формировании механического, химического и термического барьера, а также локального иммунитета. Основными её элементами являются реснитчатый эпителий, перилимфарный слой секрета и собственно слизь, обеспечивающие лёгочной (мукоцилиарный) клиренс (МЦК) — процесс передвижения слизи в воздухоносных путях. Исследования МЦС проводили с использованием:

- методов исследования мокроты;
- методов определения показателей внешнего дыхания, уровень которых зависит от состояния мукоцилиарного транспорта.

Полученные при этом результаты показали, что у здоровых животных (группа 1, контроль) отсутствовала одышка и кашель, при аускультации выслушивалось только везикулярное дыхание за лопаткой в средней части легочного поля. На трахеофонограмме (Таблица 9) интенсивность звука на контрольных частотах не выходила за пределы нормы: на частоте 200 Гц во время спокойного дыхания менее минус 30 дБ, а во время активированного выдоха менее минус 25 дБ, на частоте 750 Гц \leq минус 57 и минус 45 дБ, на частоте 1000 Гц \leq минус 62 и минус 45 дБ, на частоте 1400 Гц \leq минус 64 и минус 50 дБ. Из носовых отверстий выделяется незначительное количество слизи (нозально-трахео-бронхиального секрета) показатели вязкости и адгезии которой находились в пределах референсного интервала.

Таблица 9 – Показатели мукоцилиарной системы в разгар бронхопневмонии и в постклинический период выздоровления бронхопневмонии у телят

Показатели	Исходные данные	Группа	Постклинический период (дни)						
			1	3	6	10	13	18	25
Нозально-трахео-бронхиальный секрет									
Вязкость слизи, м ² /с*10 ⁻⁶	1,210±0,006 1,315±0,008*	1	1,213±0,010	1,210±0,008	1,210±0,008	1,212±0,010	1,214±0,010	1,215±0,015	1,208±0,013
		2Г	1,325±0,009*	1,290±0,015*	1,252±0,010*	1,228±0,015	1,228±0,012	1,225±0,009	1,227±0,013
		2Д	1,318±0,011*	1,285±0,019*	1,268±0,015*	1,278±0,020*	1,305±0,023*	1,310±0,014*	1,328±0,020*
		2Е	1,318±0,007*	1,283±0,016*	1,280±0,019*	1,282±0,013*	1,278±0,021*	1,283±0,013*	1,279±0,020*
Адгезия слизи, г/см ²	1,020±0,007 1,234±0,005*	1	1,017±0,006	1,015±0,006	1,021±0,015	1,016±0,015	1,019±0,015	1,019±0,020	1,022±0,027
		2Г	1,239±0,012*	1,217±0,007*	1,179±0,024*	1,150±0,024*	1,060±0,017*	1,038±0,021	1,040±0,017
		2Д	1,240±0,008*	1,209±0,018*	1,199±0,020*	1,214±0,013*	1,218±0,015*	1,227±0,017*	1,229±0,020*
		2Е	1,238±0,005*	1,238±0,011*	1,230±0,016*	1,230±0,017*	1,249±0,015*	1,260±0,020*	1,265±0,014*
L200, дБ	- 40,8±1,27 - 23,0±1,64*	1	- 39,5±1,07	- 41,0±1,15	- 41,0±1,33	- 40,8±1,08	- 40,0±1,26	- 39,9±1,33	- 41,5±1,47
		2Г	- 30,4±1,70*	- 31,6±1,20 *	- 27,7±1,07*	- 29,3±1,15*	- 32,0±0,96*	- 35,0±1,62*	- 36,2±1,37*
		2Д	- 29,7±1,28*	- 30,9±0,99*	- 30,0±0,79*	- 31,7±1,15*	- 29,0±1,07*	- 32,0±1,11*	- 33,0±1,31*
		2Е	- 30,0±1,41*	- 31,0±0,75*	- 31,0±1,17*	- 32,8±1,13*	- 31,0±0,85*	- 33,6±1,30*	- 33,6±0,75*
L750, дБ	- 63,8±1,79 - 48,0±1,63*	1	- 62,5±1,77	- 63,8±1,50	- 64,0±0,99	- 64,7±1,58	- 65,0±1,80	- 63,0±1,00	- 63,7±1,70
		2Г	- 52,0±0,90*	- 56,6±1,42*	- 50,0±1,39 *	- 56,6±1,45*	- 58,5±1,53*	- 60,0±1,58*	- 58,9±1,30*
		2Д	- 50,4±1,50*	- 55,9±1,00*	- 51,0±1,03*	- 56,8±0,88*	- 57,2±1,28*	- 58,8±1,07*	- 58,0±1,44*
		2Е	- 52,8±1,48*	- 55,5±1,15*	- 53,0±1,33*	- 52,9±1,09*	- 54,0±0,96*	- 55,2±1,12*	- 54,2±0,95*
L1000, дБ	- 67,6±1,17 - 50,0±2,00*	1	- 68,2±1,05	- 68,5±0,98	- 67,7±1,31	- 68,5±1,11	- 68,0±1,11	- 67,8±1,30	- 68,0±1,25
		2Г	- 57,0±1,09*	- 60,0±1,15*	- 62,3±1,00*	- 63,5±1,56*	- 65,9±1,38	- 66,9±1,40	- 66,9±1,50
		2Д	- 56,2±1,18*	- 58,0±0,74*	- 59,5±0,85*	- 55,0±1,75*	- 53,9±1,00*	- 59,0±1,61*	- 60,0±0,96*
		2Е	- 56,5±1,30*	- 59,0±1,08*	- 57,0±1,21*	- 57,8±1,40*	- 57,5±1,17*	- 60,0±0,79*	- 58,2±1,05*
L1400, дБ	- 70,2±1,70 - 54,0±2,06*	1	- 70,8±1,48	- 70,0±0,78	- 72,0±1,63	- 70,0±1,49	- 72,0±1,55	- 70,6±1,38	- 70,8±1,26
		2Г	- 57,0±1,30*	- 64,2±1,62*	- 63,9±1,08*	- 66,8±1,22*	- 66,5±1,38*	- 68,0±1,75	- 68,0±1,08
		2Д	- 58,0±1,19*	- 61,6±1,00*	- 61,9±1,21*	- 65,8±1,40*	- 65,2±0,89*	- 66,9±1,08*	- 66,0±2,16*
		2Е	- 56,3±2,08*	- 59,9±0,58*	- 61,7±1,30*	- 61,0±0,74*	- 59,8±1,50*	- 61,7±1,23*	- 61,0±1,14*

Примечание – * - $p \leq 0,05$ в сравнении с клинически здоровыми животными, в «Исходные данные»: числитель – здоровые, знаменатель – больные в стадии разгар бронхопневмонии

В дальнейшем у животных из группы 1 в течение всего периода наблюдения существенно не изменялись показатели мукоцилиарного транспорта, соответствуя референсным параметрам здоровых животных.

При обследовании больных было выявлено, что в разгар бронхопневмонии имеет место смешанная одышка, продуктивный (влажный) кашель, который у 22 (30,6 %) телят был приглушённый и короткий, но у 88 (69,4 %) – громкий приступообразный. Выделялась слизисто-гнойная мокрота с объёмной долей гноя от 20 до 45 %. Вязкость её была выше показателей здоровых на 8,7 %, а адгезия на 21 %. Микроскопия мазков мокроты, показала наличие в ней большого числа микрофлоры, лимфоцитов и нейтрофилов, всегда присутствуют, но в меньшем количестве, базофилы, альвеолярные макрофаги и продукты деструкции слизистой оболочки (Рисунок 8 и 9).

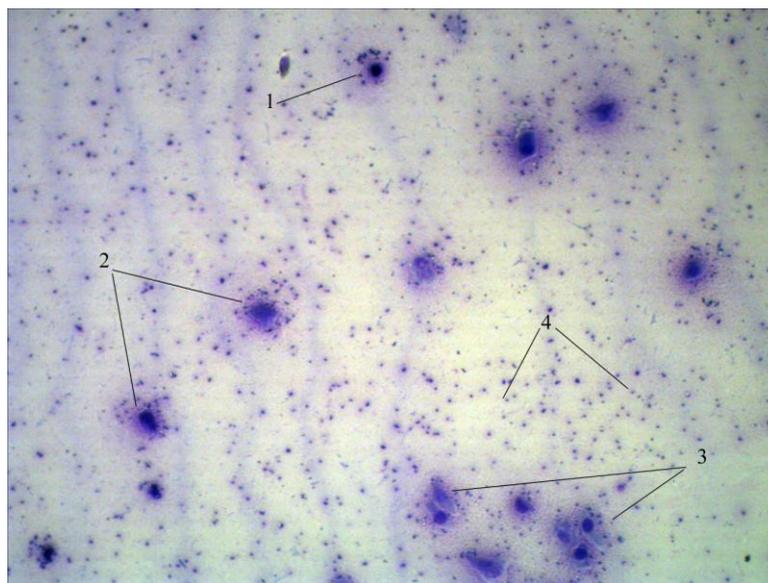


Рисунок 8 – Бронхопневмония, разгар болезни. Трахеобронхиальный экссудат, окраска по Романовскому-Гимзе (x 160): 1 – лимфоцит, 2 – полиморфно-ядерные лейкоциты, 3 – эпителиальные клетки, 4 – грамположительные и грамотрицательные бактерии

При этом лимфоциты имеют характерную для них округлую форму с гомогенным ядром, расположенным по центру и занимающим большую часть клетки, вокруг которого видна узкая полоска цитоплазмы. В отличие от них

нейтрофилы имеют менее интенсивно окрашенное ядро, которое разделено на несколько сегментов и расположено по периферии клетки, а при большем увеличении в цитоплазме выявляются множественные гранулы. Эпителиальные клетки преимущественно расположены группами, имеют полиморфную форму и относительно небольшое ядро.

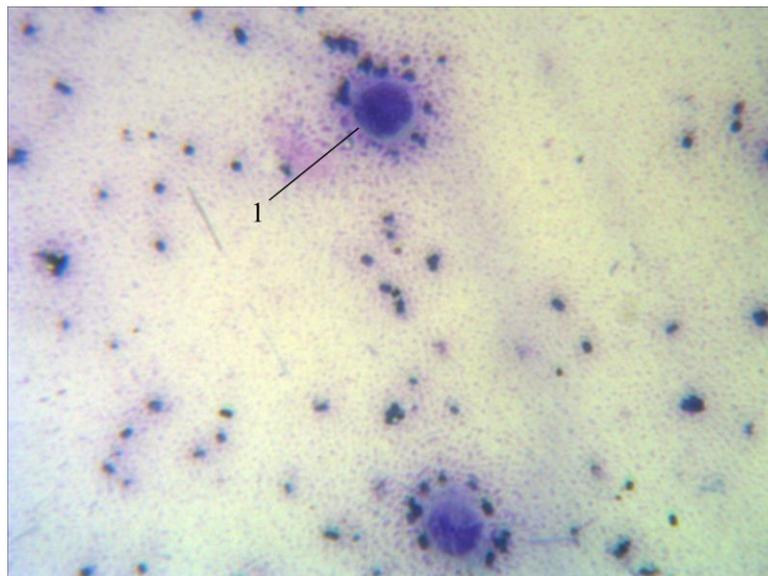


Рисунок 9 – Бронхопневмония, разгар болезни. Трахеобронхиальный экссудат, окраска по Романовскому-Гимзе (x 640): 1 – лимфоцит

Отмечено, что число нейтрофилов возрастает с увеличением содержания гноя в мокроте, а число макрофагов выше у животных с поражением дистального отдела бронхиального дерева. Анализ сочетания изменений трахеофонограммы и результатов микроскопии мокроты, показал, что имеется прямая зависимость количества макрофагов от степени поражения бронхиол и альвеол. Так, при усилении интенсивности звука на частотах 750 и 1000 Гц, в одном поле зрения препарата мокроты содержится $0,3 \pm 0,03$ шт, но при дополнительном изменении громкости шумов на частоте 1400 Гц наблюдает уже $2,4 \pm 0,06$ шт. макрофагов. При аускультации грудной клетки в области проекции лёгких были выявлены разнокалиберные хрипы и звуки крепитации.

Методом трахеофонографии установили усиление интенсивности звука на частоте 200, 750, 1000 и 1400 Гц соответственно на 43,6; 24,8; 26 и 23,1 %.

Таким образом, в разгар бронхопневмонии имело место нарушение ритма дыхания, кашель, гиперсекреция и нарушение выведения слизисто-гнойной мокроты с повышенной вязкостью и адгезией.

Через сутки после завершения курса лечения у телят отсутствовали одышка и кашель, а из носовых отверстий выделялось незначительное количество слизи. Однако сохранились патологические отклонения результатов аускультации, трахеофонографии и реологических свойств мокроты, по характеру выраженности которых выделили три подгруппы животных. Методом аускультации в первый день после лечения выявлялись слабые разнокалиберные хрипы, который у телят из подгруппы 2Г исчезли на 6 день опыта, но в подгруппе 2Д они сохранялись в течение всего периода наблюдения, а в подгруппе 2Е – мелкопузырчатые хрипы появились только на 18-25 день.

Так у 43 переболевших (2Г) разнокалиберные хрипы исчезли на 6 день опыта. В этот же срок нормализовалась интенсивность звука на частоте 200 и 750 Гц, но на 1000 и 1400 Гц это произошло только на 13 сутки. Несмотря на нормализацию акустических параметров дыхательных шумов, уровень контроля достигли только в конце опыта показатели на частоте 1000 и 1400 Гц. Реологические параметры слизи восстанавливались не одновременно. Вязкость достигла референсного диапазона на 6-й, но уровня контроля на 10-й день, в то время как аналогичные изменения адгезия произошли соответственно на 13 и 18 день.

У 14 телят (2Д) разнокалиберные хрипы исчезли на 6 день, но уже на 13-18 дни, вновь появились. В течение всего опыта интенсивность звука на трахеофонограмме была выше уровня контроля, хотя до референсного уровня данный показатель снизился на длине волны 200 Гц в течение 18 дней, на 750 и 1400 Гц соответственно – 13 и 10 дней. На длине волны 1000 Гц в течение всего периода наблюдения сила звука не восстановилась. Выделяемая слизь до 6-го дня

была слизистой, но с 10-го дня это уже слизисто-гнойная мокрота, в которой содержание гноя на 10 день составляло 5-7 %, на 13, 18 и 25 дни соответственно 12-15; 28-30 и 32-35 %. В течение всего опыта изучаемые реологические показатели мокроты были выше нормы и уровня контроля, хотя в течение 6 дней наблюдали снижение вязкости и адгезии слизи на 3,3 – 3,8 %, но в дальнейшем появилась обратная тенденция. В результате чего на 25 день данные показатели превышали значения здоровых на 9,9 и 20,3 %.

Для 15 животных (2Е) было характерно исчезновение хрипов на 10-13 дни, выделение в течение всего опыта слизистой мокроты со сравнительно высоким содержанием клеточных элементов слизистой оболочки и повышенными реологическими параметрами. Так, с 3 по 25 день после лечения вязкость и адгезии превышала уровень контроля соответственно на 5,3-6 % и 21-22,6 %. Интенсивность звука на трахеофонограмме на всех контрольных частотах оказалась выше уровня сопоставимой группы. Так показатели интенсивности звука в период с 3 по 25 день были выше уровня здоровых животных на частоте 750 Гц на 12,4-18,2 %, на частоте 1000 Гц на 13,9-15,8 % и на частоте 1400 на 12,6-14,4 %. И хотя периодически появлялись положительные тенденции изменения данного показателя, он не достиг референсного диапазона. Исключение составляет громкость шумов на частоте 200 Гц, которая на 10 день достигла пределов нормы.

Микроскопическая картина трахеобронхиального секрета в постклинический период выздоровления характеризуется снижением степени микробной контаминации и уменьшением количества лимфоцитов, длительным присутствием эпителиальных клеток с расширением их видового состава. Например, выделяется плоский и цилиндрический эпителий (Рисунок 10). При этом клетки плоского эпителия многоугольные (преимущественно четырёхугольные) с полиморфным ядром. В сравнение с ними клетки цилиндрического эпителия мельче и имеют удлинённую форму, один конец

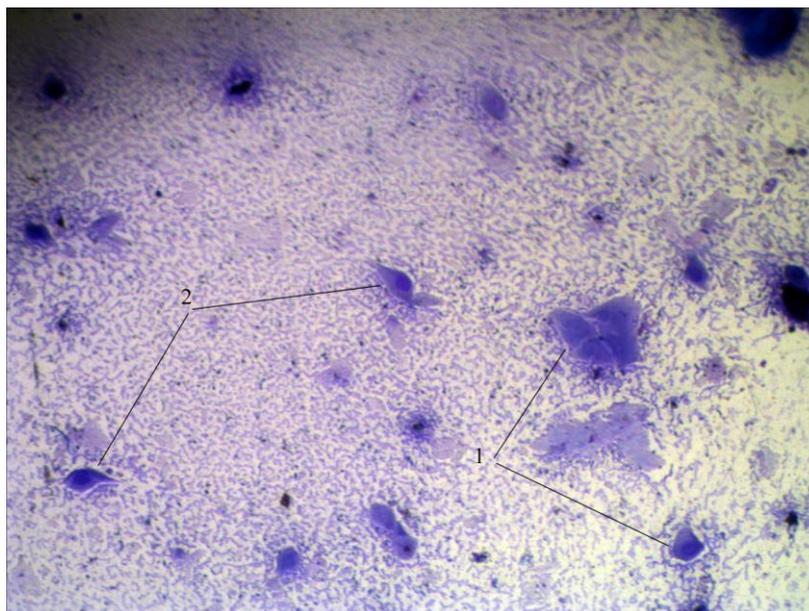


Рисунок 10 – Бронхопневмония, 3 день периода реконвалесценции. Трахеобронхиальный экссудат, окраска по Романовскому-Гимзе (x 160): 1 – плоский эпителий, 2 – цилиндрический эпителий

которой заострён, а второй расширен и имеет реснички. Ядро небольшое и так же имеет вытянутую форму. Помимо этого часто встречаются клетки мерцательного эпителия без ресничек, в виде запятой или веретена.

Помимо общих, выявлены межгрупповые особенности цитологического профиля мокроты. Так, у телят из подгруппы 2Е имеет место сравнительно большое количество тканевых элементов, которые часто представлены крупными конгломератами десквамированного эпителия (Рисунок 11).

Помимо этого у отдельных животных в мокроте возрастает количество тканевых базофилов (Рисунок 12), а у некоторых появляются эозинофилы, что указывает на возникновение аллергического компонента. При этом базофилы выглядят как сравнительно крупные клетки неправильной формы, со слабо различимым ядром, которое закрыто гранулами синего цвета. В отличие от них эозинофилы имеют сравнительно хорошо различимое ядро, разделённое на сегменты и гранулы красного цвета. Особенностью подгруппы 2Д является

сохранение цитологического профиля воспаления, однако микробная контаминация при этом отсутствует (Рисунок 13).



Рисунок 11 – Бронхопневмония, 6 день периода реконвалесценции. Трахеобронхиальный экссудат, окраска по Романовскому-Гимзе (x 640): 1 - конгломерат клеток

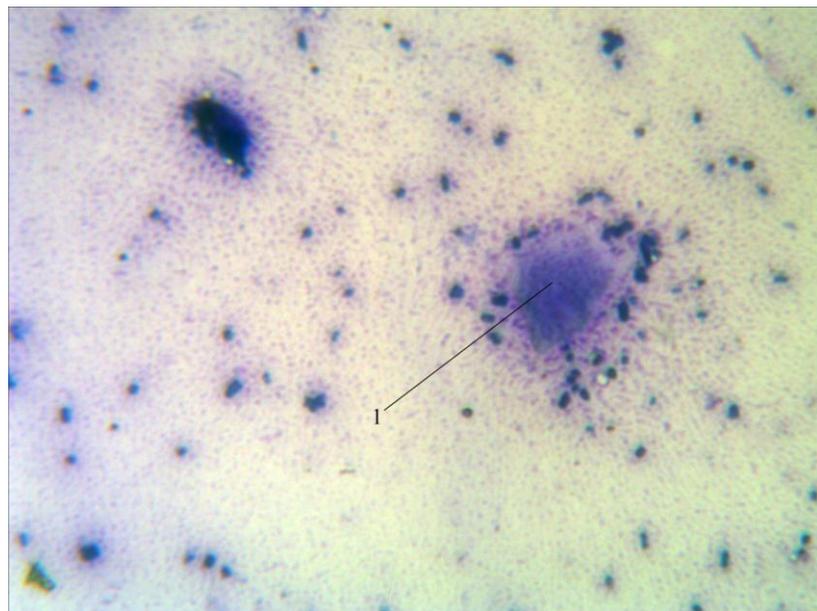


Рисунок 12 – Бронхопневмония, период реконвалесценции. Трахеобронхиальный экссудат, окраска по Романовскому-Гимзе (x 640): 1 – базофил

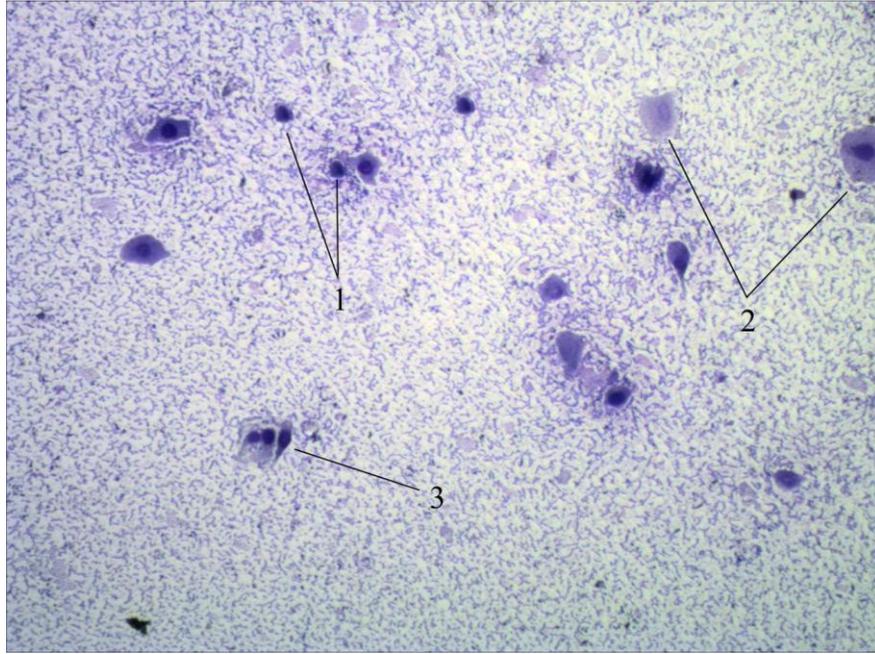


Рисунок 13 – Бронхопневмония, 10 день периода реконвалесценции. Трахеобронхиальный экссудат, окраска по Романовскому-Гимзе (x 160): 1 – лейкоциты, 2 – плоский эпителий, 3 – цилиндрический эпителий

В мокроте лейкоциты находятся в виде, как хорошо сохранившихся клеток, так и подвергнутых структурным изменениям. Для периода реконвалесценции характерно повышение доли деградированных лейкоцитов, но особенно большое их количество отмечено у телят с нарушенной дренажной функцией бронхов. При этом выявляются клетки с посветлевшей или обесцвеченной цитоплазмой, дехроматизацией ядра, в результате чего в клетке видно только тень ядра (Рисунок 14 и 15).

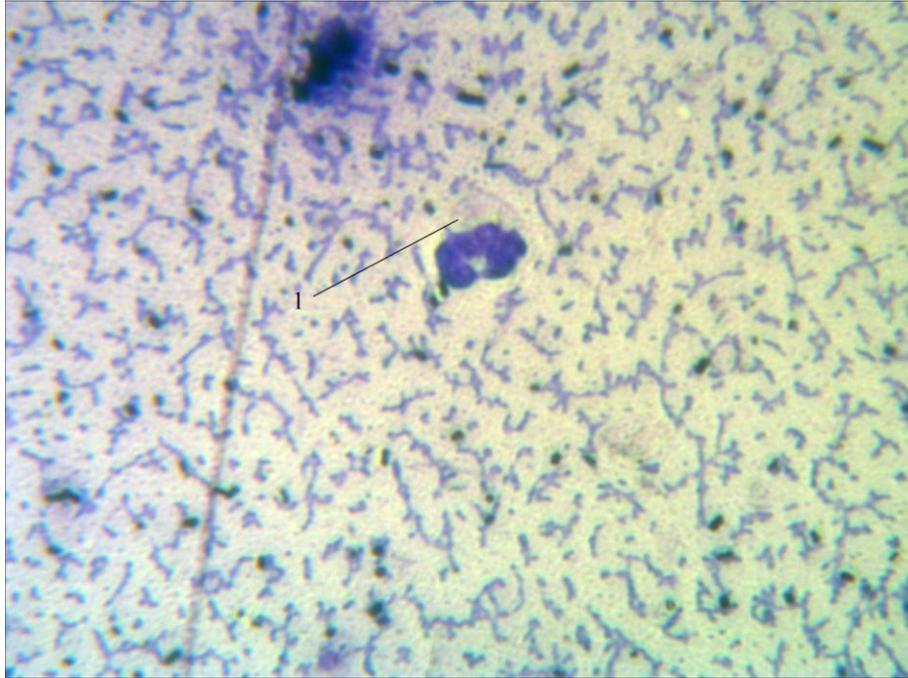


Рисунок 14 – Бронхопневмония, период реконвалесценции. Трахеобронхиальный экссудат, окраска по Романовскому-Гимзе (x 640): 1 – нейтрофил с обесцвеченной цитоплазмой

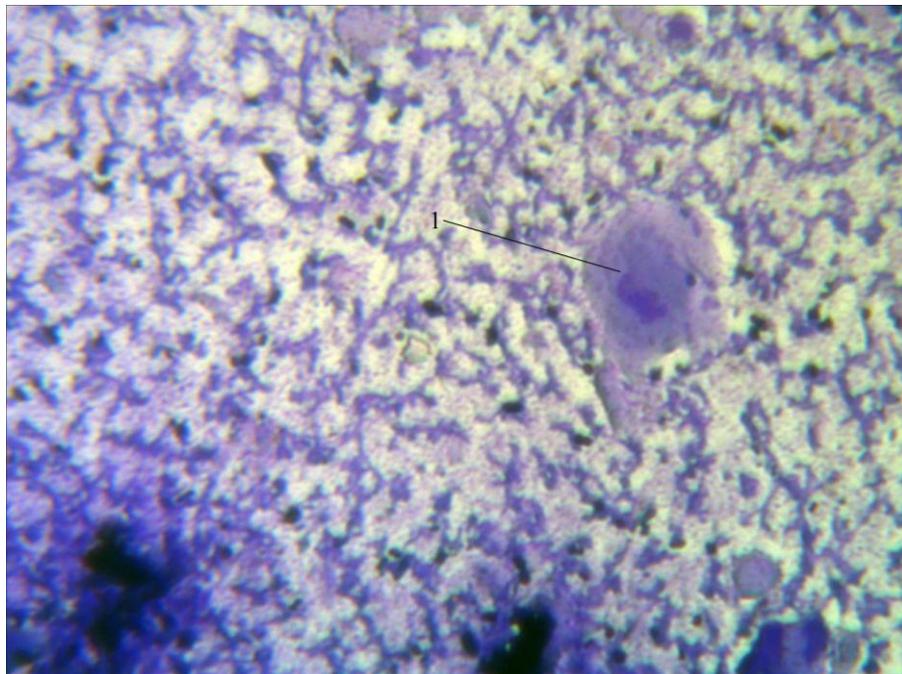


Рисунок 15 – Бронхопневмония, период реконвалесценции. Трахеобронхиальный экссудат, окраска по Романовскому-Гимзе (x 640): 1 - лейкоцит с дехроматизацией ядра (тень ядра)

Таким образом, у 59,7 % телят в постклинический период наблюдается восстановление мукоцилиарного транспорта, которое начинается с изменения вязких и адгезивных свойств мокроты, а вместе с этим повышается эффективность её выведения, но необходимо отметить, что восстановление параметра вязкости происходит быстрее, чем показателя адгезии. У 19,4 % переболевших в течение первых дней после лечения наблюдается улучшение состояния МЦС, но затем появляется и усиливается патологическая тенденция. Для 20,9 % переболевших характерно наличие в течение всего изучаемого посттерапевтического периода нарушений МЦС и активных процессов десквамации слизистой оболочки респираторного тракта, выраженность которых относительно стабильна в течение всего изучаемого постклинического периода.

3.3.3 Функциональное состояние газотранспортного звена дыхательной системы в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Оценка функционального состояния газотранспортного звена дыхательной системы показала, что у больных увеличен уровень эритроцитов (RBC) на 41,3 %, общего гемоглобина (HGB) на 7,7 %, гематокрита (HCT) на 11 %, а фетальный гемоглобин (HbF) был в 2,3 раза больше показателей здоровых животных. При этом также было отмечено уменьшение среднего объёма эритроцитов (MCV) на 21,5 %, среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) на 23,9 %, концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) на 2,8 % и ширины распределения эритроцитов (RDW) на 16, 8%.

У животных из группы 1 (контроль, здоровые) показатели транспортного звена системы дыхания в течение всего периода наблюдения существенно не изменялись и соответствовали референсным параметрам здоровых животных.

Таким образом, у телят в период переболевания бронхопневмонией активизируются компенсаторные механизмы газотранспортного звена дыхательной системы, в частности увеличивается количество эритроцитов и

гемоглобина, однако это происходит с нарушением процессов эритропоэза, что проявляется образованием клеток с пониженными функциональными возможностями.

В первый день после завершения курса лечения у 37 животных (подгруппа 2Ж) в сравнении с контролем (группа 1) сохраняется повышенный уровень количества эритроцитов (на 21,1 %), фетального гемоглобина (в 2,1 раза) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (на 20,2 %), но также были понижены гематокрит (на 7,4 %), средний объём эритроцита (на 23,5 %) и ширина распределения эритроцитов (на 30,3 %). Содержание общего гемоглобина несмотря на отличие от показателей контрольной группы входило в диапазон физиологической нормы и в дальнейшем существенно не изменялось. Начиная с 3 дня отмечали активный период нормализации изучаемых показателей, при котором на 10-й и 13-й дни постклинического периода исчезали различия в количестве эритроцитов и содержания гемоглобина в эритроците по отношению к контролю. Однако остальные параметры восстанавливались только на 25 день после исчезновения клинических признаков бронхопневмонии (Таблица 10).

У 20 животных (23) количество эритроцитов и гемоглобина в течение всего периода наблюдения не выходили за пределы нормы, хотя первый - на 10 сутки, а второй – в течение всего посттерапевтического периода были ниже уровня контроля. При этом гематокрит в период с 6 по 25 сутки наблюдения также был ниже уровня клинически здоровых животных. Уровень фетального гемоглобина в течении опыта всегда превышал показатели контроля и имел постоянную тенденцию к увеличению, превышая референсные значения в первый день постклинического периода на 61,7 %, а на 18 и 25 сутки был выше в 3,5 и 3 раза, соответственно. Также отмечалось, что объём эритроцитов в посттерапевтический период был достоверно меньше референсных значений и имел тенденцию к снижению, так в начале он был меньше 21,3 %, а в конце на 27,2 % по сравнению с контрольной группой, что сопровождалось увеличением в них МСНС на

Таблица 10 – Состояние газотранспортного звена системы дыхания в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Показатели	Исходные данные	Группа	Постклинический период (дни)						
			1	3	6	10	13	18	25
RBC, 10 ¹² /л	6,27±0,189 8,86±0,018*	1	6,27±0,189	6,27±0,189	6,27±0,169	6,27±0,188	6,37±0,188	6,37±0,168	6,27±0,188
		2Ж	7,59±0,003*	7,85±0,002*	7,45±0,029*	7,14±0,007*	6,94±0,012*	7,19±0,012*	6,31±0,009
		23	6,05±0,018	7,2±0,020	6,53±0,008	5,57±0,025*	6,05±0,024	6,15±0,031	6,47±0,026
		2Л	6,59±0,120	6,2±0,04	6,35±0,050	6,51±0,049	6,62±0,077	6,62±0,077	6,82±0,005*
HGB, г/л	110,5±0,71 119,0±1,02*	1	110,0±2,04	107,5±2,14	107,5±2,14	108,5±2,35	108,5±2,35	108,5±2,35	108,0±2,45
		2Ж	122,5±1,12*	128,5±0,92*	125,5±1,53*	117,6±1,14*	111,5±0,71	122,5±0,71*	117,5±0,92*
		23	96,5±1,33*	114,0±1,02*	100,5±1,33*	93,0±0,82*	92,5±0,36*	99,5±1,12*	103,5±0,71*
		2Л	107,5±1,53	99,0±0,61*	101,5±0,31*	104,5±0,31*	102,5±0,51*	106,5±0,51	105,5±0,31
HbF, %	17,2±0,45 39,0±0,82*	1	17,5±0,51	17,7±0,47	17,6±0,49	17,7±0,47	17,6±0,49	17,7±0,47	17,7±0,47
		2Ж	37,3±1,14*	24,0±2,31*	26,3±1,79*	25,7±0,70*	25,0±0,51*	25,1±0,51*	18,6±1,01
		23	28,3±0,29*	37,5±0,38*	29,8±0,30*	22,1±0,22*	57,4±0,30*	62,2±0,46*	53,7±0,34*
		2Л	38,7±1,47*	30,2±2,91*	24,0±1,26*	17,1±0,66	48,5±0,92*	52,0±0,82*	51,9±0,37*
HCT, %	31,0±0,74 34,4±0,69*	1	30,9±0,41	30,9±0,34	31,5±0,38	31,5±0,38	30,8±0,377	30,9±0,377	31,1±0,38
		2Ж	28,6±0,18*	29,2±0,20*	27,7±0,02*	26,7±0,14*	25,6±0,22*	28,8±0,02*	26,9±0,17*
		23	23,5±0,24*	28,7±0,29*	25,1±0,22	21,4±0,22*	22,6±0,22*	23,3±0,24*	23,4±0,18*
		2Л	25,9±0,50*	24,0±0,11*	25,0±0,18	25,2±0,19*	23,1±0,31*	22,6±0,23*	21,8±0,18*
MCV, фл	49,4±0,51 38,8±0,24*	1	49,3±0,61	49,3±0,61	50,2±0,50	50,2±0,50	48,3±0,43	48,5±0,51	49,6±0,60
		2Ж	37,7±0,14*	37,2±0,20*	37,2±0,20*	37,4±0,12*	36,9±0,20*	39,9±0,39*	42,5±0,20*
		23	38,8±0,35*	39,9±0,25*	38,4±0,39*	38,4±0,39*	37,3±0,39*	37,9±0,37*	36,1±0,37*
		2Л	39,3±0,50*	38,7±0,39*	39,4±0,28*	38,7±0,19*	37,9±0,21*	38,7±0,24*	37,8±0,18*
MCH, пг	17,6±0,31 13,4±0,16*	1	17,5±0,16	17,1±0,16	17,1±0,16	17,3±0,15	17,0±0,14	17,0±0,14	17,2±0,14
		2Ж	16,1±0,14*	16,4±0,14*	16,8±0,24*	16,5±0,12*	16,0±0,13*	17,0±0,15	18,6±0,16*
		23	15,9±0,16*	15,8±0,16*	15,4±0,18*	16,7±0,14*	15,3±0,17*	16,2±0,16*	15,9±0,10*
		2Л	16,3±0,09*	16,0±0,06*	16,0±0,06*	16,0±0,04*	15,5±0,07*	16,1±0,12*	15,5±0,07*
MCHC, %	35,6±0,52 34,6±0,18*	1	35,6±0,31	34,5±0,25	34,1±0,29	34,4±0,31	35,2±0,31	35,1±0,31	34,7±0,29
		2Ж	42,8±0,20*	44,0±0,62*	45,3±0,51*	44,0±0,53*	43,5±0,58*	42,6±0,46*	43,7±0,51*
		23	41,1±0,38*	39,7±0,43*	40,1±0,42*	43,4±0,40*	41,0±0,41*	42,7±0,43*	44,2±0,42*
		2Л	41,5±0,33*	41,3±0,25*	40,6±0,21*	41,5±0,17*	44,3±0,22*	47,1±0,25*	48,4±0,20*
RDW, %	16,4±0,06 12,0±0,10*	1	16,5±0,04	16,5±0,04	16,5±0,04	16,5±0,04	16,5±0,04	16,5±0,04	16,5±0,04
		2Ж	11,5±0,27*	10,6±0,27*	10,9±0,24*	10,9±0,22*	11,05±0,23*	11,5±0,02*	10,7±0,19*
		23	11,7±0,12*	10,1±0,10*	10,8±0,13*	11,7±0,05*	13,4±0,07*	12,3±0,13*	13,2±0,13*
		2Л	14,3±0,11*	12,6±0,09*	13,0±0,06*	13,1±0,13*	12,9±0,13*	12,4±0,13*	12,1±0,07*

Примечание. * - $p \leq 0,05$ в сравнении с клинически здоровыми животными, в «Исходные данные»: числитель – здоровые, знаменатель – больные в стадии разгар бронхопневмонии

15,1-27,4 %. Однако содержание гемоглобина в эритроците не изменялось, что указывает на неоднородность пула эритроцитов по размеру.

Отличительной чертой гематологической картины 15 животных (2Л) являлось стабильность в течение всего периода наблюдения уровня эритроцитов, общего гемоглобина и МСН, но с 10 по 25 день регистрировалось резкое увеличение HbF в 3 раза, МСНС на 16,6 % и уменьшение MCV на 17,8 %. Индекс распределения эритроцитов в течение первых трёх дней после лечения снизился на 11,9 % и сохранился на этом уровне до конца опыта, находясь ниже контроля на 20,6-26,7 %.

Таким образом, изменения газотранспортного звена дыхательной системы в постклинический период выздоровления бронхопневмонии характеризуются сравнительно высокой вариабельностью. Так для обеспечения высокой потребности в кислороде, у 51,4 % переболевших формируются сравнительно высокие возможности газотранспортного звена. В частности, имеет место эритроцитоз и повышенное содержание гемоглобина, но несмотря на относительную нормализацию количества эритроцитов и общего гемоглобина, остальные изучаемые параметры в течение периода наблюдения не восстановились. У 27,8 % переболевших в первые дни реконвалесценции отмечена положительная динамика уровня гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, однако в дальнейшем усиливались патологические тенденции, в основе которых лежат сохранённые нарушения процессов эритропоэза. Для 20,8 % телят характерно восстановление большинства показателей в первые 3-6 дней после лечения, с последующим усилением выраженности патологического гематологического профиля в период 13-25 день. Относительная стабильность пониженного уровня RDW во второй и третьей, опытных группах на фоне достоверных изменений объёма эритроцитов указывает не только на микроцитарную анемию, но и на высокую вероятность поражения печени и селезёнки [118].

3.3.4 Уровень маркеров эндогенной интоксикации в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

В период разгара болезни со стороны маркеров эндогенной интоксикации наблюдается увеличение уровня молекул средних масс (МСМ) на $\lambda = 237$ нм в 3,4 раза, на $\lambda = 254$ нм на 37,3 %, $\lambda = 280$ нм на 52,2 % и сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) на 21,8 %. В тоже время внеэритроцитарный гемоглобин (ВЭГ) и малоновый диальдегид (МДА) превышают уровень здоровых животных в 4,6 и 2,8 раза соответственно (Таблица 11).

У животных из группы 1 (контроль, здоровые) показатели эндогенной интоксикации в течение всего периода наблюдения существенно не изменялись и соответствовали референсным параметрам здоровых животных.

Таким образом, постоянным компонентом патогенеза бронхопневмонии у телят является синдром эндогенной интоксикации, среди механизмов развития которого преобладают процессы образования и всасывания в кровь бактериальных токсинов, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, распада тканей и естественных метаболитов, обладающих токсическими свойствами, количество которых увеличивается при нарушении обмена веществ, в том числе и свободнорадикального окисления.

У всех обследованных животных в первый день постклинического периода выздоровления также имел место синдром эндогенной интоксикации, на что указывало положительная реакция определяемых маркеров, но в дальнейшем у 27 (37,5 %) телят (подгруппа 2М) исчезло большинство признаков аутоинтоксикации. Исключение составили внеэритроцитарный гемоглобин и малоновый диальдегид, которые превышают значения контроля (группа 1) в течение первых 10 дней постклинического периода.

У 30 (41,7 %) животных (2Н) в течение всего периода наблюдения имелся повышенный уровень внеэритроцитарного гемоглобина, что указывает на

Таблица 11 – Уровень маркеров эндогенной интоксикации в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Показатели	Исходные данные:	Группа	Постклинический период (дни)						
			1	3	6	10	13	18	25
ВЭГ, г/л	0,42±0,050 1,95±0,030*	1	0,45±0,057	0,42±0,064	0,42±0,055	0,45±0,057	0,41±0,045	0,35±0,037	0,44±0,040
		2М	1,05±0,030*	0,83±0,008*	0,65±0,029*	0,48±0,008	0,40±0,020	0,40±0,004	0,40±0,023
		2Н	1,41±0,012*	0,79±0,006*	0,80±0,005*	0,92±0,006*	0,85±0,030*	0,80±0,005*	0,86±0,006*
		2О	1,34±0,055*	0,73±0,023*	1,0±0,023*	1,25±0,068*	0,67±0,009*	0,99±0,004*	0,77±0,005*
МСМ 237 нм, усл.ед	0,585±0,0306 1,980±0,0226*	1	0,559±0,0310	0,575±0,0260	0,560±0,0313	0,563±0,0300	0,559±0,0300	0,590±0,0107	0,568±0,0262
		2М	1,035±0,0277*	0,926±0,0199*	0,909±0,0241*	0,601±0,0111	0,786±0,0330*	0,796±0,0165*	0,680±0,0137*
		2Н	1,046±0,0072*	0,837±0,0801*	0,980±0,0106*	1,300±0,0073*	1,280±0,0084*	1,000±0,0117*	1,003±0,0060*
		2О	1,046±0,0295*	0,979±0,0239*	0,850±0,0116*	0,885±0,0111*	0,995±0,0310*	0,950±0,0182*	0,819±0,0296*
МСМ 254 нм, усл.ед	0,284±0,0092 0,390±0,0077*	1	0,269±0,0095	0,257±0,0073	0,269±0,0075	0,269±0,0090	0,278±0,0070	0,259±0,0063	0,260±0,0071
		2М	0,327±0,0106*	0,273±0,0118	0,297±0,0010*	0,298±0,0088*	0,270±0,0059	0,259±0,0066	0,279±0,0080*
		2Н	0,330±0,0105*	0,333±0,0078*	0,348±0,0055*	0,368±0,0071*	0,323±0,0065*	0,290±0,0061*	0,256±0,0080
		2О	0,333±0,0100*	0,297±0,0101*	0,279±0,0079	0,299±0,0064*	0,285±0,0049	0,290±0,0038*	0,268±0,0109
МСМ 280 нм, усл.ед	0,247±0,0058 0,376±0,0100*	1	0,250±0,0053	0,248±0,0061	0,260±0,0064	0,270±0,0049	0,269±0,0079	0,249±0,0051	0,259±0,0101
		2М	0,310±0,0550	0,299±0,0038*	0,270±0,0047	0,281±0,0050	0,266±0,0035	0,284±0,0055*	0,266±0,0027
		2Н	0,316±0,0078*	0,304±0,0026*	0,310±0,0040*	0,317±0,0030*	0,320±0,0029*	0,275±0,0048*	0,296±0,0062*
		2О	0,308±0,0037*	0,270±0,0031*	0,297±0,0040*	0,292±0,0030*	0,269±0,0016	0,280±0,0061*	0,288±0,0051*
ССЭ, %	35,7±0,84 43,5±1,01*	1	34,0±1,00	35,5±0,88	34,0±1,14	35,0±1,31	33,7±0,90	33,9±1,00	35,0±1,33
		2М	40,0±0,96*	39,7±0,79*	37,0±1,50	37,0±0,85	37,2±1,26*	37,5±1,08*	37,9±1,20
		2Н	41,0±1,10*	41,0±1,08*	41,4±1,25*	43,0±1,06*	42,0±1,18*	40,0±1,33*	37,8±0,93
		2О	40,8±1,05*	40,0±0,92*	39,7±1,73*	38,0±1,48	38,0±0,75*	38,8±1,17*	37,5±1,08
МДА, мкМ/л	0,58±0,023 1,62±0,017*	1	0,60±0,016*	0,55±0,035	0,58±0,025	0,54±0,037	0,58±0,020	0,58±0,421	0,62±0,038
		2М	1,65±0,020*	1,56±0,040*	1,53±0,027*	1,37±0,041*	1,05±0,050*	0,85±0,038	0,60±0,057
		2Н	1,64±0,011*	1,67±0,038*	1,63±0,045*	1,62±0,025*	1,58±0,033*	1,60±0,050*	1,53±0,039*
		2О	1,63±0,030*	1,60±0,017*	1,58±0,031*	1,58±0,047*	1,55±0,040*	1,57±0,042*	1,52±0,015*

Примечание – * - $p \leq 0,05$ в сравнении с клинически здоровыми животными, в «Исходные данные»: числитель – здоровые, знаменатель – больные в стадии разгар бронхопневмонии

сравнительно высокую проницаемость мембран эритроцитов, вероятнее всего являющуюся следствием интоксикации. Содержание молекул средней массы, определяемые на длине волны 237 нм, находилось в диапазоне здоровых животных, но на 10 день увеличилось на 32,6 %. И хотя в период с 13 по 18 сутки их уровень снизился на 21,9 %, они до конца опыта находились на верхней границе референсного значения. Вместе с этим маркеры обменной аутоинтоксикации оцениваемые на длине волны 254 и 280 нм были выше нормы в течение первых 13 дней постклинического периода, но затем их уровень нормализовался, что указывает на оптимизацию обменных процессов. Однако в течение всего периода наблюдения уровень МДА значительно не изменялся и превышал показатели контрольной группы в 2,5-3 раза, а ССЭ при этом снизился лишь на 25 день и находился на верхней границе референсного значения.

У остальных 15 (20,8%) животных (2О) содержание МСМ, определяемых в сыворотке крови на длинах волн 237, 254 и 280 нм, не превышало уровня здоровых животных, что указывало на отсутствие синдрома эндогенной интоксикации, но сорбционная способность эритроцитов достигла оптимальных показателей только к 10 дню. Однако, уровень внеэритроцитарного гемоглобина и малонового диальдегида был в несколько раз выше референсных значений в течении 25 дней наблюдения после исчезновения клинических признаков бронхопневмонии.

Таким образом, после завершения курса лечения и исчезновения симптомов бронхопневмонии у животных сохраняется синдром эндогенной интоксикации, выраженность которого имеет сравнительно широкую вариабельность. У одних животных (2М) с 3 по 10 день аутоинтоксикация исчезает, но у других (2Н и 2О) она сохранялась в течение всего периода наблюдения.

3.3.5 Состояние системы гемостаза в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Гемостаз представляет собой динамическую систему, которая обеспечивает жидкое состояние крови в сосудах или превращение её в эластичный сгусток для предотвращения кровопотери и его рассасывание после восстановления дефекта эндотелия. Различают три механизма гемостаза: тромбоцитарно-сосудистый, коагуляционный и фибринолитический. Именно на исследование этих звеньев был ориентирован выбор методов в нашей работе. Для оценки тромбоцитарно-сосудистого звена определяли количество тромбоцитов и их индексы (MPV, PCT и PDW), что позволяло судить о тромбопоэзе и функциональном состоянии циркулирующих тромбоцитов. В качестве показателей для оценки коагуляционного звена использовали метод рекальцификации, толерантности плазмы к гепарину и определение фибриногена, что позволяло судить об активности плазменных факторов свёртывания (за исключением проконвертина и антиглобулинового фактора А), их дефиците и наличии ингибиторов свёртывания крови. Оценка фибринолиза проводилась с помощью этанолового теста, который указывал на присутствие в плазме комплексов фибрин-мономера расщепления фибриногена/фибрина фибриногеном. Метод электронной коагулографии, основанный на исследовании электропроводимости крови, расширил наши аналитические возможности, позволив оценить все фазы свёртываемости крови.

3.3.5.1 Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Задачей тромбоцитарно-сосудистого звена или первичного гемостаза, является образование тромбоцитарного (первичного, белого) тромба, что является первой реакцией процессов свёртывания крови, которая проявляется выработкой

эндотелием активных веществ, изменением тонуса сосудов и агрегацией тромбоцитов.

У здоровых животных (контроль) показатели тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в течение всего периода наблюдения существенно не изменялись и соответствовали референсным параметрам здоровых животных.

У больных в период разгара бронхопневмонии было отмечено увеличение количества тромбоцитов (PLT) на 82,6 %, среднего объема тромбоцитов (MPV) на 53,6 %, тромбокрита (PCT) в 3,1 раза и ширины распределения тромбоцитов (PDW) в 2,4 раза от уровня контрольной группы (Таблица 12).

В первые дни постклинического периода выздоровления сохранялся повышенный уровень большинства изучаемых показателей. Так, средний объем тромбоцита оказался выше контроля на 42,2-60 %, а тромбокрит в 3,9-4,9 раза. Однако, с 6 дня формируется тенденция на восстановление тромбоцитарно-сосудистых механизмов и до 25 дня число тромбоцитов снижается на 12,9 %, а ширина их распределения на 30,4 %, но тем не менее, сохраняется повышенный уровень всех изучаемых показателей.

Таким образом, при бронхопневмонии у телят нарушается тромбоцитарно-сосудистое звено, что проявляется увеличением количества и вариабельности размеров тромбоцитов с преобладанием крупных форм. Эти нарушения наиболее выражены в разгар болезни, но они так же сохраняются в постклинический период выздоровления.

3.3.5.2 Состояние коагуляционного звена и фибринолиза системы гемостаза в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Задачей коагуляционного звена или вторичного гемостаза, является образование плотного, прикреплённого к стенке сосудов тромба (красного), что происходит с участием большого количества факторов свёртывания, содержащихся в тканях стенки сосудов, плазме и форменных элементах крови.

Таблица 12 – Показатели тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Показатели	Исходные данные	Постклинический период (дни)						
		1	3	6	10	13	18	25
PLT, 10 ⁹ /л	493,5±24,79 901,0±4,10 *	390,5±5,41 1371,0±21,62*	392,0±5,10 1473,5±1,32*	396,0±5,92 1388,0±12,04*	392±5,10 1294,0±12,04*	398,5±4,18 1118,0±18,77*	387,0±6,12 1230,5±9,89*	398,5±5,81 1209,0±0,41*
PCT, %	0,358±0,0231 1,12±0,002*	0,365±0,0216 1,5±0,06*	0,365±0,0216 1,8±0,009*	0,377±0,0190 1,6±0,017*	0,362±0,0180 1,4±0,04*	0,369±0,0223 1,4±0,04*	0,365±0,0216 1,47±0,029*	0,375±0,0225 1,5±0,013*
MPV, фл	7,8±0,25 11,98±0,102*	7,55±0,296 10,9±0,24*	7,75±0,235 12,1±0,07*	7,75±0,235 11,45±0,092*	7,7±0,25 10,95±0,21*	7,8±0,25 12,45±0,133*	7,8±0,25 11,95±0,133*	7,75±0,255 12,4±0,10*
PDW, %	1,25±0,173 2,99±0,020*	1,2±0,16 5,9±0,04*	1,2±0,16 6,0±0,06*	1,2±0,16 5,89±0,039*	1,25±0,173 5,55±0,020*	1,3±0,18 4,15±0,092*	1,2±0,16 4,5±0,04*	1,2±0,16 4,1±0,02*

Примечание – * - $p \leq 0,05$ в сравнении с клинически здоровыми животными; в «Исходные данные»: числитель – здоровые, знаменатель – больные в стадии разгар бронхопневмонии

Образовавшийся тромб в дальнейшем подвергается ретракции, а затем он растворяется, поэтому в нашей работе мы объединили изучение коагуляционного механизма и фибринолиза.

У животных группы 1 (здоровые, контроль) показатели коагуляционного звена и фибринолиза в течение всего периода наблюдения существенно не изменялись, а их показатели соответствовали параметрам здоровых животных.

У больных в период разгара бронхопневмонией, в сравнении со здоровыми животными, имело место изменение коагуляционного звена гемостаза. Коагуляционная активность оказалась повышенной на 11,1 %, количество фибриногена на 12,7 %, а время рекальцификации и толерантность плазмы к гепарину были понижены соответственно на 31,3 и 21,5 % (Таблица 13). Анализ коагулограммы показал сокращение на 11,8 % общего времени свёртывания, продолжительности его первой и второй фазы соответственно на 10,9 и 10 %. Вместе с этим константа использования протромбина тромбопластином оказалась увеличена на 8,6 %, но эластичность сгустка была уменьшена на 14,4 %, хотя уровень полимеризации фибрина достоверно не изменился. Несмотря на столь существенные изменения звеньев гемостаза, продукты деградации фибрина были выявлены только у 12,5 %.

Таким образом, развитие пневмонии у телят сопровождается нарушением системы гемостаза с формированием гиперкоагуляционного профиля, характеризующегося увеличением образования фибриногена, снижением длительности всех фаз свёртываемости и активности противосвёртывающей системы, а также уплотнением образующихся тромбов.

В первый день постклинического периода констатировали аналогичные по направлению, но различающиеся по степени выраженности изменения показателей коагуляционного звена и фибринолиза. В частности, у них сохранялся низкий уровень времени рекальцификации (на 17-36,2 %) и толерантности плазмы к гепарину (на 8,8-39 %). У 10 % телят выявили увеличение содержания фибриногена на 69,6 %.

Таблица 13 – Состояние коагуляционного звена системы гемостаза в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Показатели	Исходные данные	Группа	Постклинический период (дни)						
			1	3	6	10	13	18	25
ВР, сек.	137,5±4,95 94,4±0,66*	1	143,5±3,36	138,5±4,39	131,0±2,65	135,0±3,67	139,0±3,67	135,5±3,57	138,5±3,77
		2П	119,0±1,02*	102,0±1,22*	117,5±3,57*	120,5±2,96*	120,5±5,00*	143,0±1,02	123,5±2,55*
		2Р	96,7±1,12*	105,0±1,07*	110,0±1,12*	122,0±1,24*	111,0±1,13*	113,0±1,15*	99,0±1,01*
		2С	91,5±0,71*	93,5±2,55*	128,3±2,55	142,5±2,96	168,9±2,24*	191,0±0,10*	213,5±0,61*
ТПГ, сек.	162,5±4,95 127,5±1,53*	1	170,5±0,71	173,0±0,61	179,0±0,41	176,5±0,71	177,5±1,53	177,5±1,53	177,5±1,32
		2П	155,5±2,35*	167,5±6,01	162,0±2,45*	165,0±2,45*	196,5±2,81*	180,0±5,10	162,0±5,71*
		2Р	102,5±0,51*	126,0±1,28*	132,0±1,35*	178,0±1,81	184,5±0,92*	165,0±1,68*	153,0±1,56*
		2С	104,0±2,65*	118,5±5,81*	145,0±6,12*	193,0±5,40*	211,0±1,02*	227,0±2,96*	251,0±0,82*
Фибриноген, г/л.	5,5±0,31 6,2±0,11	1	4,6±0,12	6,2±0,10	5,5±0,26	5,8±0,22	5,5±0,82	5,5±0,80	5,7±0,09
		2П	4,6±0,13	4,7±0,29*	7,6±0,13*	7,3±0,12*	7,3±0,12	4,1±0,18	4,7±0,29*
		2Р	7,8±0,08*	5,5±0,06*	5,9±0,06	7,9±0,08*	5,7±0,06	6,1±0,06	5,1±0,05*
		2С	4,4±0,34	4,2±0,03*	4,5±0,03*	3,7±0,37*	3,6±0,04	3,4±0,33	2,7±0,17*
Этаноловый тест	- +	1	-	-	-	-	-	-	-
		2П	-	-	-	-	-	-	-
		2Р	+	+	±	-	-	-	-
		2С	±	-	±	+	+	++	++

Примечание – * - $p \leq 0,05$ в сравнении с клинически здоровыми животными, в «Исходные данные»: числитель – здоровые, знаменатель – больные в стадии разгар бронхопневмонии.

Анализ коагулограммы показал, что у всех обследуемых, сократилось общее время свёртывания на 20,1-33,8 %, а длительность первой и второй фаз на 11,8-21,5 % и 21,3-49,2 % соответственно. Коагуляционная активность оказалась выше нормы на 17-45,5 %, а константа использования протромбина тромбопластином на 30,1-67,3 %. В результате скорость полимеризации фибрина снизилась на 4,4-12,1 %, а образующийся сгусток стал менее эластичным на 24,9-36,6 %.

Таким образом, в первые дни после завершения курса лечения у животных сохраняется и усиливается гиперкоагуляционный профиль гемостаза.

На 3 день после лечения у 19 животных (подгруппа 2П) наблюдали нормализацию показателей толерантности плазмы к гепарину, а на 6 день у них стабилизировались коагуляционная активность, время рекальцификации, первая фаза и общая продолжительность свёртывания, однако имело место повышенное содержание фибриногена (на 38,2 %) и низкий уровень активности полимеризации фибрина (на 31,0 %). У большинства телят из данной группы на 10 день выздоровления восстанавливается константа использования протромбина тромбопластином, а на 13 день – все остальные изучаемые параметры.

Таким образом, у 26,4 % телят в течение 10-13 дней посттерапевтического периода восстанавливается баланс между свёртывающей и противосвёртывающей системой гемостаза, а гиперкоагуляция переходит в нормокоагуляцию.

У 13 животных (2Р) общее время свертывания крови на 3 день посттерапевтического периода было сокращено на 25,6 %. После некоторого увеличения в течение последующих трёх дней, данный показатель, с 6 по 25 день уменьшился на 17,1 % до уровня, который оказался ниже показателей здоровых на 17,1 %. Эти изменения обусловлены динамикой продолжительности фаз свёртывания. Длительность первой фазы, на 3 день была понижена на 31,9 %, но на 10-й уже увеличилась до показателя здоровых (Таблица 14). Однако, в дальнейшем она снижается и в конце опыта находится на 15,2 % ниже уровня контроля. В первый день после завершения курса терапии в крови данных животных было повышено содержание фибриногена на 69,6 %, но сохранялось наличие комплексов фибрин-мономера с продуктами расщепления

Таблица 14 – Показатели коагулограммы в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции

Показатели	Исходные данные	Группа	Постклинический период (дни)						
			1	3	6	10	13	18	25
T ₁ , мин	4,6±0,04 4,1±0,05*	1	4,7±0,05	4,7±0,03	4,6±0,03	4,8±0,03	4,7±0,02	4,8±0,02	4,6±0,04
		2П	4,1±0,04*	4,3±0,09*	4,7±0,02*	4,7±0,06	4,8±0,03*	4,7±0,02*	4,7±0,05
		2Р	3,7±0,04*	3,2±0,03*	3,4±0,03*	4,8±0,05	5,0±0,05*	4,6±0,05*	3,9±0,04*
		2С	3,7±0,21*	3,4±0,02*	4,2±0,02*	5,0±0,04*	5,0±0,05*	6,2±0,04*	5,2±0,02*
T ₂ , мин	3,0±0,04 2,7±0,03*	1	3,1±0,02	3,1±0,02	3,1±0,02	3,0±0,03	2,9±0,02	3,1±0,03	3,0±0,04
		2П	2,1±0,01*	2,4±0,07*	2,5±0,05*	2,6±0,04*	3,0±0,03*	2,9±0,02*	3,1±0,02
		2Р	2,4±0,02*	2,6±0,03*	2,6±0,03*	2,7±0,03*	2,5±0,03*	2,4±0,02*	2,4±0,02*
		2С	1,6±0,01*	2,0±0,04*	2,6±0,03*	3,1±0,06	4,1±0,11*	4,7±0,02*	5,0±0,03*
T ₀ , мин	7,6±0,04 6,7±0,04±	1	7,7±0,06	7,8±0,07	7,7±0,07	7,7±0,04	7,6±0,08	7,8±0,04	7,6±0,08
		2П	6,2±0,05*	6,1±0,12*	7,4±0,15	7,2±0,12*	7,7±0,04	7,6±0,08	7,7±0,06
		2Р	5,1±0,05*	5,8±0,06*	7,6±0,07	7,5±0,07	7,5±0,07	7,2±0,04*	6,3±0,06*
		2С	5,2±0,20*	5,4±0,06*	6,8±0,02*	8,1±0,02*	9,1±0,16*	9,9±0,06*	10,2±0,01*
T ₁ /T ₂ , усл. ед	1,52±0,008 1,65±0,016*	1	1,53±0,006	1,52±0,006	1,47±0,008	1,60±0,012	1,62±0,004	1,57±0,006	1,53±0,008
		2П	1,99±0,009*	1,88±0,097*	1,73±0,005*	1,59±0,015	1,60±0,010	1,62±0,004*	1,53±0,006
		2Р	1,54±0,020	1,23±0,010*	1,27±0,010*	1,27±0,021*	2,01±0,022*	1,92±0,021*	1,63±0,017*
		2С	2,56±0,094*	1,73±0,030*	1,62±0,010*	1,61±0,031	1,22±0,051*	1,31±0,006*	1,04±0,038*
E, усл. ед	40,9±0,36 35,0±0,82*	1	42,1±0,48	42,1±0,48	40,4±0,39	40,5±0,31	40,5±0,41	40,6±0,12	40,7±0,34
		2П	26,7±0,22*	35,0±1,35*	25,7±0,29*	26,7±0,22*	40,5±0,31	40,5±0,41	42,1±0,48
		2Р	28,7±0,29*	25,8±0,26*	26,0±0,26*	27,1±0,27*	25,6±0,26*	22,3±0,23*	22,3±0,23*
		2С	31,6±0,84*	31,6±0,90*	32,4±0,74*	25,7±0,32*	26,6±0,15*	22,0±0,18*	25,0±0,31*
L, усл. ед./мин	13,6±0,18 13,4±0,43	1	13,6±0,16	13,6±0,16	13,9±0,17	13,7±0,17	13,9±0,18	13,6±0,18	13,7±0,13
		2П	13,0±0,04*	15,7±1,05	9,6±0,11*	10,0±0,08*	13,7±0,17	13,9±0,18	13,6±0,16
		2Р	12,0±0,12*	9,9±0,10*	10,1±0,10*	10,2±0,07*	10,2±0,10*	9,3±0,09*	10,0±0,10*
		2С	12,4±0,37*	16,2±0,78*	16,4±0,67*	8,3±0,05*	6,5±0,35*	4,7±0,15*	5,0±0,10*
КА, усл. ед./мин	32,5±0,47 36,1±0,39*	1	32,7±0,44	32,8±0,42	32,4±0,49	31,0±0,36	31,7±0,48	31,9±0,40	32,2±0,43
		2П	47,5±0,21*	42,3±1,37*	36,5±0,85*	34,3±0,81*	31,0±0,35	31,7±0,48	32,7±0,44
		2Р	40,4±0,41*	37,5±0,38*	36,4±0,37*	35,9±0,36*	38,9±0,39*	39,9±0,41*	40,4±0,41*
		2С	38,2±0,16*	49,4±1,05*	39,1±0,93*	30,1±0,22	22,8±1,39*	18,7±0,34*	17,4±0,02*

Примечание – * - $p \leq 0,05$ в сравнении с клинически здоровыми животными, в «Исходные данные»: числитель – здоровые, знаменатель – больные в стадии разгар бронхопневмонии

фибриногена/фибрина, что как правило, сопровождается активным использованием фактора-I. В результате, в течение следующих трёх суток количество фибриногена снизилось на 29,5 % и оказалось ниже контроля на 11,3 %. В дальнейшем в течение 7 дней наблюдали увеличение данного показателя на 43,6 %, с последующим снижением на 35,4 %, в результате чего фибриноген к концу опыта был ниже уровня контроля на 10,5 %. Продукты деградации фибрина начали исчезать с шестого дня выздоровления. Динамика активности использования протромбина характеризовалась понижением её уровня на 19,1-20,6 % в течение 10 дней посттерапевтического периода, с последующей стабилизацией показателя на заключительном этапе опыта. Следствием отмеченного, является уменьшение времени рекальцификации и толерантности плазмы к гепарину, но на 10 и 13 дни уровень ТПГ достигает значений нормы, после чего приобретает тенденцию на снижение, в результате чего к окончанию опыта находится на 13,8 % ниже значений контроля. Выявленные отклонения в коагуляционном звене отразились на качестве образующегося сгустка. Так, в течение всего постклинического периода активность полимеризации фибрина была ниже контроля на 26,6- 31,6 %, а эластичность сгустка на 31,8-45,2 %.

Таким образом, у 18,1 % животных в первые дни после завершения лечения ещё сохраняется, запущенный во время разгара болезни, патогенетический каскад диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови. В дальнейшем признаки данного синдрома исчезают, но сохраняется сравнительно высокая активность коагуляционного звена, что в результате приводит к появлению дефицита факторов свёртывания и неполноценности процессов формирования сгустка.

У 40 животных (2С) в течение 6-10 дней после лечения наблюдается нормализация большинства изучаемых показателей. Содержание фибриногена с 6 по 25 день снижается на 40 % и находится на 52,6 % ниже уровня контроля. Время рекальцификации и толерантности плазмы к гепарину за указанный период увеличилось на 26,4 и 19 % соответственно. В результате общая длительность

свёртывания крови, продолжительность её первой и второй фаз на заключительном этапе опыта оказались на 34,2; 13 и 66,7 % выше, а коагуляционная активность на 46 % ниже контроля. Вместе с этим также отчётливо наблюдали снижение активности полимеризации фибрина и качества образующегося сгустка, который стал менее плотным на 38,6 %. Помимо этого, у данных телят появлялись маркеры синдрома ДВС, так с 10 дня в плазме выявлялись продукты деградации фибрина, а с 18 дня отмечали инъекцию сосудов глазного яблока, субконъюнктивальные кровоизлияния и кровоточивость десен.

Таким образом, у 55,5 % телят в течение постклинического периода наблюдалось истощение тромбогенного потенциала гемостаза, с развитием острой формы ДВС - синдрома.

3.4 Варианты изменений функционально-метаболического профиля при бронхопневмонии в постклинический период

Полученные нами результаты показали, что после завершения курса терапии исчезают клинические симптомы бронхопневмонии, но сохраняются остаточные явления в виде нарушений внешнего, газотранспортного и мукоцилиарного звена дыхательной системы, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звена гемостаза, а также накопления эндотоксинов. В зависимости от выраженности этих патологических явлений, в соответствующих разделах нашей работы, были выделены несколько опытных групп, сочетание которых у переболевших характеризовалось сравнительно высокой индивидуальной вариабельностью. Исключение составляют показатели дыхательной системы, сочетание нарушений которой имело определённые закономерности. В частности, было выявлено, что у 54 % переболевших имеет место сочетание второго варианта изменений показателей (2А) внешнего дыхания, МЦС и газотранспортного звена, а у 20,8 % преобладает третий тип

отклонений (23). Учитывая, сравнительно частое сочетание аналогичных по степени выраженности нарушений мукоцилиарного транспорта, вентиляции лёгких и процессов переноса газа кровью, а также то, что они являются основными механизмами развития дыхательной недостаточности (ДН), было принято решение о использовании степени тяжести данного синдрома в качестве дифференцированного фактора при оценке алгоритма функционально-метаболических изменений в течение постклинического периода выздоровления бронхопневмонии. Нами были выделены три варианта проявления дыхательной недостаточности в постклинический период выздоровления.

Вариант № 1 характеризуется сравнительно лёгкой степенью выраженности ДН и её исчезновением на 10-13 сутки после завершения лечения.

Отличительной чертой варианта № 2 является снижение выраженности дыхательной недостаточности в начале посттерапевтического периода, с последующим её прогрессированием и визуализацией.

Вариант ДН № 3 имеет меньшую степень тяжести, чем в № 2, но характеризуется её сохранением и отсутствием существенных колебаний выраженности.

Выделенные варианты дыхательной недостаточности стали основой для формирования опытных групп животных, которые находились под наблюдением 25 дней постклинического периода и 3 последующих месяца. В группу 1 вошли клинически здоровые животные. В группу 2 - переболевшие с первым вариантом ДН, при этом среди них оказались телята, у которых эндотоксикоз исчез в течение первых 10 дней после лечения или сохранялся в течение 25 дней, но имел относительно низкую степень выраженности, а состояние системы гемостаза характеризовалось восстановлением баланс на 10-13 день и временным появлением маркеров синдрома ДВС или лёгким его течением. Группа 3 состояла из животных со вторым вариантом дыхательной недостаточности, у которых также в течение постклинического периода было отмечено усиление эндогенной интоксикации и развитие острого ДВС – синдрома. В группу 4 вошли телята с

третьим вариантом ДН, у которых помимо этого, в течение всего посттерапевтического периода сохранялся высокий уровень маркеров эндогенной интоксикации, а также наблюдалось истощение тромбогенного потенциала гемостаза, с развитием острой формы ДВС – синдрома. Структура опытных групп, их заболеваемость и продуктивность, представлены в Таблице 15 из данных которой видно, что здоровые животные в течение опыта характеризовались высокой интенсивностью роста, а болезни органов дыхания диагностировали у 6,6 % животных, которые сравнительно легко переболели по одному разу.

По результатам проведённого исследования было установлено, что в течении 3 месяцев в группе 1 респираторными болезнями заболело 6,7 % животных, в то время как в группе 2 – 61,5 %, а в группе 3 и 4 соответственно 86,7 и 77,8 %. При этом из второй группы по 1 разу переболело 60 % животных и 40 % дважды, но падежа в данный период не наблюдалось, хотя 40 % были подвержены вынужденному убою. В 3 группе из общего числа повторно заболевших превалировали животные, переболевавшие по два, три раза и более, так их доля составила 25,1 и 76,9 %, при этом 7,7 % пало, а 30,8 % было вынужденно забито. Структура повторных заболеваний респираторными болезнями в группе 4 характеризовалась тем, что 7,1 % переболевали 1 раз, 35,7 % – 2 раза, а 57,1 % – 3 раза и более, при этом пало 7,1 % телят, а вынужденному убою подверглись 21,4 % животных. Так же следует отметить, что первые случаи возникновения болезней органов дыхания от начала наблюдения регистрировали среди животных группы 1 и 2 через 1,5 и 2 месяца, группы 3 через 18-25 дней, а группы 4 через 35-50 дней. Контрольное взвешивание в конце опыта показало, что средняя масса тела телят увеличилась в 1 группе на 65,5 %, во 2 группе на 57,9 %, а в 3 и 4 группе на 41,6 и 44,2 % соответственно, однако среднесуточный и валовый привес приболевших животных оказался ниже здоровых соответственно на 10,1; 37,1 и 33,5 %.

Таблица 15 – Структура, заболеваемость и продуктивность групп животных, сформированных с учётом тяжести синдрома дыхательной недостаточности в постклинический период выздоровления бронхопневмонии

Показатели	Группа №			
	1	2	3	4
Структура. Количество животных (группа, выделенная в разделе):				
Внешнее дыхание	-	39 (А), 5 (Б), 4 (В)	10 (Б), 1 (В)	8 (А), 5 (В)
МЦС	-	38 (Г), 5 (Д), 5 (Е)	9 (Д) 2 (Е)	5 (Г), 8 (Е)
Газотранспортная функция	-	33 (Ж), 6 (З), 9 (Л)	11 (З)	4 (Ж), 3 (З), 6 (Л)
Эндогенная интоксикация	-	24 (М), 10 (Н), 14 (О)	11 (Н)	3(М), 9 (Н), 1 (О)
Коагуляционное звено гемостаза	-	16 (П), 12 (Р), 20 (С)	11 (С)	3 (П), 1 (Р), 9 (С)
Всего, гол	30	48	11	13
Заболеваемость болезнями органов дыхания в течение 3 месяцев				
Всего заболело, гол	2	15	10	10
Из них переболело: 1 раз	2	9	-	1
2 раза	-	6	2	3
3 и более раз	-	-	8	6
Пало, гол	-	-	1	-
Вынужденно убито, гол	-	2	3	3
Показатели продуктивности				
Средняя масса тела, исходная, кг	130,0±1,51	127,9±1,80	129,0±2,03	128,3±1,50
Средняя масса тела, результативная, кг	215,1±7,32	204,5±11,04	182,6±7,51	185,0±5,11
Валовой привес, кг	85,1±3,81	76,5±5,53	53,5±3,80	56,6±2,72
Среднесуточный привес, г	946,0±27,0	850,0±33,0	595,0±20,7	629,0±36,5

Примечание – средняя масса тела, исходная – масса тела животного через 26 дней после завершения лечения; средняя масса тела, результативная – масса тела животного через 3 месяца

Таким образом, переболевание телят бронхопневмонией повышает риск повторного заболевания и негативно отражается на их продуктивности. Степень выраженности последствий перенесённого заболевания зависит от наличия и характера остаточных патологических явлений, среди которых основное значение принадлежит нарушениям мукоцилиарного транспорта, вентиляции лёгких и процессов переноса газа кровью. Эти явления формируют синдром дыхательной

недостаточности, который в сочетании с неспецифическими патологическими отклонениями в постклинический период выздоровления определяют такие типы исхода болезни как: полное выздоровление; неполное выздоровление с переходом в хроническую форму и неполное выздоровление с сохранением остаточных патологических явлений с высоким риском повторного заболевания.

3.5 Оценка эффективности лечения, прогноз исхода и последствий переболевания по алгоритму функционально-метаболических изменений при бронхопневмонии в постклинического период

3.5.1 Изучение прогностического значения критерия хи-квадрат Пирсона

С целью изучения прогностического значения вариантов алгоритма функционально-метаболических изменений в течение постклинического периода выздоровления бронхопневмонии на её исход и последствия переболевания, провели статистический анализ. При выборе варианта анализа учитывали, что мы имеем сопоставление экспериментального материала (алгоритм выздоровления) и выборку с нулевой гипотезой, так как все животные после завершения курса лечения выжили и не имели специфических симптомов заболевания. В данном случае различия, возникшие в последующем, носят не системный, а исключительно случайный характер, зависимый от многих технологических и биологических факторов. При этом степень соответствия фактических данных (постклинический период) ожидаемым, то есть гипотетическим (отдалённые последствия), следует измерять критерием соответствия хи-квадрат (критерий Пирсона). С помощью критерия χ^2 и коэффициента детерминации мы проанализировали данные, отражающие зависимость исхода от варианта функционально-метаболических изменений в постклинический период выздоровления (Таблицы 16-20). При этом использовали три градации алгоритма изменений каждого раздела исследований (внешнее дыхание, МЦС и т.д.),

влияние которых изучали на двух полях сравнения: полное и неполное выздоровление. Для повышения прикладного значения прогноза мы не дифференцировали вариант исхода – неполное выздоровление, рецидив и хроническая форма, поэтому оценивали вероятность благоприятного и неблагоприятного исхода бронхопневмонии.

Формулы для расчета критерия χ^2 (с поправкой Йейтса), коэффициента детерминации, следующие:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}}, \quad (6)$$

$$r_{\beta} = \sqrt{\frac{x^2}{n}}, \quad (7)$$

$$mr_{\beta} = \frac{1-r_{\beta}^2}{\sqrt{n}}, \quad (8)$$

$$t = \frac{r_{\beta}}{mr_{\beta}}, \quad (9)$$

$$T = \sqrt{\frac{x^2}{n\sqrt{k-1}}}, \quad (10)$$

$$r_d = T^2, \quad (11)$$

где i – номер строки (от 1 до r), j – номер столбца (от 1 до c), O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij , n – число обследований, k – число градаций, r_{β} – коэффициент корреляции; mr_{β} – стандартная ошибка коэффициента корреляции; t – достоверность коэффициента корреляции; T – сила связи; r_d – коэффициент детерминации.

Таблица 16 – Исход бронхопневмонии в зависимости от варианта изменений показателей внешнего дыхания в постклинический период выздоровления

Тип	Полное выздоровление	Неполное выздоровление
А	39	8
Б	5	10
В	4	6

Полученные результаты: $\chi^2 = 13,64$; $r_\beta = 0,4$; $\text{mr}_\beta = 0,09$; $t = 4,44$; $T = 0,365$; $r_d = T^2 = 0,133 = 13,3\%$

Таким образом, между вариантом изменения параметров вентиляции лёгких и исходом бронхопневмонии существует достоверная связь по критерию χ^2 связь. Сила этой связи средняя с коэффициентом корреляции: $r_\beta = 0,4 \pm 0,09$ ($P < 0,001$). Доля влияния варианта алгоритма А на вероятность полного выздоровления или алгоритмы Б и В на вероятность не полного выздоровления, составляет 13,3 % ($P < 0,01$), то есть прогноз средней вероятности и достоверный.

Таблица 17 – Исход бронхопневмонии в зависимости от варианта изменений показателей мукоцилиарного транспорта в постклинический период выздоровления

Тип	Полное выздоровление	Неполное выздоровление
Г	38	5
Д	5	9
Е	5	10

Результаты расчёта: $\chi^2 = 19,06$; $r_\beta = 0,5$; $\text{mr}_\beta = 0,09$; $t = 5,56$; $T = 0,436$; $r_d = T^2 = 0,190 = 19,0\%$.

Таким образом, между вариантом изменения параметров мукоцилиарной системы и исходом бронхопневмонии существует достоверная связь по критерию χ^2 связь. Сила этой связи средняя с коэффициентом корреляции: $r_\beta = 0,5 \pm 0,09$ ($P < 0,001$). При этом, доля влияния варианта алгоритма Г на вероятность полного выздоровления или алгоритмы Д и Е на вероятность не полного выздоровления, составляет 19 % ($P < 0,001$), то есть прогноз средней вероятности и достоверный.

Таблица 18 – Исход бронхопневмонии в зависимости от варианта изменений показателей газотранспортного звена дыхательной системы в постклинический период выздоровления

Тип	Полное выздоровление	Неполное выздоровление
Ж	33	4
З	6	14
Л	9	6

Полученные результаты: $\chi^2 = 18,1$; $r_{\beta} = 0,5$; $mr_{\beta} = 0,09$; $t = 5,55$; $T = 0,422$; $r_d = T^2 = 0,178 = 17,8 \%$.

Таким образом, между вариантом изменения параметров газотранспортного звена дыхательной системы и исходом бронхопневмонии существует достоверная связь по критерию χ^2 связь. Сила этой связи средняя с коэффициентом корреляции: $r_{\beta} = 0,5 \pm 0,09$ ($P < 0,001$). При этом, доля влияния вариантов алгоритма изменений показателей системы переноса газов кровью на исход бронхопневмонии составляет $17,8 \%$ ($P < 0,001$), то есть прогноз средней вероятности и достоверный.

Таблица 19 – Исход бронхопневмонии в зависимости от уровня маркеров эндотоксикоза в постклинический период выздоровления

Тип	Полное выздоровление	Неполное выздоровление
М	24	3
Н	10	20
О	14	1

Полученные результаты: $\chi^2 = 22,7$; $r_{\beta} = 0,5$; $mr_{\beta} = 0,09$; $t = 5,55$; $T = 0,466$; $r_d = T^2 = 0,217 = 21,7 \%$.

Таким образом, между вариантом изменения уровня маркеров эндотоксикоза и исходом бронхопневмонии существует достоверная связь по критерию χ^2 связь. Сила этой связи средняя с коэффициентом корреляции: $r_{\beta} =$

0,5±0,09 (P < 0,001). При этом, доля влияния вариантов алгоритма изменений уровня маркеров эндотоксикоза в крови на исход бронхопневмонии составляет 21,7 % (P < 0,001), то есть прогноз средней вероятности и достоверный. В данном случае сравнительно высока информативность как положительного, так и отрицательного прогноза.

Таблица 20 – Исход бронхопневмонии в зависимости от варианта изменений показателей коагуляционного звена гемостаза в постклинический период выздоровления

Тип	Полное выздоровление	Неполное выздоровление
П	16	3
Р	12	1
С	20	20

Результаты расчёта: $\chi^2 = 9,02$; $r_\beta = 0,28$; $mr_\beta = 0,11$; $t = 2,73$; $T = 0,298$; $r_d = T^2 = 0,089 = 8,9 \%$.

Таким образом, между вариантом изменения параметров гемостаза и исходом бронхопневмонии не существует достоверной связи по критерию χ^2 связь. Выявлена слабая сила этой связи с коэффициентом корреляции: $r_\beta = 0,28 \pm 0,11$ (P < 0,001). При этом, доля влияния вариантов алгоритма изменений показателей коагуляционного звена и фибринолиза на исход бронхопневмонии составляет 8,9 % (P < 0,025).

3.5.2 Изучение положительного прогностического показателя и его прикладного значения

Преобладание в первом варианте исхода – полное выздоровление, показателей 2А, Г, Ж, М и С, дают основание расценивать их как истинно положительные, но для исхода «неполное выздоровление» - ложно положительные. В то время как в варианте «неполное выздоровление - рецидив»

чаще встречаются значения подгрупп 2Б, Д и 3, а в «неполное выздоровление – хроническая форма» - 2В, Е, Л, О и С, которые следует рассматривать как – истинно положительные для исхода «полное выздоровление». Отмеченное даёт право расчёта положительного прогностического показателя по формуле:

$$\text{ППП} = (\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП})) * 100, \quad (12)$$

где ППП – положительный прогностический показатель; ИП – истинно положительный; ЛП – ложноположительный.

Из данных Таблицы 21 видно, что наиболее высокий показатель прогноза полного выздоровления отмечен при наличии первых вариантов изменений, изучаемых физиологических и патофизиологических явлений (А, Г, Ж, М и П). Риск рецидива наиболее достоверно прогнозируется при наличии только изменений внешнего дыхания и МКЦ по типам Б и Д. Прогноз хронической формы патологии оказался мало информативным, хотя на его вероятность указывает динамика параметров вентиляции лёгких (В), мукоцилиарного клиренса (Е) и газотранспортного звена (Л).

Таким образом, критерий согласия Пирсона и положительный прогностический показатель достоверно указывают на связь характера функционально-метаболических изменений в постклинический период выздоровления бронхопневмонии с риском повторных заболеваний. При этом наиболее достоверный прогноз благоприятных и неблагоприятных последствий переболевания отмечен со стороны показателей мукоцилиарной системы и эндотоксикоза. На высокую вероятность полного выздоровления указывает нормализация большинства параметров внешнего дыхания, мукоцилиарной системы, газотранспортных механизмов и уровня маркеров эндогенной интоксикации в течение 10-13 суток после завершения курса лечения. Риск неполного выздоровления и развития рецидива следует прогнозировать при появлении патологического тренда значений вентиляции лёгких и МЦС с 6-13 день. На вероятность хронической патологии указывает волнообразная динамика

или сохранение патологического профиля в течение 13-25 дней параметров дыхательной системы, гемостаза и повышенного уровня маркеров эндотоксикоза.

Таблица 21 – Положительный прогностический показатель разных вариантов изменений параметров внешнего дыхания, мукоцилиарной системы, газотранспортного звена, эндогенной интоксикации и коагуляционного звена гемостаза

Раздел	Тип изменений	Исход	ИП, гол	ЛП, гол	ППЦ, %
Внешнее дыхание	А	Полное выздоровление	39	8	78,7
	Б	Рецидив	10	5	66,7
	В	Хроническая форма	5	4	55,6
МЦС	Г	Полное выздоровление	38	5	88,4
	Д	Рецидив	9	5	64,3
	Е	Хроническая форма	8	7	53,3
Газо-транспортная функция	Ж	Полное выздоровление	33	4	89,2
	З	Рецидив	11	9	55
	Л	Хроническая форма	6	9	40
Эндогенная интоксикация	М	Полное выздоровление	24	3	88,9
	Н	Рецидив Хроническая форма	11	19	0,37
	О	Полное выздоровление	1	14	66,7
Коагуляционное звено гемостаза	П	Полное выздоровление	16	3	84,2
	Р	Полное выздоровление	12	1	92,3
	С	Полное выздоровление	20	20	50
	С	Рецидив	11	29	27,5
	С	Хроническая форма	9	31	22,5

3.5.3 Оценка эффективности лечения по динамике изменения показателей трахеофонограммы при бронхопневмонии в постклинический период

Эффективность лечения является интегральным показателем, отражающим степень полноценности обследования больного и достоверности диагноза, обоснованности выбора и рациональности применения фармакологических средств. Помимо этого, как показали наши исследования, данный показатель имеет прогностическое значение, определяя вероятность повторного заболевания. Часто под эффективностью лечения понимают факт исчезновения симптомов

болезни. Так, при бронхопневмонии это нормализация температуры тела, исчезновение кашля, выделения мокроты, зон уплотнения при перкуссии и хрипов при аускультации. Однако, отмеченное указывает на исчезновение специфических симптомов бронхопневмонии, то есть на эффективность нозологически ориентированной терапии, но не патологии органов дыхания, так как выявленные нами остаточные явления сохраняются в постклинический период болезни, определяя уровень риска развития вторичных заболеваний и повторного поражения респираторного тракта. Поэтому при оценке эффективности лечения необходимо определять результативность терапии по наличию специфических симптомов основного заболевания и полноценность исцеления по динамике функционально-метаболических изменений в течение постклинического периода выздоровления. При этом оценка результативности терапии не вызывает трудностей, так как при постановке диагноза выявляются специфические симптомы болезни, которые должны исчезнуть после курса лекарственных средств. Методология оценки полноценности лечения или выздоровления животных при бронхопневмонии в литературных источниках недостаточно полно представлена.

В предыдущих разделах была показана сравнительно высокая информативность и прогностическая значимость показателей вентиляции лёгких и мукоцилиарной системы, поэтому для оценки полноценности лечения мы использовали анализ динамики именно этих параметров. При этом интегральный показатель, отражающий состояние отмеченных звеньев дыхательной системы, можно получить методом трахеофонографии, который даёт информацию о ритме и соотношения фаз дыхания, тоне и проходимости респираторных путей, свойствах и местах скопления мокроты.

Проведя ретроспективный анализ показателей фонограмм определили, что наиболее значимые изменения соотношения между фазами дыхания и громкостью звуков на контрольных частотах происходят в период с 3 по 10 день. Так, в подгруппе 2Г наблюдается достоверная восстановительная динамика,

достигающая нормы на 13-й день, но в 2Д и 2Е после короткого позитивного сдвига появляется и усиливается патологическая тенденция. При этом было отмечено, что из числа телят с достоверно-положительной динамикой отмеченных показателей в период с 3 по 10 день постклинического периода, фиксировали полное выздоровление у 95,3 %. При отсутствии их достоверных изменений отмечали рецидив болезни или переход её в хроническую форму.

Представленные результаты стали основой для разработанной ветеринарной технологии оценки полноценности лечения бронхопневмонии, которая состоит из двух этапов. Задачей первого этапа анализа являлось определение тенденции выздоровления. Для этого определяем динамику изменений с 3 по 6 день. При выявлении изменений в сторону нормы констатировали позитивную тенденцию выздоровления. В противном случае – негативную тенденцию. Задача второго этапа анализа заключалась в оценке полноценности лечения. Основанием для этого является трахеофонография на 10 день посттерапевтического периода. При отсутствии остаточных патологических явлений на фонограмме фиксировали – эффективное лечение. Их наличие во время спокойного и активированного дыхания указывало на не эффективное лечение с сохранением симптомов поражения органов дыхания или констатировали переход болезни в хроническую форму. Выявление этих изменений только во время активированного дыхания было основанием для признания лечения малоэффективным или недостаточным с высоким риском рецидива.

Производственную апробацию разработанной технологии провели в условиях ООО «Авангард-Агро-Воронеж» МТК «Староникольский» на 512 телятах в возрасте 4-6 месяцев, у которых диагностировали бронхопневмонию. Через 24 часа после завершения курса их лечения у них отсутствовали симптомы основного заболевания, что дало основание для констатации эффективной терапии бронхопневмонии. На 3, 6 и 10 сутки постклинического периода 156 животных (группа 1) были подвергнуты обследованию с использованием методов аускультации и перкуссии зоны проекции лёгких, а у 356 телят (группа 2)

проводили трахеофонографию с последующей оценкой динамики изменений её показателей. Полученные при этом результаты показали, что в группе 1 были выявлены остаточные патологические явления на 3 сутки после лечения у 48 животных, на 6 и 10 дни, соответственно у 21 и 13 голов. В группе 2 у 98 животных была выявлена положительная динамика фонограммы с 3 по 6 день, а отрицательная – у 258 переболевших и остаточные явления на 10 сутки – у 245 голов.

Наблюдение за переболевшими в течение последующих 2 месяцев показало, что в группе 1 заболело болезнями органов дыхания 101 животное, в группе 2 из числа с позитивной тенденцией – 25, а с отрицательной – 230 телят.

Точность сопоставимых методических подходов рассчитывали по формуле:

$$T = (B + Z) / (BZ + BB) * 100, \quad (13)$$

где B – животные с негативным трендом и заболели, Z – с позитивным трендом и не заболели, BZ – в течение периода наблюдения оставались здоровыми, BB – заболели.

В группе 1 риск повторного заболевания был выявлен у 37,2 % телят, но заболело 64,7 %, точность методов составила 66 %. В группе 2 неполноценное лечение было установлено у 72,5 % переболевших, их заболеваемость оказалась равна 71,6 %, однако при этом болезнь возникла у 25,5 % животных с полноценным и 89,2 % с неполноценным лечением. Точность новой технологии составила 85,1 %.

Таким образом, разработанная технология оценки полноценности лечения респираторных болезней у телят на основе выявления остаточных патологических явлений в период реконвалесценции с помощью трахеофонографии оказалась на 25,9 % более информативной, чем традиционные методы обследования.

Положительная оценка разработанной технологии оценки полноценности лечения и её достоверность были подтверждены «Актом внедрения результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технических работ».

3.6 Фармакотерапевтическая коррекция функционально-метаболических нарушений при бронхопневмонии в постклинический период

Проведенные исследования показали, что можно выделить две задачи применения фармакологических средств при бронхопневмонии. Во-первых, это воздействие на симптомы болезни, а во-вторых – на остаточные патологические явления в респираторном тракте и вторичных органах. Многие вопросы симптомов бронхопневмонии решены, определена стратегия выбора лекарственных средств и разработаны схемы лечения. В то время как фармакологии постклинического периода выздоровления уделяется недостаточное внимание. Полученные нами данные указывают на основные направления научного поиска фармакологических средств, коррекции исхода заболевания. Это нормализация специфических и неспецифических патофизиологических явлений.

3.6.1 Особенности применения муколитиков и отхаркивающих средств в постклинический период болезней органов дыхания у телят

Несмотря на сложные по вариабельности и патофизиологической структуре механизмы выздоровления постклинического периода, ведущее значение принадлежит дисфункции дыхательной системы, поэтому их корректировка является основной задачей данного этапа болезни. Как было отмечено выше, нарушение дренажной функции бронхов и снижение мукоцилиарного клиренса являются одними из основных патогенетических механизмов дыхательной недостаточности, что и определило наш акцент в изучении фармакологических и терапевтических аспектов периода реконвалесценции.

При апробации препаратов, рекомендуемых для коррекции мукоцилиарного транспорта, было выявлено отсутствие ясности в их выборе и тактике применения, что является одной из причин отсутствия муколитиков в арсенале

большинства животноводческих предприятий. Так, используя метод опосредованного анкетирования, мы провели анализ арсенала фармакологических средств, используемого для лечения респираторных заболеваний, на 25 молочно-товарных фермах, 15 промышленных комплексах по производству молока, 12 хозяйств, специализирующихся на работе со скотом мясных пород и 5 предприятиях по выращиванию и откорму молодняка, поступающего из хозяйств-репродукторов. Полученные при этом результаты показали, что наиболее часто (100 %) применяются средства этиотропной терапии, в частности, специфические гипериммунные сыворотки и антимикробные средства. Столь же часто назначаются средства заместительной, но несколько реже иммуномодулирующей, инфузионной и антитоксической терапии. Отмечен рост интереса к патогенетическим и симптоматическим препаратам, из числа которых наиболее широко используются противовоспалительные (61,7 %) и обезболивающие (42,1 %) средства, реже проводятся новокаиновые блокады (29,8 %). Однако, сравнительно редко назначаются средства, влияющие на мукоцилиарный клиренс (7 %), что как показали наши исследования, снижает эффективность лечения и повышает риск сохранения дыхательной недостаточности и повторного заболевания. В зависимости от нозологической комбинации бронхопневмонии и характера её течения эффективность лечения составила от 61 до 92 %, однако у 73,8 % переболевших сохраняются остаточные патологические явления, из числа которых наиболее часто выявляются нарушения мукоцилиарного клиренса.

3.6.1.1 Фармакотерапевтические аспекты применения препаратов, изменяющих свойства мокроты

С целью разработки алгоритма выбора и тактики применения фармакологических средств, оказывающих влияние на мукоцилиарную систему, провели серию опытов на молочно-товарном комплексе «Староникольский» ООО «Авангард-Агро-Воронеж». Объектом исследования были телята в возрасте 4-6

месяцев, клинически здоровые и больные бронхопневмонией бактериальной этиологии. Диагноз был поставлен на основании результатов клинического обследования, трахеофонографии и лабораторных исследований мокроты. Серологические исследования показали, что титр антител к вирусу парагриппа-3, инфекционного ринотрахеита крс, вирусной диареи-болезни слизистых и респираторно-синцитиальной инфекции не превышал диагностического уровня. Бактериологическими методами было выявлено наличие в назальной слизи *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pasteurella multocida* и *Escherichia coli O141*.

Больных животных разместили в санитарные клетки, где им было обеспечено полноценное кормление, поение тёплой водой и назначен курс лечения, включающий в себя внутривенное введение на 1 и 3 день 10 % раствора кальция хлористого в дозе 20 мл/гол и 40 % раствора глюкозы в дозе 20 мл, внутримышечную инъекцию антибиотика («Амоксициллин 15 %» или «Флорокс» выбранные на основании анализа чувствительности возбудителей) на 1, 3 и 5 день в дозе, указанной в наставлении. Вместе с этим на 1 и 5 день подкожно вводили препарат «Тетравит» в дозе 0,2 мл на 10 кг массы тела, а также на 2 (с левой стороны) и 4 день (с правой стороны) проводили новокаиновую блокаду звёздчатых симпатических узлов. В течении всего курса терапии велось постоянное клиническое наблюдение. Через 24 часа после завершения курса лечения было проведено клиническое обследование животных, результаты которого показали, что у всех телят исчезли специфические симптомы бронхопневмонии, однако сохранялись патологические отклонения, указывающие на сохранение неспецифических признаков поражения органов дыхания, т.е. – остаточные явления.

Первая серия опытов была посвящена решению ряда вопросов терапевтической эффективности разных доз гидрокарбоната натрия на организм животных с целью оптимизации и безопасности фармакологической коррекции нарушений мукоцилиарной системы.

Задачей второй серии опытов было уточнение вопросов, касающихся применения унитиола для коррекции МЦС.

Третья серия опытов заключалась в сравнении терапевтической эффективности воздействия разных путей введения бромгексина гидрохлорида на МЦС крупного рогатого скота.

Задачей четвёртой серии опытов стало уточнение вопросов выбора мукоактивных препаратов и длительности их применения в терапии МЦС.

3.6.1.1.1 Влияние разных доз гидрокарбоната натрия на состояние мукоцилиарной системы телят в постклинический период респираторных болезней

Гидрокарбонат натрия является представителем местных регидратантов, механизм действия которого основывается на ощелачивании секрета бронхов, в результате чего происходит увеличение его объёма, что способствует разжижению и лёгкому отхождению мокроты при кашлевом рефлексе. Вместе с этим он активирует естественные протеазы, вызывая деструкцию белков мокроты и её разжижение, что особенно актуально при гнойных процессах [63]. Препарат крупному рогатому скоту назначают внутрь в сравнительно широком диапазоне доз 15,0-100,0 г/гол, но также известно, что при длительном применении данного средства возникает риск развития алкалоза. Поэтому необходимость уточнения наиболее оптимальных терапевтических доз гидрокарбоната натрия для коррекции МЦС – очевидна.

С этой целью были сформированы пять опытных групп. В группу № 1 (n-6) вошли клинически здоровые животные. Из числа животных, переболевших бронхопневмонией, но имевших остаточные явления в виде дыхательной недостаточности, сформировали четыре опытные группы по 3 головы в каждой. Телятам из опытных групп 2, 3 и 4 внутрь с кормом назначали гидрокарбонат натрия в дозе соответственно 10 мг/кг, 20 мг/кг и 50 мг/кг, а в группе 1 и 5

никаких препаратов не применялось. Исследования показателей внешнего дыхания и реологических свойств мокроты проводили до и через 24 часа после дачи натрия гидрокарбоната.

Полученные результаты показали (Таблица 22), что в течение опыта не произошло существенных изменений состояния здоровых животных и переболевших, но не получавших препарат. Так же не оказало достоверное влияние на организм телят дача гидрокарбоната натрия в дозе 10 мг/кг м.т.

Увеличение количества препарата до 20 мг/кг вызвало снижение вязкости на 8,9 % и адгезии на 19,4 %. Помимо этого, ослабла интенсивность звуков трахеофонограммы на частоте 750 и 1000 Гц соответственно на 7,9 и 7,8 %. В результате было отмечено уменьшение частоты дыхания на 5,2 %, а также «сгладилась» выраженность одышки за счёт увеличения продолжительности вдоха на 17,4 % и отношения фаз дыхания на 36,6 %.

Таблица 22 – Влияние натрия гидрокарбоната на показатели внешнего дыхания и реологические свойства мокроты у телят

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
ЧДД/мин	25,3±0,90	35,0±1,20	34,6±0,88	34,1±0,65	34,3±0,80
	26,1±0,86	33,6±1,33	32,8±1,04	33,6±0,40	34,5±0,76
Tin, с	1,13±0,019	0,70±0,021	0,69±0,019	0,71±0,025	0,69±0,020
	1,17±0,020	0,76±0,024*	0,81±0,014*	0,78±0,021*	0,69±0,019
Tex, с	0,92±0,016	0,87±0,017	0,84±0,022	0,85±0,027	0,85±0,021
	0,90±0,014	0,81±0,012*	0,72±0,022*	0,74±0,020*	0,87±0,017
Tvp, с	2,05±0,026	1,51±0,034	1,53±0,029	1,56±0,037	1,55±0,035
	2,07±0,022	1,63±0,029*	1,61±0,024*	1,52±0,035	1,56±0,032
Tin/Tex	1,23±0,012	0,80±0,015	0,82±0,012*	0,83±0,019	0,81±0,017
	1,30±0,009	0,87±0,011*	1,12±0,009	1,05±0,017*	0,79±0,013
L ₂₀₀ , дБ	-42,4±2,18	-40,0±1,45	-39,7±2,01	-40,3±0,98	-40,2±1,46
	-41,3±2,96	-39,2±1,34	-39,6±1,88	-40,3±1,21	-39,5±1,41
L ₇₅₀ , дБ	-64,7±0,88	-55,1±1,12	-54,6±0,75	-55,0±1,33	-55,4±1,26
	-65,0±1,21	-58,3±0,88*	-58,9±1,07*	-61,0±1,31*	-56,4±0,75
L ₁₀₀₀ , дБ	-71,0±2,08	-61,9±1,09	-61,4±0,83	-62,3±2,01	-61,9±1,89
	-72,1±1,86	-64,4±0,46*	-66,2±0,88*	-65,1±2,10*	-61,2±2,11
L ₁₄₀₀ , дБ	-70,7±1,20	-71,0±1,55	-71,2±1,64	-70,0±1,21	-71,4±1,57
	-72,1±1,33	-70,5±1,42	-72,4±1,56	-68,9±0,76	-72,2±1,34
Вязкость, м ² /с*10 ⁻⁶	1,232±0,013	1,336±0,016	1,35±0,018	1,32±0,006	1,322±0,009
	1,214±0,008	1,298±0,027	1,23±0,010*	1,19±0,003*	1,328±0,011
Адгезия, г/см ²	1,018±0,014	1,231±0,018	1,24±0,021	1,23±0,012	1,224±0,015
	1,024±0,013	1,216±0,022	1,00±0,007*	0,98±0,010*	1,222±0,010

Примечание – * - $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с исходными данными группы, верхняя строка – исходные данные, нижняя строка – данные через 24 часа

В группе 4 после введения гидрокарбоната натрия в дозе 50 мг/кг снизились ЧДД на 1,5 %, вязкость и адгезия мокроты на 9,8 и 20,3 %, интенсивность звука на частотах 750 и 1000 Гц соответственно на 10,9 и 4,5 %, но Tin/Tex увеличилось на 26,5 %. И хотя изменения реологических свойств оказались не достоверными, возник дисбаланс акустических параметров.

Таким образом, натрия гидрокарбонат оказывает влияние на реологические свойства мокроты с преимущественным воздействием на её адгезию, что улучшает дренажную функцию бронхов, акустические параметры трахеофонографии, частоту и ритм дыхания. Выраженность указанных терапевтических эффектов зависит от дозы препарата и наиболее выражены при дозе 20 мг/кг м.т. Более низкие дозы не эффективны, а их увеличение сопровождается усилением влияния на вязкость, адгезию и нарушением согласованной реакции разных участков бронхиального дерева с возникновением риска развития ятрогенной обструкции.

3.6.1.1.2 Влияние разных доз димеркаптопропансульфоната натрия моногидрата на состояние мукоцилиарной системы телят в постклинический период респираторных болезней

Особый интерес среди муколитиков представляет группа тиоловых соединений, изменяющие свойства гель-слоя мокроты, в частности препараты, разрушающие дисульфидные связи мукополисахаридов. В медицине, из их числа, наиболее широкого используется ацетилцистеин. Несмотря на его выраженное влияние на МЦС, в ветеринарии в настоящее время этот препарат не применяется. В группу тиоловых производных входит так же димеркаптопропансульфонат натрия моногидрат (Унитиол), применяющийся для лечения острых и хронических интоксикаций тяжёлыми металлами, вместе с этим он обладает и антиоксидантным действием [82, 122, 174]. При этом, так же известно, что в «Унитиоле» содержится 29 % сульфгидрильных соединений, которые способны

разрушать дисульфидные связи мукополисахаридов и изменять свойства геля слоя мокроты. Однако, имеются единичные источники [144] указывающие на влияние «Унитиола» на параметры МЦС, которые не дают основание для широкого его применения в клинической практике.

С целью изучения механизма влияния унитиола на МЦС, оптимизацию и безопасность его применения в постклинический период выздоровления были сформированы 4 опытные группы: в первую (n=6) - контрольную, вошли клинически здоровые животные. Четыре опытные группы были сформированы из телят, прошедших курс лечения бронхопневмонии, обследование которых показало отсутствие у них явных клинических симптомов болезни, но наличие скрытой формы дыхательной недостаточности. Животным из групп № 2 (n=3), № 3 (n=3) и № 4 (n=3) однократно внутримышечно вводили 5 % раствор унитиола в дозе соответственно 5; 10 и 15 мг/кг. В группе № 5 (n=3) – «отрицательный» контроль, препараты не назначали. В начале опыта и через 24 часа после введения препарата все задействованные в нём животные были подвергнуты комплексному обследованию, включающему в себя запись трахеофонограммы во время спокойного дыхания и оценку реологических свойств мокроты на основании показателей вязкости и адгезии.

Из данных Таблицы 23 видно, что у переболевших телят в начале опыта имеет место тахипноэ и дисбаланс между фазами дыхания, наличие остаточных патологических явлений в бронхах крупного и среднего калибра, а также дольковых бронхах в краниальной доле. Инъекция 5 % раствора унитиола в дозе 5 мг/кг вызвала через 24 часа увеличение времени вдоха на 21,9 %, но уменьшение выдоха на 8,8 %. Отношение фаз дыхания возросло на 25,5 % по сравнению с исходным состоянием, однако, при этом частота дыхания значительно не изменилась.

Анализ трахеофонограммы показал, что в течение суток произошло снижение интенсивности звука на частотах 200, 750, 1000 и 1400 Гц соответственно на 7,7; 36,6; 17,1 и 6,8 %, что вероятно стало следствием

изменения реологических свойств мокроты. Так, вязкость уменьшилась на 6 %, а адгезия на 6,7 %, тем не менее, последний показатель остался на высоком уровне (на 9,8 % выше показателей здоровых).

Таблица 23 – Влияние «Унитиола» на показатели внешнего дыхания и реологические свойства мокроты у телят

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Масса	132,2±1,35	131,7±1,05	133,0±1,24	130,9±0,98	130,3±1,12
ЧДД/мин	26,0±1,00 25,5±0,80	39,3±1,10 40,0±0,58	39,0±0,90 35,0±1,15*	38,5±0,88 31,0±0,58*	39,0±1,28 39,5±1,15
Tin, с	1,15±0,023 1,13±0,018	0,64±0,024 0,78±0,012*	0,64±0,018 0,76±0,023*	0,63±0,033 1,04±0,012*	0,66±0,039 0,65±0,033
Tex, с	0,95±0,006 0,96±0,006	0,68±0,045 0,62±0,006	0,67±0,032 0,75±0,012*	0,65±0,035 0,69±0,012	0,68±0,057 0,66±0,055
Tvp, с	2,1±0,012 2,09±0,009	1,32±0,065 1,35±0,020	1,31±0,040 1,51±0,035*	1,28±0,045 1,72±0,024*	1,34±0,055 1,31±0,053
Tin/Tex	1,2±0,012 1,2±0,012	0,94±0,012 1,18±0,043*	0,96±0,032 1,01±0,012	0,97±0,033 1,51±0,046*	0,97±0,031 0,98±0,031
L ₂₀₀ , дБ	-41,3±2,96 -42,1±0,58	-40,2±1,24 -43,3±1,45	-39,8±1,45 -50,0±2,31*	-40,8±1,88 -49,0±0,58*	-41,0±1,53 -39,8±1,45
L ₇₅₀ , дБ	-64,7±0,88 -64,1±0,56	-54,4±1,45 -74,3±2,33*	-54,0±1,56 -63,3±1,45*	-53,6±1,64 -67,7±0,33*	-54,7±1,45 -54,9±1,45
L ₁₀₀₀ , дБ	-71,0±2,08 -71,5±1,88	-61,5±0,68 -72,0±1,53*	-60,8±0,98 -72,0±0,006*	-61,8±1,24 -71,0±0,58*	-61,7±0,88 -61,0±0,68
L ₁₄₀₀ , дБ	-70,7±1,20 -70,3±1,76	-70,9±0,58 -75,7±0,88*	-70,0±0,45 -72,0±2,31	72,1±0,98 -80,3±1,76*	-70,3±1,45 -70,7±1,33
Вязкость, м ² /с*10 ⁻⁶	1,226±0,013 1,234±0,012	1,341±0,010 1,261±0,003*	1,317±0,009 1,230±0,005*	1,354±0,012 1,190±0,007*	1,360±0,013 1,352±0,015
Адгезия, г/см ²	1,020±0,011 1,031±0,006	1,213±0,012 1,132±0,016*	1,234±0,008 1,108±0,017*	1,220±0,010 1,100±0,007*	1,194±0,012 1,208±0,011

Примечание – * - $p \leq 0,05$ в сравнении с исходными данными, верхняя строка – исходные данные, нижняя строка – данные через 24 часа

При введении «Унитиола» в дозе 10 мг/кг у животных через 24 часа увеличились продолжительность респираторного цикла, время вдоха и выдоха соответственно на 15,3; 18,8 и 11,9 %. Хотя дисбаланс фаз дыхания сохранился. Акустический анализ дыхательных шумов показал снижение интенсивности звука на контрольных частотах соответственно на 25,6; 17,2; 18,4 и 2,9 %. Препарат в данной дозе нормализовал вязкость и снизил адгезию секрета, уменьшив их показатели соответственно на 6,6 и 10,2 %.

Увеличение дозы препарата до 15 мг/кг вызвало увеличение продолжительности респираторного цикла, вдоха и выдоха соответственно на 34,4; 65,1 и 6,2 %. В результате частота дыхания сократилась на 19,5 %, но резко

возрос дисбаланс между фазами дыхания на 55,7 % до уровня, который выше показателей здоровых на 25,8 %. Вязкость и адгезия уменьшились на 12,1 и 9,8 %, а на трахеофонограмме сила звука на частотах 200, 750, 1000 и 1400 Гц снизилась соответственно на 20,1; 26,3; 14,9 и 11,4 %.

Таким образом проведённые исследования показали, что «Унитиол» оказывает влияние на параметры внешнего дыхания и реологические свойства мокроты, проявляющееся в уменьшении вязкости и адгезии мокроты с последующей активизацией дренажной функции бронхов, нормализацией соотношения фаз дыхания и снижением выраженности одышки. Степень проявления муколитического действия зависит от дозы введения препарата. Инъекция 5 % раствора унитиола в дозе 5 мг/кг снижает вязкость мокроты, но не оказывает существенное влияние на адгезию и выраженность одышки.

Более выраженное влияние на параметры внешнего дыхания и реологические свойства мокроты отмечены при введении унитиола в дозе 10 мг/кг. При этом нормализовалась вязкость и улучшилась адгезия, что облегчило отхождение мокроты, улучшило акустические параметры дыхательных шумов и снизило выраженность одышки. Увеличение дозы унитиола до 15 мг/кг, несмотря на позитивную тенденцию со стороны реологических параметров, стало причиной развития инспираторной одышки.

Таким образом, «Унитиол» является муколитическим средством, которое рекомендуется назначать парентерально в дозе 10,0 мг/кг массы тела.

3.6.1.1.3 Влияние разных путей введения бромгексина гидрохлорида на мукоцилиарную систему телят в постклинический период респираторных болезней

Как было отмечено выше, в ветеринарной медицине в настоящее время для лечения респираторной патологии широко используется бромгексин гидрохлорид, входящий в состав комбинированных препаратов. Бромгексин и особенно его

комбинации с антибиотиками являются перспективным направлением создания новых лекарственных средств для животных [80, 81]. При проведении индивидуального лечения инъекционные формы имеют неоспоримое преимущество, но для группового курса терапии более приемлем пероральный препарат, однако в литературе не указана эффективность применения препарата крупному рогатому скоту разными путями введения.

С целью изучения терапевтической эффективности бромгексина гидрохлорида при разных путях введения, провели опыт на телятах в возрасте 4-6 месяцев, из числа которых по принципу аналогов сформировали 4 группы. В первую (n=6) - контрольную, вошли клинически здоровые животные. Три опытные группы были сформированы из телят, получивших курс лечения бронхопневмонии, обследование которых показало отсутствие явных клинических симптомов болезни, но наличие скрытых форм дыхательной недостаточности. Животным из группы № 2 (n=3) однократно применили бромгексин гидрохлорид внутримышечно в дозе 0,5 мг/кг, а в группе № 3 (n=3) препарат ввели в той же дозе внутрь. В группе № 4 (n=3) – «отрицательный» контроль, препараты не назначали. В начале опыта и через 24 часа после введения препарата, все задействованные в нём животные были подвергнуты комплексному обследованию, включающему в себя запись трахеофонограммы во время спокойного дыхания и оценку реологических свойств мокроты на основании показателей вязкости и адгезии.

В соответствии с Таблицей 24, у переболевших телят в начале опыта имеет место учащение частоты дыхания и нарушение соотношения между его фазами, наличие остаточных патологических явлений в крупных бронхах, среднего калибра, не имеющих хрящевого каркаса, а также дольковых бронхах в краниальной доле. Через 24 часа после внутримышечного введения, на 5,3 % снизилась вязкость и на 18,4 % адгезия мокроты. На частотах 750 и 1000 Гц звук дыхания стал тише соответственно на 28 и 20,9 %. Время вдоха увеличилось на

37,5 %, а респираторного цикла на 15,3 %, отношение фаз дыхания стало выше на 61,3 % и достигло уровня здоровых.

После дачи препарата внутрь отмечено достоверное уменьшение адгезии мокроты на 11,2 %, но увеличение её вязкости на 16,7 %. Анализ трахеофонограммы показал ослабление интенсивности звуков на частотах 200, 750, 1000 и 1400 Гц соответственно на 5,9; 17,6; 12,7 и 2,6 %. Продолжительность респираторного цикла увеличилась на 4,7 % за счёт удлинения времени вдоха на 27,3 %, а отношение фаз дыхания возросло на 45,6 %, хотя его уровень оказался на 10,2 % ниже здоровых животных.

Таблица 24 – Влияние бромгексина гидрохлорида на показатели внешнего дыхания и реологические свойства мокроты у телят

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Масса, кг	148,1±2,31	141,5±2,05	146,4±1,83	143,3±2,33
ЧДД/мин	26,3±1,20 26,0±1,05	34,5±0,85 33,3±0,33*	34,2±0,68 32,0±1,16*	34,3±1,65 33,9±1,54
T _{ин} , с	1,15±0,025 1,18±0,024	0,64±0,024 0,88±0,030*	0,66±0,016 0,84±0,010*	0,62±0,020 0,64±0,024
T _{ех} , с	0,96±0,008 0,92±0,006	0,80±0,012 0,68±0,006 *	0,84±0,011 0,73±0,007*	0,78±0,019 0,82±0,015
T _{вр} , с	2,11±0,018 2,10±0,015	1,44±0,034 1,66±0,036*	1,50±0,031 1,57±0,017*	1,41±0,029 1,46±0,024
T _{ин} /T _{ех}	1,20±0,015 1,28±0,017	0,80±0,035 1,29±0,006*	0,79±0,034 1,15±0,024*	0,80±0,039 0,79±0,033
L ₂₀₀ , дБ	45,3±2,72 44,7±2,45	-44,9±1,53 -45,7±0,33	-47,2±1,24 -50,0±1,73	-46,0±1,16 -44,9±1,09
L ₇₅₀ , дБ	63,7±0,88 64,1±0,68	-53,9±1,23 -69,0±1,00*	-54,7±1,05 -64,3±1,20*	-55,0±1,15 -54,3±1,12
L ₁₀₀₀ , дБ	70,7±1,20 70,4±1,05	-59,8±0,95 -72,3±0,33*	-61,2±0,95 -69,0±0,58*	-60,3±0,89 -59,8±0,95
L ₁₄₀₀ , дБ	77,0±2,08 76,5±2,24	-73,0±0,45 -73,3±0,67	-74,4±0,28 -76,3±0,88*	-73,3±0,33 -74,2±0,45
Вязкость, м ² /с*10 ⁻⁶	1,202±0,014 1,211±0,016	1,318±0,009 1,248±0,018*	1,321±0,019 1,541±0,024*	1,332±0,016 1,344±0,013
Адгезия, г/см ²	1,017±0,016 1,024±0,012	1,262±0,010 1,030±0,018*	1,244±0,014 1,087±0,006*	1,229±0,019 1,234±0,016

Примечание – * - $p \leq 0,05$ в сравнении с исходными данными, верхняя строка – исходные данные, нижняя строка – данные через 24 часа

Таким образом, бромгексин гидрохлорид оказывает влияние на параметры внешнего дыхания и реологические свойства мокроты, что проявляется в уменьшение вязкости и адгезии мокроты с последующей активизацией дренажной функции бронхов, нормализацией соотношения фаз дыхания и снижением

выраженности одышки. Степень проявления указанных эффектов зависит от пути введения препарата. Парентеральное введение бромгексина гидрохлорида в дозе 0,5 мг/кг оказывает более выраженное действие, чем аналогичное количество препарата, заданное внутрь.

3.6.1.1.4 Сравнительная оценка терапевтического эффекта мукоактивных препаратов разного механизма действия

С целью уточнения алгоритма выбора препаратов, влияющих на мукоцилиарную систему, провели сравнительные исследования терапевтической эффективности лекарственных средств с разным механизмом действия. Телятам, прошедшим курс лечения бронхопневмонии, в результате которого исчезли явные клинические симптомы болезни, но сохранились скрытые формы дыхательной недостаточности, назначали внутрь в дозе 20 мг/кг гидрокарбонат натрия (группа 2 (n=3)), внутримышечно «Унитиол» (группа 3 (n=3)) и бромгексина гидрохлорида (группа 4 (n=3)) в дозе соответственно 10 и 0,5 мг/кг м.т. Результаты полученные в опытных группах сравнивали с контролем – клинически здоровые животные (группа 1 (n=6)). До введения препаратов у переболевших телят имело место тахипноэ, при аускультации по линии анканеуса прослушивались крупнопузырчатые хрипы, анализ трахеофонограммы показал наличие остаточных явлений в крупных и средних бронхах. Выделяющийся у них ринотрахеобронхиальный секрет, в сравнении со здоровыми, имел на 9,4-10 % более высокую вязкость и на 21,7-23,4 % адгезию. Уже через 2 дня применения гидрокарбоната натрия констатировали улучшение состояния переболевших, что проявилось в увеличении объёма отделяемой мокроты, снижении вязкости и адгезии соответственно на 7,4 и 20,5 %. Очищение бронхиального дерева проявилось уменьшением ЧДД, площади выслушивания хрипов и интенсивности звука на частоте 750 и 1000 Гц, но увеличением его громкости на 200 Гц, что

указывало на перемещение экссудата из нижних в верхние отделы респираторного тракта (Таблица 25).

Таблица 25 – Показатели внешнего дыхания и реологические свойства мокроты у телят при назначении им корректоров мукоцилиарной системы с разным механизмом действия

Показатели	Контроль	До	2 день	4 день	6 день	8 день	10 день
ЧДД/мин	26,0±1,25	33,3±0,32	29,0±1,04*	34,5±0,57*	35,1±1,07	35,4±0,92*	39,3±0,76*
	25,5±1,08	32,9±1,24	28,1±1,15*	27,4±0,88*	27,2±0,52*	33,7±0,73	35,1±0,81
	24,7±0,76	33,6±0,84	29,8±0,33*	29,3±0,42*	27,5±0,48*	25,5±0,45*	32,8±0,82
L ₂₀₀ , дБ	37,3±2,71	-35,7±1,62	-29,6±0,41*	-33,4±1,21	-37,8±1,24	-36,2±1,18	-34,9±0,96
	37,6±2,18	-38,2±1,35	-30,1±0,64*	-29,8±0,73*	-29,7±0,64*	-35,4±1,12	-35,4±0,67
	37,2±1,85	-36,5±1,05	-33,4±0,33*	-29,1±0,46*	-29,4±0,51*	-30,1±0,81*	-37,3±1,21
L ₇₅₀ , дБ	64,7±0,68	-52,4±0,76	-56,9±0,36*	-60,3±1,17*	-63,7±0,67*	-64,3±0,51*	-62,7±0,67*
	64,5±0,29	-51,7±0,57	-58,5±0,42*	-58,5±0,51*	-62,1±0,64*	-65,2±0,86*	-65,0±0,25*
	65,4±0,49	-52,6±0,63	-64,1±0,45*	-61,5±0,55*	-63,4±0,52*	-63,9±1,03*	-64,6±0,92*
L ₁₀₀₀ , дБ	69,4±1,20	-58,7±0,41	-64,2±0,31*	-62,8±0,43*	-67,5±1,15*	-70,3±1,07*	-69,5±1,15*
	68,8±0,96	-60,1±0,33	-67,8±0,55*	-68,1±0,52*	-66,3±0,76*	-67,1±0,72*	-68,2±0,64*
	69,1±0,83	-59,4±0,78	-69,3±0,61*	-68,5±0,73*	-68,1±0,67*	-71,4±0,88*	-64,6±1,13*
L ₁₄₀₀ , дБ	71,5±1,24	-68,2±0,74	-70,5±1,13*	-62,7±1,12*	-60,4±0,76*	-59,1±0,75*	-59,4±0,81*
	70,9±1,11	-70,5±0,67	-73,1±0,94*	-72,0±1,05	-72,1±1,33	-59,5±1,18*	-60,1±1,13*
	70,9±1,06	-67,9±0,47	-70,3±0,63*	-70,1±0,74*	-72,4±1,07*	-70,3±1,16*	-61,8±1,34*
Вязкость, м ² /с*10 ⁻⁶	1,202±0,021	1,332±0,014	1,234±0,012*	1,173±0,005*	1,116±0,011*	1,071±0,006*	1,098±0,012*
	1,210±0,022	1,325±0,017	1,227±0,014*	1,223±0,014*	1,219±0,017*	1,135±0,007*	1,152±0,006*
	1,211±0,016	1,341±0,012	1,211±0,008*	1,221±0,010*	1,182±0,012*	1,129±0,007*	1,139±0,002*
Адгезия, г/см ²	1,021±0,016	1,238±0,019	1,105±0,003*	0,924±0,008*	0,931±0,006*	0,943±0,007*	0,896±0,009*
	1,015±0,010	1,255±0,022	0,991±0,002*	0,980±0,009*	0,966±0,008*	0,954±0,010*	0,946±0,010*
	1,017±0,015	1,241±0,017	1,111±0,006*	1,014±0,010*	1,011±0,013*	0,984±0,016*	0,961±0,009*

Примечание – * - $p \leq 0,05$ в сравнении с исходными данными, верхняя строка – гидрокарбонат натрия, средняя строка – унитиол, нижняя строка – бромгексин гидрохлорид

Однако, на 4-й день курса гидрокарбоната натрия было отмечено ухудшение состояния животных, которое проявилось учащением частоты дыхания на 16,5 %, а при аускультации лёгких выслушивались мелкопузырчатые хрипы. Исследование мокроты показало, что вязкость и адгезия снизились ещё на 4,5 и 4,9 %, а при анализе фонограммы было выявлено усиление звука на частотах 1000 и 1400 Гц, что указывает на обратное движение мокроты. В дальнейшем данная тенденция сохранялась, приобретая нарастающий характер, в результате на 10 день частота дыхания превышала уровень здоровых животных уже на 59,1 %, а показатели вязкости и адгезии мокроты были меньше на 9,3 и 11,9 %. При аускультации лёгких сохранились мелкопузырчатые хрипы, а на фонограмме возрастала громкость звука на частоте 1400 Гц.

Назначение «Унитиола», уже на второй день привело к достоверному снижению ЧДД, вязкости и адгезии мокроты. Исчезли хрипы, снизилась интенсивность звука на частотах 750, 1000 и 1400 Гц, но она стал громче на частоте 200 Гц.

В результате сформировался мукоцилиарный профиль, достоверно не отличавшийся от здоровых животных. Однако, на 8 день интенсивность звука на частоте 1400 Гц увеличилась на 17,5 %, а показатели вязкости и адгезии оказались меньше уровня здоровых на 6,2-6,3 %. Частота дыхания возросла на 23,9 %, при аускультации появились мелкопузырчатые хрипы. На 10-й день опыта изучаемые параметры существенно не изменились.

На второй день применения бромгексина гидрохлорида сформировалась тенденция к улучшению показателей внешнего дыхания и реологии мокроты, которая сохранилась до 8-го дня опыта, но на 10 день было отмечено резкое учащение дыхания и усиление громкости звука на частоте 1400 Гц. При этом, вязкость и адгезия оказались на 5,9 и 5,5 % ниже уровня здоровых.

Таким образом, все применяемые в опыте препараты, оказывают влияние на параметры внешнего дыхания и реологические свойства мокроты, что проявляется уже на 2 день применения. Однако, сохранение тенденции на снижение вязкости приводит к чрезмерному разжижению мокроты и её обратному перемещению в нижние дыхательные пути, что ведёт к развитию синдрома «заболачивания» лёгких с последующим усилением выраженности дыхательной недостаточности. При применении гидрокарбоната натрия данный синдром возникает на 3-4 день, а на фоне унитиола и бромгексина гидрохлорида соответственно на 7-8 и 9-10 сутки.

Выявленное различие в сроках развития синдрома «заболачивания» лёгких обусловлено особенностями механизма действия сравниваемых препаратов. Гидрокарбонат натрия преимущественно оказывает влияние на золь-слой мокроты, увеличивая его объём и подвижность. Этот слой секрета более жидкий, чем гель, что необходимо для создания оптимальных условий работы ворсинок.

Однако, чрезмерное разжижение золь-слоя снижает эффективность сокращений ворсинок (работают хаотично, «вхолостую»), которые не могут его не только продвигать вперёд, но и удержать от обратного перемещения. Золь-слой начинает формироваться уже в альвеолах, бронхиолах и мелких бронхах, а в более крупных дыхательных путях увеличивается его высота. Поэтому эффект «заболачивания» лёгких («затопление» бронхиол и альвеол) при применении местных регидрантов может возникать не только за счёт обратного тока мокроты из верхних отделов бронхиального дерева, но и при увеличении объёма и разжижении слизи, образующейся в бронхиолах и альвеолах.

«Унитиол» и бромгексин гидрохлорид изменяют физико-химические свойства гель - слоя бронхиального секрета, при этом объём его не изменяется, но увеличивается эластичность, уменьшается вязкость и адгезия. Второй слой секрета – гель, плотный, вязкий и нерастворимый, он образуется на поверхности золя, преимущественно в бронхах среднего и крупного калибра. Этот верхний слой, как бы скользит по поверхности нижнего, поэтому снижение его вязкости и адгезии облегчает его перемещение во время кашля. Однако чрезмерное разжижение геля нарушает связь между слоями, что приводит к его обратному скольжению под действием силы тяжести и движения воздуха во время вдоха.

Увеличение объёма и текучести нижнего слоя создаёт больше угрозы обратного тока мокроты и развития синдрома «заболачивания», поэтому риск осложнений при применении препаратов, действующих на золь-слой значительно выше, что мы наблюдали уже на 3-4 день применения гидрокарбоната натрия. Разжижение верхнего слоя при назначении средств, изменяющих его свойства, происходит столь же быстро (на 2 день), но сохранение при этом свойств и транспортных функций золя исключает обратный ток больших объёмов мокроты. В данной ситуации осложнения развиваются сравнительно медленно, по мере накопления мокроты в бронхиолах и альвеолах, даже при показателях вязкости и адгезии ниже уровня здоровых. При этом тиоловые соединения оказывают непосредственное влияние на свободные сульфгидрильные группы мокроты, что

вызывает деполимеризацию муциновых гликопротеидных олигомеров и некоторое увеличение её объёма. В результате наблюдается более быстрое «заполнение» бронхиол и альвеол, чем при назначении бромгексина. Амброксол и бромгексин гидрохлорид так же вызывают деполимеризацию мукополисахаридов и мукопротеинов мокроты, но опосредовано, предварительно активизируя гидролизующие ферменты и высвобождая лизосомы из клеток Кларка. Отмеченное, в сочетании с поддержанием тонуса альвеол за счёт активации синтеза сурфактанта, объясняет более поздние риски осложнений при применении бромгексина.

3.6.2 Фармакотерапевтические аспекты препаратов, стимулирующих подвижность мокроты

Как было отмечено в предыдущем разделе, побочным эффектом применения средств, изменяющих свойства мокроты, может быть возникновение синдрома заболачивания лёгких. В качестве стимуляции выведения мокроты рекомендуют применять калий йодид [102, 130, 174]. После приёма внутрь и абсорбции в кровотока, калий йодистый выделяется слизистой оболочкой бронхов, стимулируя бронхиальную секрецию, а также усиливает перистатику мерцательного эпителия [143]. Вместе с этим в организме он действует как окислитель и восстановитель, тем самым нейтрализуя недоокисленные продукты обмена, а повышенное его содержание в местах патологических процессов способствует разрушению и рассасыванию инфильтратов [152].

В постклиническом периоде бронхопневмонии, риск развития синдрома заболачивания значительно выше, чем в период разгара болезни, так как ранее в литературе было отмечено, что при длительном течении респираторных болезней часто наблюдается снижение тонуса дыхательных мышц, с соответствующим ослаблением дренажной функции бронхов.

С целью коррекции данных нарушений имеет большую актуальность применение клеточных метаболитов (тканевые препараты), обладающих широким спектром действия на организм, одним из которых является препарат «Аминоселетон». Данный препарат получен с использованием технологии криофракционирования селезёнки [34]. Показаниями к применению данного препарата являются иммунодефицитные состояния различной этиологии, повышение общей резистентности и профилактика гепатопатий у молодняка сельскохозяйственных животных. При этом препарат вводят животным в дозе 0,25 мл/кг парентерально двукратно с интервалом 24 часа.

Многие авторы отмечают, что применение препарата «Аминоселетон» имеет достоверное влияние на функции костного мозга, клеточный состав крови, систему гомеостаза и другие [22, 29, 94]. Таким образом «Аминоселетон» обладает широким спектром фармакологического действия, в соответствии с чем можно предположить его влияние на МЦС. Именно это стало основанием проведения серии опытов по изучению влияния препарата «Аминоселетон» на МЦС, которые включали в себя определение оптимальной терапевтической дозы и кратности введения препарата для коррекции мукоцилиарной системы телят в постклинический период бронхопневмонии.

3.6.2.1 Влияние разных доз «Аминоселетона» на состояние мукоцилиарной системы телят в постклинический период респираторных болезней

Исследования проводились на базе хозяйства специализирующегося на откорме молодняка крупного рогатого скота АО «Юбилейное». В опыте были задействованы животные в возрасте 4,5 месяца со средней массой тела $126,4 \pm 1,23$ кг, прошедшие курс лечения бронхопневмонии, принятый в хозяйстве. Через 24 часа после окончания курса лечения проводилось повторное комплексное обследование животных, которое установило исчезновение клинических признаков бронхопневмонии. В этот же день у данных животных из яремной вены

осуществляли отбор крови, после чего было сформировано 3 опытные группы: группе 1 (n=5) ввели «Аминоселетон» подкожно в дозе 0,25 мл/кг, группе 2 (n=5) в дозе 0,5 мл/кг, а группе 3 (n=5) в дозе 0,75 мл/кг. Повторный отбор крови у опытных групп животных проводили через 24, 48, 72 часа после введения препарата.

Проведённые исследования различных доз препарата «Аминоселетон» показывали, что в 1 группе на первый день после введения препарата не отмечалось достоверного изменения внешнего дыхания, но концентрация глутатионпероксидазы и каталазы возрастала на 77 и 3,7 %, вместе с чем регистрировалось снижение МДА на 27,5 %, однако МСМ на длине волны 237 и 254 нм возрос на 12,5 и 14,6 %. В дальнейшем имеется сохраняющаяся тенденция на снижение перекисного окисления, которое выражается в снижении малонового диальдегида и возрастании концентрации ГПО и каталазы. Этот в свою очередь отражается и на уровне средних молекул, которые уменьшаются на 2 день, но на 3 день снова возрастают. Со второго дня также начинали происходить изменения во внешнем дыхании, в результате чего к окончанию опыта частота дыхания снизилась на 12,8 %, а дыхательный и минутный объём увеличились на 49,4 и 30,5 %. Вместе с этим наблюдали возрастание интенсивности звука на частоте 200 на 4,7 %, но достоверных изменений со стороны реологических свойств мокроты не было обнаружено в течении всего опыта (Таблица 26).

При подкожном введении препарата в дозе 0,5 мл/кг наблюдается похожая картина, как и после его введения в дозе 0,25 мл/кг, но динамика показателей при этом более выраженная и стабильная. Так после его введения наблюдалось снижение малонового диальдегида на 36,8 %, МСМ на длине волны 237, 254, 280 нм на 15,8; 4,6; 11,1 % соответственно, а также увеличение активности глутатионпероксидазы, которая к 3 дню была в 2,8 раза выше исходного уровня. Вместе с этим со второго дня во внешнем дыхании начинают происходить выраженные изменения, так на 3 день частота дыхания была ниже исходного значения на 22,6 %, а дыхательный и минутный объём увеличены на 54,9 и 20 %,

при этом так же возросла интенсивность звука на частоте 200 и 1400 Гц на 12,4 и 4,1 %, но изменений реологических свойств мокроты в течении этого периода не происходило.

Таблица 26 – Влияние различных доз препарата «Аминоселтон» на клинико-биохимические параметры телят реконвалесцентов

Показатели	Группы	До введения	1 день	2 день	3 день
ЧДД/мин	1	35,2±0,85	35,4±0,70	32,2±0,70*	30,7±0,90*
	2	36,8±0,50	36,2±0,45	30,5±0,80*	28,5±0,40*
	3	35,5±0,70	35,5±0,70	30,6±0,35*	29,1±0,35*
V _T , мл	1	597,0±8,50	604,0±10,50	735,5±6,45*	891,7±10,20*
	2	584,5±8,20	590,0±8,45	750,0±10,15*	905,3±9,55*
	3	615,0±10,60	610,0±9,35	748,0±9,82*	897,5±9,35*
MV, л	1	21,0±1,00	21,4±0,86	23,7±0,34*	27,4±0,40*
	2	21,5±0,40	21,4±0,40	22,9±0,28*	25,8±0,35*
	3	21,8±0,60	21,7±0,45	22,9±0,30	26,1±0,55*
L ₂₀₀ , дБ	1	-40,1±0,67	-40,5±0,60	-38,0±0,74*	-38,2±0,66*
	2	-39,5±0,53	-40,2±0,42	-34,5±1,05*	-34,6±0,58*
	3	-41,4±0,88	-39,4±0,57*	-35,1±0,93*	-35,1±0,74*
L ₇₅₀ , дБ	1	-55,1±0,55	-56,3±0,61	-56,8±0,72*	-56,6±0,48*
	2	-56,4±0,47	-55,9±0,52	-56,7±0,61	-56,2±0,37
	3	-56,3±0,56	-55,9±0,88	-56,4±0,31	-56,2±0,44
L ₁₀₀₀ , дБ	1	-61,3±0,88	-61,5±0,24	-61,4±0,31	-61,2±0,34
	2	-61,8±0,93	-62,5±0,41	-62,2±0,48	-62,0±0,62
	3	-61,5±0,75	-61,0±0,39	-62,2±0,57	-62,3±0,45
L ₁₄₀₀ , дБ	1	-70,3±0,87	-71,3±0,64	-70,2±0,66	-69,1±0,55
	2	-70,1±1,06	-72,0±0,55	-66,5±1,25*	-67,2±0,86*
	3	-71,4±0,67	-71,6±0,78	-65,2±1,14*	-66,1±0,57*
Вязкость м ² /с*10 ⁻⁶	1	1,325±0,017	1,327±0,012	1,321±0,015	1,317±0,010
	2	1,337±0,012	1,337±0,014	1,333±0,014	1,325±0,006
	3	1,326±0,014	1,330±0,011	1,325±0,010	1,322±0,010
Адгезия г/см ²	1	1,234±0,017	1,237±0,015	1,230±0,017	1,226±0,012
	2	1,240±0,010	1,239±0,013	1,231±0,012	1,233±0,011
	3	1,238±0,015	1,236±0,011	1,235±0,011	1,232±0,014
МСМ 237 нм., усл.ед	1	0,674±0,016*	0,758±0,024*	0,690±0,033	0,757±0,013*
	2	0,704±0,021	0,702±0,031	0,841±0,017*	0,593±0,026*
	3	0,732±0,009*	0,672±0,019*	0,693±0,019*	0,821±0,031*
МСМ 254 нм., усл.ед	1	0,335±0,009*	0,384±0,013*	0,338±0,004	0,383±0,016*
	2	0,351±0,012	0,367±0,010	0,305±0,008*	0,335±0,010
	3	0,363±0,010*	0,328±0,014*	0,347±0,013	0,407±0,010*
МСМ 280 нм., усл.ед	1	0,289±0,006	0,287±0,006	0,272±0,008	0,315±0,006*
	2	0,305±0,009*	0,275±0,006*	0,182±0,012*	0,271±0,004*
	3	0,317±0,004*	0,239±0,003*	0,271±0,008*	0,330±0,007
МДА, мкМ/л	1	1,62±0,023*	1,17±0,054*	1,33±0,041*	1,03±0,035*
	2	1,64±0,017*	1,35±0,049*	1,19±0,036*	1,04±0,010*
	3	1,63±0,030*	1,70±0,011*	1,35±0,052*	1,07±0,034*
ГПО, мкМ G-SH/л*мин	1	11,23±0,094*	19,88±0,148*	20,33±0,174*	20,75±0,151*
	2	11,78±0,135*	8,59±0,086*	22,61±0,142*	23,93±0,133*
	3	11,52±0,231*	10,03±0,093*	11,72±0,88	10,33±0,052*
Кталаза, мкМ Н ₂ О ₂ /л*мин	1	60,84±0,347*	63,09±0,413*	62,82±0,299*	63,18±0,359*
	2	63,18±0,278*	61,20±0,331*	61,38±0,340*	59,67±0,233*
	3	59,40±0,735	59,58±0,437	59,49±0,487	53,28±0,176*

Примечание – * - $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с исходными данными

При введении группе животных препарата «Аминоселетон» в дозе 0,75 мл/кг отмечались изменения параметров внешнего дыхания, имевшие схожесть со 2 группой животных. Так к окончанию опыта дыхательный и минутный объём возросли на 45,9 и 19,7 %, при этом частота дыхания снизилась на 18 % от исходного уровня. При проведении анализа спектрограммы, полученной при трахеофонографии, отмечалось возрастание интенсивности звука на частоте 200 и 1400 Гц на 15,2 и 7,4 %, а реологические свойства мокроты достоверно не изменялись.

Вместе с этим при исследовании эндогенной интоксикации не выявлялись существенные изменения уровня МСМ, за исключением молекул средних масс на длине волны 280 нм, уровень которых уменьшался в первый день на 24,6 %, но в дальнейшем к окончанию опыта полученный эффект терялся. Однако уровень МДА в течении опыта имел тенденцию на снижение, став ниже на 34,3 % на 3 день опыта, при этом количество ГПО увеличилось лишь на 17,4 %, что значительно ниже показателей других групп.

Таким образом проведённые сравнительные исследования различных доз «Аминоселетона» позволяют сделать вывод, что данный препарат активизирует антиоксидантную систему организма животных посредством увеличения фермента глутатионпероксидазы и вместе с этим происходит снижение уровня молекул с массой (500-5000 Да), а также отмечаются позитивные изменения параметров внешнего дыхания. При этом следует отметить, что из испытанных доз наиболее корректным действием обладает доза 0,5 мл/кг. В соответствии с этими данными дозу 0,5 мл/кг можно рекомендовать для применения телятам.

3.6.2.2 Влияние кратности введения «Аминоселетона» на состояние мукоцилиарной системы телят в постклинический период респираторных болезней

Исследования проводились на базе хозяйства специализирующегося на откорме молодняка крупного рогатого скота АО «Юбилейное». В опыте были задействованы животные в возрасте 4,5 месяца со средней массой тела $125,8 \pm 1,12$ кг, прошедшие курс лечения бронхопневмонии, принятый в хозяйстве. Через 24 часа после окончания курса лечения проводилось повторное комплексное обследование животных, которое установило исчезновение клинических признаков бронхопневмонии. В этот же день у данных животных из яремной вены осуществляли отбор крови, после чего было сформировано 3 опытные группы: группе 1 (n=5) вводили препарат «Аминоселетон» подкожно в дозе 0,5 мл/кг с повторением через 24 часа, группе 2 (n=5) в дозе 0,5 мл/кг с повторением через 48 часов, а группе 3 (n=5) в дозе 0,5 мл/кг с повторением через 72 часа. Повторный отбор крови у опытных групп животных проводили на 6 и 12 день после последнего введения препарата.

Проведённые исследования показали, что после двукратного применения препарата «Аминоселетон» в группе № 1 на 6 день наблюдения уменьшилась ЧДД на 22 % и увеличились дыхательный и минутный объёмы на 66 и 29,3 %, а интенсивность звука достоверно снизилась на частоте 750 и 1000 Гц на 5,4 и 3,5 %, реологические свойства мокроты при этом не имели значимых изменений. В дальнейшем сформировавшиеся тенденции сохраняются, в результате чего к 12 дню ЧДД находится на 26,2 % ниже уровня исходного значения, а дыхательный и минутный объём превышают его на 83,7 и 35,1 %. Интенсивность звука также продолжает уменьшаться и к окончанию опыта она находится ниже уровня исходных данных на 8,4; 10,1; 6,1 и 4,4 % на частоте 200, 750, 1000 и 1400 Гц (Таблица 27).

Таблица 27 – Состояние внешнего дыхания до и после применения «Аминоселетона»

Показатели	Группы	До введения	6 день	12 день
ЧДД/мин	1	36,3±0,77	28,3±0,70*	26,8±0,30*
	2	36,5±0,53	26,7±0,41*	24,3±0,40*
	3	37,0±0,68	27,5±0,53*	25,5±0,50*
V _T , мл	1	610,4±10,25	1013,4±7,90*	1121,6±12,14*
	2	606,2±8,30	1112,0±10,24*	1185,4±8,37*
	3	613,5±8,66	1085,5±7,34*	1135,2±9,42*
MV, л	1	22,2±0,45	28,7±0,28*	30,0±0,35*
	2	22,1±0,33	29,7±0,34*	28,8±0,35*
	3	22,7±0,35	29,8±0,19*	28,9±0,10*
L ₂₀₀ , дБ	1	-38,3±0,86	-40,1±0,76	-41,5±0,51*
	2	-38,9±0,38	-34,3±0,24*	-34,7±0,35*
	3	-37,8±0,42	-36,1±0,31*	-38,5±0,54
L ₇₅₀ , дБ	1	-55,2±0,46	-58,2±0,31*	-60,8±0,51*
	2	-55,8±0,51	-57,1±0,13*	-58,2±0,25*
	3	-55,3±0,38	-56,4±0,41*	-59,6±0,33*
L ₁₀₀₀ , дБ	1	-60,4±0,72	-62,5±0,61*	-64,1±0,50*
	2	-60,8±0,89	-64,2±0,26*	-66,2±0,33*
	3	-60,5±0,65	-62,9±0,34*	-67,5±1,21*
L ₁₄₀₀ , дБ	1	-71,2±1,22	-70,4±0,92	-74,3±0,53*
	2	-70,5±1,07	-66,7±1,35*	-65,4±0,38*
	3	-71,0±0,89	-69,1±0,64	-70,8±0,41
Вязкость, м ² /с*10 ⁻⁶	1	1,325±0,017	1,304±0,013	1,272±0,015*
	2	1,337±0,012	1,300±0,015*	1,276±0,015*
	3	1,326±0,014	1,309±0,011	1,280±0,016*
Адгезия, г/см ²	1	1,234±0,017	1,197±0,014	1,186±0,014*
	2	1,240±0,010	1,192±0,016*	1,184±0,016*
	3	1,238±0,015	1,196±0,011*	1,190±0,011*

Примечание – * - $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с исходными данными

В группе № 2 так же наблюдалась тенденция увеличения легочных объёмов и снижения ЧДД. Так к окончанию опыта дыхательный и минутный объём дыхания превышают исходный уровень на 95,5 и 30,3 %, а ЧДД снижена на 33,4 %. Вместе с этим интенсивность звука на частоте 200 и 1400 Гц увеличилась на 10,8 и 7,2%, и уменьшилась на 4,3 и 8,9 % на частоте 750 и 1000 Гц, а показатели вязкости и адгезии при этом снизились на 4,6 и 4,5 %.

Данные группы № 3 имеют схожесть с показателями животных из группы №2, но они менее выражены. Так ЧДД к окончанию опыта снизилась на 31,1 %, а дыхательный и минутный объём дыхания увеличились на 85 и 27,3 %, при этом интенсивность звука на частоте 750 и 1000 Гц снизилась на 7,8 и 11,6 %, а вязкость и адгезия на 3,5 и 3,9 %.

В газотранспортном звене системы дыхания группы № 1 достоверно значимых изменений не происходило, за исключением уменьшения уровня

фетального гемоглобина, который на 6 день после последнего применения препарата был на 40,1 % ниже исходного значения, а на 12 день на 31,9 %, но вместе с этим к 12 дню появляется тенденция к образованию более мелких эритроцитов с меньшим содержанием гемоглобина.

В группе № 2 на 6 день после применения препарата наблюдается незначительное уменьшение количества циркулирующих эритроцитов и общего гемоглобина на 3,6 и 5 %, но в дальнейшем они возрастают на 10,1 и 11,3 %. К тому же с 6 дня появляется динамика на продукцию эритроцитов более меньшего объёма, но с повышенной концентрацией гемоглобина в эритроците, в тоже время происходит увеличение уровня фетального гемоглобина (Таблица 28).

Таблица 28 – Состояние газотранспортного звена дыхательной системы до и после применения «Аминоселетона»

Показатели	Группы	До введения	6 день	12 день
RBC, $10^{12}/л$	1	7,96±0,013	8,30±0,009*	7,97±0,014
	2	7,53±0,024	7,26±0,011*	7,99±0,015*
	3	7,90±0,010	7,93±0,010*	8,41±0,022*
HCT, %	1	29,9±0,13	31,0±0,12*	29,3±0,14*
	2	28,6±0,17	26,6±0,15*	29,1±0,19*
	3	28,1±0,14	28,2±0,14	29,8±0,16*
HGB, г/л	1	110,2±3,21	110,4±3,21	104,5±1,35
	2	107,5±2,55	102,1±1,02*	113,6±2,31*
	3	117,3±1,24	109,6±2,86*	116,4±2,52
HbF, %	1	34,2±0,42	20,5±1,02*	23,3±1,42*
	2	40,5±1,24	44,0±0,92*	48,6±1,07*
	3	34,4±0,87	53,4±1,33*	36,5±2,31
MCV, фл	1	37,6±0,26	37,0±0,23	36,8±0,25*
	2	38,0±0,20	36,6±0,18*	36,4±0,22*
	3	35,6±0,22	35,6±0,22	35,4±0,16
MCH, пг	1	13,8±0,13	13,3±0,15*	13,1±0,12*
	2	14,2±0,16	14,1±0,15	14,2±0,15
	3	14,8±0,14	14,7±0,14	13,8±0,11*
MCHC, г/л	1	36,8±0,16	35,8±0,14*	35,7±0,24*
	2	37,4±0,21	38,3±0,33*	39,0±0,16*
	3	41,6±0,11	38,7±0,21*	39,1±0,25*

Примечание – * - $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с исходными данными

Так на 12 день фетальный гемоглобин был выше на 20 % от исходного уровня обследуемых животных, а средняя концентрация гемоглобина в эритроците на 4,3 %, в то время как средний объём эритроцита был ниже на 2,1 %. В группе № 3 фетальный гемоглобин резко увеличивается на 55,2 % после чего

его уровень начинает снижаться к 12 дню. В этот же день регистрируется увеличение эритроцитарного пула, эритроциты которого имеют меньшее содержание и концентрацию гемоглобина на 6,8 и 6 % от исходного уровня.

Выраженность эндогенной интоксикации в группе №1 на 6 день снизилась, так уровень внеэритроцитарного гемоглобина уменьшился на 23,5 %, а молекулы средней массы на длине волны 237, 254 и 280 нм на 6,2; 14,3; и 14,7 % соответственно, но количество малонового диальдегида превышало исходный уровень на 30 %, в тоже время каталаза и глутатионпероксидаза были увеличены на 3,2 и 5,5 % (Таблица 29).

Таблица 29 – Состояние эндогенной интоксикации до и после применения «Аминоселетона»

Показатели	Группы	До введения	6 день	12 день
ВЭГ, г/л	1	0,51±0,029	0,39±0,017*	0,77±0,021*
	2	0,69±0,031	0,56±0,028*	0,42±0,019*
	3	0,45±0,018	0,57±0,012*	0,41±0,016
МСМ 237 нм., усл. ед	1	0,682±0,0273	0,582±0,0361*	0,924±0,0227*
	2	0,682±0,0157	0,654±0,0213	0,691±0,0315
	3	0,653±0,0349	0,584±0,0462	0,674±0,0294
МСМ 254 нм., усл. ед	1	0,339±0,0046	0,318±0,0061*	0,494±0,0073*
	2	0,321±0,0032	0,318±0,0025	0,336±0,0035*
	3	0,327±0,0051	0,292±0,0031*	0,345±0,0024*
МСМ 280 нм., усл. ед	1	0,272±0,0017	0,233±0,0007*	0,393±0,0021*
	2	0,238±0,0009	0,237±0,0009	0,258±0,0012*
	3	0,267±0,0013	0,226±0,0009*	0,263±0,0014*
МДА, мкМ/л	1	1,47±0,021	1,91±0,015*	1,83±0,018
	2	1,51±0,015	2,03±0,037*	1,63±0,021*
	3	1,51±0,024	1,63±0,014*	1,87±0,021*
ГПО, мкМГ- SH/л*мин	1	11,58±0,018	11,95±0,021*	10,97±0,039*
	2	11,82±0,027	12,90±0,015*	17,88±0,035*
	3	11,29±0,023	11,29±0,023	10,74±0,013*
Каталаза, мкМ H ₂ O ₂ /л*мин	1	44,0±0,83	46,4±0,75	44,6±0,61
	2	42,7±0,48	43,0±0,51	41,0±0,43
	3	45,0±0,56	44,3±0,37	42,5±0,44

Примечание – * - $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с исходными данными

При повторном отборе крови через 6 дней было отмечено, что вновь имеет место возрастание эндогенной интоксикации. Так уровень внеэритроцитарного гемоглобина увеличился на 97,3 %. При детальном анализе было установлено, что причиной этого стало снижение ГПО и каталазы на 8,2 и 3,9 %, а вместе с этим произошло и увеличение уровня молекул средних масс на длине волны 237, 254 и 280 нм на 58,8; 55,3 и 68,7 % соответственно. В группе № 2 действие препарата на

эндогенную интоксикацию было более выраженным, так с 6 по 12 день уровень внеэритроцитарного гемоглобина имеет тенденцию на снижение и к 12 дню он на 39,1 % ниже исходного значения. Уровень молекул средних масс при этом значительно не изменялся, в отличие от малонового диальдегида, который на 6 день превышал исходный уровень на 34,6 %, но к 12 дню он уменьшился на 20 %. Глутатионпероксидаза при этом имела восходящую тенденцию, в результате чего её уровень к 12 дню превышал исходные значения на 51,3 %, но каталаза при этом не имела достоверно значимых изменений в течении наблюдения. В группе №3 со стороны эндогенной интоксикации достоверно значимых изменений не наблюдалось.

Таким образом проведённые исследования показали, что тканевый препарат «Аминоселетон» активирует антиоксидантную систему, снижает выраженность эндогенной интоксикации и повышает устойчивость клеточных структур к воздействию патогенетического действия эндотоксинов, при этом следует отметить, что он также воздействует на систему кроветворения, в результате чего активирует эритропоэз и повышает экспрессию гена отвечающего за образование фетального гемоглобина. Вместе с этим, данный препарат оказывает положительное влияние на параметры внешнего дыхания, улучшая дренажную функцию лёгких. Наиболее оптимальный терапевтический эффект наблюдается при двукратном введении препарата в дозе 0,5 мл/кг с интервалом через 48 часов.

3.7 Система контроля и коррекции здоровья телят в период реконвалесценции респираторных болезней

На основании полученных результатов исследования была разработана система контроля и коррекции здоровья телят в период реконвалесценции респираторных болезней, которая реализуется следующим образом (Рисунок 16).

Через сутки после окончания схемы лечения проводится клиническое обследование животных, направленное на выявление телят с сохранившимися

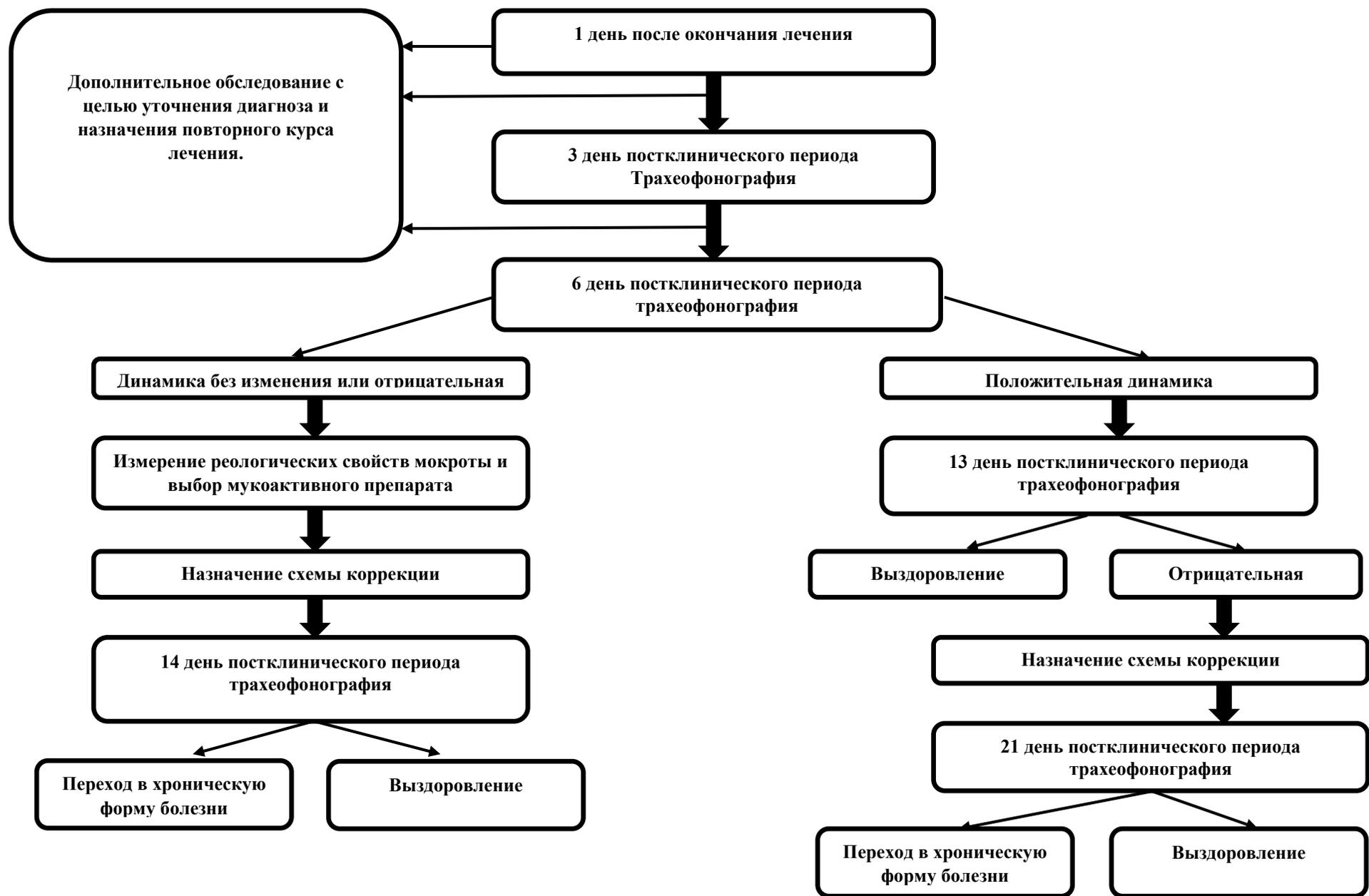


Рисунок 16 – Система контроля и коррекции здоровья телят в период реконвалесценции респираторных болезней

клиническими признаками острых респираторных болезней. Выявленные клинически больные животные направляются на дополнительное обследование с целью уточнения диагноза и назначения повторного курса лечения, а телята, не имеющие клинических признаков острых респираторных заболеваний, находятся под клиническим наблюдением в течении трёх дней. При возвращении клинической картины респираторных болезней, телята направляются на дополнительное обследование с целью уточнения диагноза и назначения повторного курса лечения. Остальные животные на 3 день постклинического периода подвергаются клиническому осмотру и трахеофонографии с последующим спектральным анализом дыхательных шумов на контрольных частотах (200, 750, 1000 и 1400 Гц) и продолжительности респираторного цикла, которые в дальнейшем являются исходными данными. В течение следующих трёх дней продолжается клиническое наблюдение, выявляются телята с вновь появившимися клиническими признаками респираторной патологии и направляются на дополнительное обследование с целью уточнения диагноза, и назначения повторного курса лечения. У остальных животных, на 6 день посттерапевтического периода, проводится повторная трахеофонография с целью определения динамики восстановления показателей спектрограммы. Если при сравнении результатов обследования на 3 и 6 день отмечается достоверное смещение определяемых показателей в сторону оптимального диапазона, фиксируют позитивную тенденцию выздоровления, но при сохранении или отсутствии достоверных изменений констатируют отрицательную динамику, которая требует коррекции. У этих животных в этот же день проводится отбор мокроты, для определения её реологических свойств, на основании которых проводится выбор мукоактивного препарата. При невозможности проведения данного исследования внутри хозяйства назначают одну из следующих схем:

Схема 1. Внутрь с кормом назначается гидрокарбонат натрия в дозе 20 мг/кг массы тела в течении 3 дней и йодид калия (йодид натрия) в дозе 5 мг/кг с 4 по 7

день. Вместе с этим на 1 и 3 день подкожно вводится «Аминоселетон» в дозе 0,5 мл/кг массы тела.

Схема 2. На 1 и 2 день внутримышечно вводится 5 % раствор унитиола в дозе 10 мг/кг, а с 3 по 7 день применяют йодид калия (йодид натрия) внутрь с кормом в дозе 5 мг/кг массы тела. Вместе с этим на 1 и 3 день подкожно вводится «Аминоселетон» в дозе 0,5 мл/кг массы тела.

Через 1 день после окончания схем (14 день посттерапевтического периода) животные проходят трахеофонографию. Так если после проведения одной из схем коррекции наблюдается восстановление показателей спектрограммы до уровня здоровых, то данные животные признаются здоровыми, но если данные показатели остаются ниже уровня здоровых, то в данном случае констатируют переход болезни в хроническую форму.

На 13 день посттерапевтического периода у телят с положительной динамикой проводится повторная трахеофонография, с определением интенсивности звука на контрольных частотах и отношения длительности вдоха к длительности выдоха спокойного дыхания. Если данные показатели находятся в пределах референсных значений, то животное признаётся здоровым, но если по сравнению с предыдущими данными отмечается отрицательная динамика, то этим животным назначается одна из выше указанных схем коррекции, которая оценивается на 21 день по тем же критериям.

С целью изучения эффективности разработанной системы был проведён опыт, в рамках которого в условиях АО «Юбилейное» из числа телят в возрасте 4-5 месяцев было сформировано 3 группы: № 1 (n=30) – клинически здоровые (положительный контроль); № 2 (n=30) – животные, которые после завершения лечения находились только под наблюдением (отрицательный контроль); № 3 (n=30) – телята после курса лечения бронхопневмонии подверглись комплексу мероприятий предусмотренных системой контроля и коррекции здоровья в постклинический период. Все задействованные в опыте животные в течении 3

месяцев находились под постоянным клиническим наблюдением с оценкой заболеваемости, вынужденного убоя, падежа и среднесуточного привеса.

Проведённые исследования показали, что в группе 2 повторно заболело 73,3 % животных, вынужденный убой при этом составил 16,7 %, а падёж 3,3 %, в то время как в группе 3 заболело 20 % соответственно, а вынужденный убой составил 3,3 % (Таблица 30).

При этом среднесуточный привес группы 2 был ниже уровня здоровых животных на 20,6 %, а в группе 3 превышал показатели группы 2 на 23,4 %, но был ниже уровня положительного контроля на 2,1 % соответственно.

Таблица 30 – Эффективность системы контроля и коррекции здоровья в постклинический период бронхопневмонии

Группа	1	2	3
Всего животных, гол.	30	30	30
Заболело респираторными болезнями, гол.	2	22	6
Вынужденный убой, гол.	-	5	1
Пало, гол.	-	1	-
Среднесуточный привес, г	944,0±24,0	749,5±31,0	924,0±19,0

Таким образом, применение системы контроля и коррекции здоровья телят в период реконвалесценции респираторных болезней снижает риск повторного заболевания органов дыхания, увеличивает сохранность и продуктивность животных.

3.7.1 Производственные испытания и экономическая эффективность «Системы контроля и коррекции здоровья телят в период реконвалесценции респираторных болезней»

Испытания проводились в условиях МТК «Староникольский» ООО «Авангард-Агро-Воронеж», в них были задействованы 486 телят в возрасте 4-6 месяцев, из которых были сформированы 2 группы: № 1 (n=235) – животные, которые после завершения лечения находились только под наблюдением (базовый вариант); № 2 (n=235) – телята после курса лечения бронхопневмонии подверглись комплексу мероприятий, предусмотренных системой контроля и коррекции здоровья в постклинический период (опытный вариант). В течении 3 месяцев за данными животными велось наблюдение с оценкой заболеваемости, вынужденного убоя, падежа и среднесуточного привеса (Таблица 31).

Проведённые испытания показали, что в группе 1 повторно заболело 70,2 % животных, вынужденный убой и падеж составлял 15,3 и 3,4 %, в то время как в группе 2 повторно заболело 20,9 %, а падеж и вынужденный убой составлял 3,8 и 0,85 % соответственно. Вместе с этим было отмечено, что среднесуточный привес в группе 2 превышал показатели группы 1 на 18,8 %.

Таблица 31 – Результаты производственного испытания системы контроля и коррекции здоровья в постклинический период бронхопневмонии

Группа	1	2
Всего животных, гол.	235	235
Выявлена отрицательная динамика трахеофонограммы, гол	Не обследовались	102
Заболело респираторными болезнями, гол	165	49
Вынужденный убой, гол	36	9
Пало, гол	8	2
Средняя масса тела, исходная, кг	128,8±2,12	128,4±1,67
Средняя масса тела, результативная, кг	197,8±1,81	210,4±2,13
Среднесуточный привес, г	766,7±24,0	911,0±19,0

С целью определения экономической эффективности используемой системы были проведены следующие расчёты:

1. Экономический ущерб, в результате снижения продуктивности животных

$$У1 = Мз \times (Вз - Вб) \times Т \times Ц, \quad (12)$$

где Мз - количество животных, находившихся под наблюдением; Вз - среднесуточная продуктивность здоровых животных (согласно ф. № СП-43 составило 0,952 кг), Вб - среднесуточная продуктивность переболевших, кг; Т - средняя продолжительность наблюдения за изменением продуктивности животных, дн.; Ц - закупочная цена единицы продукции, руб.

2. Экономический ущерб, в результате падежа и вынужденного убоя

$$У2 = Н \times Ж \times Ц, \quad (13)$$

где Н – количество павших и вынужденно убитых животных; Ж – средняя живая масса животных, кг.; Ц – закупочная цена единицы продукции.

3. Общий экономический ущерб

$$У = У1 + У2, \quad (14)$$

где У1 – экономический ущерб, в результате снижения продуктивности животных; У2 – экономический ущерб, в результате падежа и вынужденного убоя.

4. Затраты на ветеринарные мероприятия

$$Зв = Н \times Ц, \quad (15)$$

где Зв –затраты на ветеринарные мероприятия, Н – количество животных, Ц – сумма затрат на препарат.

5. Предотвращённый экономический ущерб

$$Пу = Ук - Уо, \quad (16)$$

где Ук – общий экономический ущерб контрольной группы; Уо – общий экономический ущерб опытной группы.

6. Экономический эффект применения системы контроля и коррекции здоровья телят в период реконвалесценции респираторных болезней

$$Э = Пу - Зв, \quad (17)$$

где Пу - предотвращенный экономический ущерб, руб.; Зв - затраты на проведение лечебных мероприятий, руб.

7. Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат:

$$Ээ = Э/Зв \quad (18)$$

Используя систему контроля, нами было выявлено 105 голов животных с отрицательной динамикой трахеофонограмм. На основании дополнительных исследований мокроты данным животным было назначено две схемы коррекции: схема 1 (n=62) и схема 2 (n=40). Схема 1 включала в себя назначение внутрь с кормом гидрокарбоната натрия в дозе 20 мг/кг в течении первых трёх дней, с 3 по 7 день животным задавали йодид калия в дозе 5 мг/кг массы тела. Вместе с этим на 1 и 3 день подкожно вводился препарат «Аминоселетон» в дозе 0,5 мл/кг. Животным со схемой 2 на 1 и 2 день внутримышечно вводили 5 % раствор унитиола в дозе 10 мг/кг, а с 3 по 7 день с кормом применяли калий йодид в дозе 5 мг/кг массы тела. Также на 1 и 3 день подкожно вводился препарат «Аминоселетон» в дозе 0,5 мл/кг (Таблица 32).

Таблица 32 – Затраты на проводимые ветеринарные мероприятия

Препарат	Количество препарата на курс одного животного	Сумма затрат, руб
Гидрокарбонат натрия	7,71 г.	0,15
Унитиол	51,2 мл.	430,08
Калий йодид	2,57 (3,2) г.	9,25 (11,52)
Аминоселетон	128,4 мл	368,92

$$У1 = 235 * (0,952 - 0,767) * 90 * 137 = 536046,75 \text{ руб.}$$

$$У2 = 44 \times 130,5 \times 137 = 786654 \text{ руб.}$$

$$Ук = 536046,75 + 786654 = 1322700,75 \text{ руб.}$$

$$У1 = 235 \times (0,952 - 0,911) \times 90 \times 137 = 118799,55 \text{ руб.}$$

$$У2 = 11 \times 130,5 \times 137 = 196663,5 \text{ руб.}$$

$$Уо = 122843,79 + 196663,5 = 315463,05 \text{ руб.}$$

$$Зв1 = 62 \times (0,15 + 9,25 + 368,92) = 23455,84 \text{ руб.}$$

$$Зв2 = 40 \times (430,08 + 11,52 + 368,92) = 32420,8 \text{ руб.}$$

$$Зв = 23455,84 + 32420,8 = 55876,64 \text{ руб.}$$

$$Пу = 1322700,75 - 319507,29 = 1007237,7 \text{ руб.}$$

$$Э = 1007237,7 - 55876,64 = 951361,06 \text{ руб.}$$

$$Ээ = 951361,06 / 55876,64 = 17 \text{ руб.}$$

Таким образом, использование разработанной системы снижает повторную заболеваемость респираторной патологии на 49,3 %, вынужденный убой на 75 %, падёж на 75 %, а также восстанавливает среднесуточный привес животных. При этом экономическая эффективность разработанной ветеринарной технологии составляет 17 руб. на 1 руб. затрат.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Болезни органов дыхания сохраняют свою актуальность в структуре заболеваемости молодняка крупного рогатого скота, оказывая влияние на экономическую эффективность молочного и мясного скотоводства. Нами было показано, что они являются причиной непроизводительного выбытия 40,0 % телят в возрасте до 6 месяцев на предприятиях по производству молока и 52,8 % специализирующихся на работе с мясными и помесными породами, а также 40,2 % животных в возрасте от 3 до 18 месяцев в хозяйствах по производству говядины на основе технологии доращивания и откорма молодняка, закупаемого в хозяйствах-репродукторах.

Анализ структуры заболеваемости позволил выявить некоторые положения, которые могли бы изменить подходы к мерам борьбы с респираторной патологией. Во-первых, было установлено, что у больных преобладает бикаузальный диагноз, в котором основное заболевание представлено двумя самостоятельными нозологическими единицами патогенетического взаимодействия, между которыми может быть расценено, как равное их соотношение или сочетание основной и фоновой болезни. Поэтому, традиционный акцент в диагностике и терапии на одно заболевание не учитывает имеющуюся патогенетическую комбинацию, что снижает их объективность и эффективность. Во-вторых, из общего числа больных только 26,2 % заболевают впервые, а у 73,8 % это повторное переболевание. Так же стоит отметить, что у 58,8 % первично заболевших, ранее диагностировали желудочно-кишечные болезни. Таким образом, только у 10,9 % телят патология органов дыхания возникает по классическому варианту, предусматривающему наличие этиологического фактора, вызывающего переход организма здорового в патофизиологическое состояние, но у 89,1 % – это усиление выраженности или формы проявления уже имеющихся патофизиологических явлений,

сохранившихся после предыдущего переболевания. При этом очевидна необходимость изучения остаточных патологических явлений после переболевания, их клинического значения и способов корректировки, что и явилось основной целью нашей работы.

На этапе подбора и адаптации методов исследования, мы столкнулись с определёнными методическими трудностями, обусловленными особенностью постклинического периода выздоровления, тренд которого характеризуется нисходящей линией регрессии симптомокомплекса бронхопневмонии, что, во-первых, требует более информативные методы исследования, а во-вторых указывает на риск высокой биологической вариабельности течения изучаемых процессов. Так, коэффициент вариации объёма выдоха в период разгара бронхопневмонии был в диапазоне от 5,5 до 18,0 %, в то время как во время выздоровления – 8,0-32,7 %, а содержания молекул средней массы в крови соответственно 9,2-15,0 % и 5,0-35,0 %. Известно, что столь широкий диапазон индивидуальной вариабельности увеличивает выраженность биологической и аналитической вариации, что снижает достоверность исследований [83, 73]. В результате, многие традиционные методы исследования и оборудование оказались неприемлемы для объективной оценки состояния переболевшего организма. В частности, при исследовании реологических свойств мокроты традиционными способами не давало точных результатов, так как мокрота является неньютоновской жидкостью. Поэтому, нами были адаптированы и модернизированы методы исследования вязкости и адгезии, для изучения свойств мокроты, позволяющие получать достоверные результаты. Стандартные методы аускультации так же оказались малоинформативными в условиях тенденции снижения интенсивности дыхательных шумов и уже с 3-6 дня после лечения они достоверно не выявлялись, а позднее не дифференцировались органами чувств врача. Поэтому нами было создано «Устройство для регистрации звуковых проявлений функционирования внутренних органов человека и животных», предназначенное для проведения стандартной и электронной аускультации с

возможностью записи звука и оценки получаемой аудиозаписи, основанный на определении длительности фаз дыхания и их соотношения, а также спектральном анализе звука, который позволяет выявлять места скопления мокроты в бронхиальном дереве. Это в свою очередь стало основанием для разработки нового метода диагностики болезней органов дыхания у телят, способа оценки эффективности их лечения и выявления остаточных патологических явлений у переболевших животных, оказавшегося на 25,9 % информативней, чем традиционные методы обследования. Так же было выявлено, что в период выздоровления не происходит синхронных изменений в изучаемых системах (дыхательная система, гемостаз и др.), а некоторые отклонения и вовсе не восстанавливаются. При этом нет возможности проводить интегральную оценку общего состояния систем организма по отдельным показателям и необходимо изучать каждое отдельное звено системы.

В результате, были сформированы основы методологического подхода к оценке функционального состояния дыхательной системы и метаболического профиля телят в период реконвалесценции бронхопневмонии.

Одним из аспектов этого подхода является то, что мы изучаем животных переходного состояния, у которых уже нет клинически дифференцируемого заболевания, но они ещё не здоровы. Поэтому для обеспечения объективности анализа результатов их сравнивали с данными здоровых телят и больных в период разгара болезни.

Проведённые исследования показали, что разгар бронхопневмонии характеризуется нарушением параметров внешнего дыхания, которые проявляются в уменьшении дыхательных объёмов, вентиляции лёгких и нарушения ритма дыхания. В постклинический период выздоровления бронхопневмонии происходят существенные изменения параметров внешнего дыхания, выраженность которых характеризуется сравнительно высокой индивидуальной вариацией. У 65,3 % животных большинство изучаемых показателей нормализуется в течение 10-13 суток после завершения курса

лечения, хотя давление воздуха во время вдоха и выдоха достигает уровня здоровых только на 18-25 сутки. Принципиально иная картина наблюдается у 20,8 % телят, у которых патологический профиль изучаемых параметров сохраняется в течение всего периода наблюдения. У 13,9 % телят в течение первых 3-6 дней отмечается стремление к нормализации большинства изучаемых параметров, однако в дальнейшем усиливается патологическая тенденция, что проявляется в чередовании положительной и отрицательной динамики показателей внешнего дыхания.

При этом одним из ведущих патофизиологических механизмов являются функциональные сбои мукоцилиарного клиренса. В частности, у больных бокаловидные клетки слизистой оболочки бронхов образуют большое количество секрета, реологические свойства которого обладают повышенной вязкостью и адгезией, что связано с уменьшением гидрофильных и увеличением гидрофобных компонентов секрета [156, 195, 229]. В результате этого в бронхах возрастает аэродинамическое сопротивление, а работа дыхательных мышц увеличивается.

Анализ изменений мукоцилиарного транспорта в период реконвалесценции позволил выделить три подгруппы животных. У 59,7 % телят в постклинический период наблюдается восстановление мукоцилиарного транспорта, которое начинается с изменения вязких и адгезивных свойств мокроты, а вместе с этим, повышается эффективность её выведения, но необходимо отметить, что восстановление параметра вязкости происходит быстрее, чем показателя адгезии. У 19,4 % переболевших в течение первых дней после лечения наблюдается улучшение состояния МЦС, но затем появляется и усиливается патологическая тенденция. Для 20,9 % переболевших характерно наличие в течение всего изучаемого посттерапевтического периода нарушений МЦС и активных процессов десквамации слизистой оболочки респираторного тракта, выраженность которых относительно стабильна в течение всего изучаемого постклинического периода.

Микроскопический анализ мокроты показал, что период разгара болезни характеризуется выраженной микробной контаминацией и цитологическим профилем воспаления с относительно слабой деструкцией эпителия. При этом нами была выявлена прямая зависимость количества нейтрофилов от содержания гноя в мокроте, а макрофагов от степени поражения бронхиол и альвеол.

В течение нескольких дней после завершения курса лечения формируется микроскопическая картина реконвалесцентом с характерной для неё низкой степенью бактериальной обсеменённости и выраженности воспаления, но усилением десквамации эпителия и деструкции лейкоцитов. Помимо этого у отдельных переболевших возникает аллергическая реакция с усилением деструкцией реснитчатого эпителия. Выявленная закономерность увеличения в доли деградированных лейкоцитов у телят с нарушенным мукоцилиарным клиренсом позволила предполагать наличие нарушений мукоцилиарного клиренса на основе данных микроскопии мокроты. Появление аллергического компонента, увеличение активности десквамации эпителия и деградациии лейкоцитов является одним из ведущих механизмов поддержания высокого уровня резорбтивной эндогенной интоксикации у телят в первые дни постклинического периода выздоровления, когда роль бактериальных токсинов уже несущественна.

В разгар бронхопневмонии происходят значительные изменения параметров газотранспортного звена дыхательной системы, которые характеризуются активацией компенсаторных механизмов газотранспортного звена дыхательной системы, в частности увеличивается количество эритроцитов и гемоглобина, однако это происходит с нарушением процессов эритропоэза, что проявляется образованием клеток с пониженными функциональными возможностями. В период выздоровления у 51,4 % телят формируются сравнительно высокие возможности газотранспортного звена. В частности, имеет место компенсаторные эритроцитоз и повышенное содержание гемоглобина, но несмотря на относительную нормализацию количества эритроцитов и общего гемоглобина,

остальные изучаемые параметры в течение периода наблюдения не восстановились. У 27,8 % переболевших в первые дни реконвалесценции отмечена положительная динамика уровня гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, однако в дальнейшем усиливались патологические тенденции, в основе которых лежат сохранённые нарушения процессов эритропоэза. Для 20,8 % телят характерно восстановление большинства показателей в первые 3-6 дней после лечения, с последующим усилением выраженности патологического гематологического профиля в период 13-25 день. Относительная стабильность пониженного уровня RDW во второй и третьей, опытных группах, на фоне достоверных изменений объёма эритроцитов, указывает не только на микроцитарную анемию, но и на высокую вероятность поражения печени и селезёнки [118].

Выявленное нами увеличение уровня внеэритроцитарного гемоглобина, указывает на наличие гемолиза, происхождение которого вероятно обусловлено цитотоксическим эффектом гипоксии, нарушением цитоархетиктоники мембран эритроцитов, ослаблением антиоксидантной защиты и усилением процессов перекисного окисления липидов [3, 72, 107, 141]. Это в свою очередь усиливает гипоксическое состояние, которое, инициирует перестройку состояния транспортного звена дыхательной системы, направленную на увеличение кислородной ёмкости крови [24, 184], посредством увеличения количества эритроцитов и гемоглобина, происходящее за счёт активизации эритропоэза, на что указывает появление в кровяном русле более мелких эритроцитов и снижение ширины распределения эритроцитов.

Постоянным компонентом постклинического периода выздоровления является повышенный уровень фетального гемоглобина. Это основная форма гемоглобина у плода, доля которой после рождения снижается до минимального уровня, а основным становится гемоглобином А. По сравнению с гемоглобином А, фетальный обладает повышенным сродством к кислороду, устойчив в кислой и щелочной среде [114, 150, 165], что делает его более приемлемым в условиях

патологии. Наши данные подтверждают мнение ряда учёных [211] о компенсаторном значении активации синтеза фетального гемоглобина при гипоксических состояниях. Возможно, данный феномен реализуется посредством индукции HIF-1 (гипоксией индуцируемый фактор-1) [210, 226, 232], который так же изменяет экспрессию генов, контролирующих транспорт глюкозы и гликолиз, что обеспечивает адаптацию клеток к условиям гипоксии [212, 241].

Проведённые исследования показали, что в разгар бронхопневмонии система гемостаза находится в состоянии гиперкоагуляции, которая сопровождается нарушениями в тромбоцитарно-сосудистом и коагуляционном звене, обусловленными совокупным воздействием факторов. Одним из них является непосредственное повреждение тканей и эндотелия сосудов, в результате чего в кровь высвобождается АДФ, тканевой фактор (фактор III) и обнажается коллаген, являющиеся активаторами агрегации тромбоцитов и плазменных факторов системы гемостаза. При этом так же известно, что высокий уровень продуктов перекисного окисления липидов и эндогенных токсинов способствуют активации интактных тромбоцитов и высвобождению их факторов, в результате чего происходит образование конгломератов разного объёма и нарастание коагуляционного потенциала. Таким образом, запускается самоподдерживающийся порочный круг, для которого необходимы плазменные факторы гемостаза и тромбоциты, в результате чего красным костным мозгом увеличивается продукция тромбоцитов, которые имеют функциональные нарушения.

Состояние системы гемостаза в постклинический период характеризуется сохранением нарушений тромбоцитарно-сосудистого звена, однако состояние коагуляционного звена характеризуется широкой вариабельностью. Так у 23,3 % в течении 10-13 дней происходит восстановление баланса между свёртывающей и противосвёртывающей системами гемостаза с переходом в нормокоагуляционное состояние, что вероятнее всего связано со снижением уровня эндогенной интоксикации. Вместе с этим у 10 % сохраняются признаки

диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, запущенного в разгар бронхопневмонии, но со временем признаки ДВС исчезают, но сохраняется высокая активность коагуляционного звена, ведущая к дефициту факторов свёртываемости и неполноценности формирования сгустка. Однако у большей части животных (66,7 %) в течении постклинического периода наблюдается формирование острой формы ДВС-синдрома.

Развитие бронхопневмонии сопровождается появлением и усилением выраженности синдрома эндогенной интоксикации. В разгар бронхопневмонии происходит накопление эндогенных токсинов и продуктов обмена бактерий в полости респираторного тракта и продуктов распада тканей, которые всасываются в кровяное русло и проявляются увеличением содержания МСМ на длине волны 237 нм. Помимо этого, возрастает уровень МСМ на длине волны 254 и 280 нм, отражающие содержание токсических продуктов, образующихся в результате неполноценного обмена веществ, гипоксии и ослабления детоксикационной функции печени и почек [9]. Эндотоксины вызывают деструкцию мембранных структур клеток и тканей, что проявляется гемолизом эритроцитов, апоптозом, некрозом, образованием фиброза в органе-мишени.

У 37,5 % телят в течении 3 дней постклинического периода исчезает обменная, а 10-ти дней резорбтивная интоксикация, однако у 62,5 % переболевших выраженность синдрома существенно не изменяется до завершения опыта (25 день), что может быть вызвано не только наличием остаточных патологических явлений, но и развитием вторичной патологии в желудочно-кишечном тракте.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что после завершения курса терапии исчезают клинические симптомы бронхопневмонии, но сохраняются остаточные явления в виде нарушений внешнего, газотранспортного и мукоцилиарного звена дыхательной системы, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звена гемостаза, а также накопления эндотоксинов. Как оказалось, само переболевание телят бронхопневмонией повышает риск

повторного заболевания и негативно отражается на функциях других органов и систем, а также их продуктивности. Степень выраженности последствий перенесённого заболевания зависит от наличия и характера остаточных патологических явлений, среди которых основное значение принадлежит нарушениям мукоцилиарного транспорта, вентиляции лёгких и процессов переноса газа кровью. Их сочетание является основой синдрома дыхательной недостаточности, по степени выраженности которого, можно выделить: регрессирующую дыхательную недостаточность (ДН) с исчезновением симптомов на 10-13 сутки после завершения лечения; возвратную ДН со снижением выраженности первые 6-10 дней посттерапевтического периода, но с последующим её прогрессированием и визуализацией на 18-25 день; хроническую ДН с длительным (25 дней и более) сохранением симптомов без существенных изменений выраженности.

Таким образом, помимо характера и тяжести проявления болезни её исход зависит от течения постклинического периода выздоровления. При этом выраженность и динамика изменения специфических (дыхательная недостаточность) и неспецифических (эндотоксикоз, нарушения гемостаза и функций вторичных органов) патологических явлений у реконвалесцентов определяют такие типы исхода болезни как: полное выздоровление; неполное выздоровление с переходом в хроническую форму и неполное выздоровление с сохранением остаточных патологических явлений с высоким риском повторного заболевания.

Наиболее достоверный прогноз исхода бронхопневмонии даёт анализ показателей мукоцилиарной системы и эндотоксикоза. На высокую вероятность полного выздоровления так же указывает нормализация большинства параметров мукоцилиарной системы, внешнего дыхания, газотранспортного звена и уровня маркеров эндогенной интоксикации в течении 10-13 дней после исчезновения клинических признаков заболевания. При этом на риск неполного выздоровления и рецидива будет указывать появление патологического тренда показателей

вентиляции лёгких и мукоцилиарной системы с 6-13 дня. Вместе с этим на риск развития хронической патологии указывает волнообразная динамика или сохранение патологического в течении 13-25 дней параметров дыхательной системы, гемостаза и повышенного уровня маркеров эндотоксикоза.

На основании выше представленных данных можно выделить две точки риска определяющие последствия переболевания.

Первая точка – это сохранение функциональной недостаточности системы первичного поражения. В нашем случае это дыхательная недостаточность, которая определяет риск перехода патологии в хроническую форму и повторного заболевания.

Вторая точка – это неспецифический патологический фон, который создаёт предрасположенность или является непосредственной причиной поражения других органов и систем организма. При бронхопневмонии ведущее значение в формировании неспецифического патологического фона имеют нарушения реологических свойств крови и эндогенная интоксикация.

Поэтому основными задачами оптимизации процесса выздоровления и снижения тяжести последствий переболевания является нивелирование функциональной недостаточности системы первичного поражения и неспецифического патологического фона.

Однако назначение сорбентов токсических веществ может оказаться малоэффективным, так как сохраняются основные механизмы эндотоксикоза. Это дыхательная недостаточность, поэтому в своей работе мы акцентировали внимание на фармакотерапевтической коррекции функций органов дыхания.

Следует отметить, что метаболические сбои, в частности, нарушения гемостаза и аутоинтоксикация, исчезают или снижают свою выраженности при нормализации функций дыхательной системы и в первую очередь при устранении синдрома дыхательной недостаточности. Учитывая важную роль в возникновении и сохранении дыхательной недостаточности нарушений мукоцилиарного клиренса, мы акцентировали своё внимание на применение мукоактивных

препаратов. Однако, несмотря на очевидную необходимость их назначения, их доля в ассортименте ветеринарного врача около 7 %. Одной из причин отмеченного является дефицит знаний особенностей клинической фармакологии муколитиков у телят, в частности, аспекты их применения в постклинический период выздоровления.

Основной задачей фармакотерапией является изучение влияния лекарственных средств на всех уровнях организации и интеграции организма с определением правил эффективного и безопасного их применения. Поэтому, организуя исследования фармакологических аспектов муколитиков и отхаркивающих препаратов, мы акцентировали внимание на уточнении механизма их влияния на мукоцилиарную систему, уточнение доз и тактики применения, а также на наличие и формы проявления побочных эффектов.

Натрия гидрокарбонат широко применяется в ветеринарной практике, в том числе и как муколитическое средство. Однако, сравнительно широкий диапазон рекомендуемых доз, отсутствие данные о механизме влияния на дренажную функцию бронхов и возможных лекарственных осложнений ограничивают обоснованность назначения данного средства. Проведённые исследования показали, что натрия гидрокарбонат оказывает влияние на реологические свойства мокроты с преимущественным воздействием на её адгезию и в меньшей, на вязкость. В результате улучшая дренажную функцию бронхов и акустические параметры дыхания. Оптимальным оказалось применения препарата внутрь в дозе 20 мг/кг м.т. Также было выявлено побочного действия препарата, которое может возникнуть при его применении в течении четырёх дней и более, проявляющееся в развитии синдрома «заболачивания лёгких», обусловленный чрезмерным разжижением мокроты и её обратным перемещением в нижние отделы бронхиального дерева. При применении натрия гидрокарбоната, в сравнении с другими изучаемыми муколитиками, имеется наиболее высокий риск синдрома «заболачивания лёгких». Дело в том, что данный препарат является представителем местных регидратантов, которые преимущественно оказывают

влияние на золь-слой мокроты, увеличивая его объём и подвижность. Этот слой секрета более жидкий, чем гель, что необходимо для создания оптимальных условий работы ворсинок. Однако, чрезмерное разжижение золь-слоя снижает эффективность сокращений ворсинок, которые не могут его не только продвигать вперёд, но и удержать от обратного перемещения. Золь-слой начинает формироваться уже в альвеолах, бронхиолах и мелких бронхах, а в более крупных дыхательных путях увеличивается его высота. Поэтому, лекарственное осложнение при применении гидрокарбоната натрия может возникать не только за счёт обратного тока мокроты из верхних отделов бронхиального дерева, но и при увеличении объёма и разжижении слизи, образующейся в бронхиолах и альвеолах.

Бромгексин является синтетическим производным алкалоида визицина и выступает в качестве пролекарства, так как в печени превращается в активный метаболит – амброксол. Механизм их действия заключается в активизации гидролизующих ферментов и высвобождении лизосом из клеток Кларка, вызывая разрушение и деполимеризацию мукополисахаридов и мукопротеинов мокроты, в результате чего уменьшается её вязкость (муколитическое действие). Так же, усиливается функция бронхиальных желёз и синтез нейтральных мукополисахаридов, нормализуется соотношение слизистого и серозного компонентов мокроты (мукокинетическое действие). В настоящее время в ветеринарии наиболее широко используется бромгексин гидрохлорид, который входит в состав комбинированных препаратов, которые назначаются парентерально и перорально. Однако информации о сравнительной терапевтической эффективности разных путей введения нет, поэтому мы провели соответствующие исследования. Полученные результаты показали, что парентеральное введение в дозе 0,5 мг/кг оказывает более выраженное действие на мукоцилиарную систему, чем аналогичное количество препарата, заданное внутрь. Так при оральном введении бромгексина эффект отсутствует или имеет место слабое изменение адгезии мокроты, в то время как после инъекции

уменьшается не только адгезия, но и вязкость. Данное различие эффективности вероятно обусловлено адсорбцией бромгексина кормами или его биотрансформацией в организме бактерий и простейших преджелудков, что в результате уменьшает его поступление в печень и образование активного метаболита - амброксола. Так же было выявлен побочный эффект изучаемого препарата, риск которого возникает при его назначении в течении 9-10 дней и более, появляющийся в виде синдрома «заболачивания» лёгких. Это обусловлено тем, что бромгексин гидрохлорид изменяет физико-химические свойства геля-слоя бронхиального секрета, но объём его не изменяется, однако увеличивается эластичность, уменьшается вязкость и адгезия. Так как геле-слой плотный, вязкий и находится на поверхности золя, то он как бы скользит по поверхности нижнего. Поэтому снижение вязкости и адгезии геля-слоя облегчает его перемещение во время кашля. Однако, чрезмерное разжижение геля нарушает связь между слоями, что приводит к его обратному скольжению под действием силы тяжести и движения воздуха во время вдоха. Амброксол и бромгексин гидрохлорид вызывают деполимеризацию мукополисахаридов и мукопротеинов мокроты, но опосредовано, предварительно активизируя гидролизующие ферменты и высвобождая лизосомы из клеток Кларка. Отмеченное, в сочетании с поддержанием тонуса альвеол за счёт активации синтеза сурфактанта, объясняет более поздние риски осложнений при применении бромгексина.

Перспективными муколитиками являются препараты, разрушающие дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, которые широко применяются в гуманной медицине, но в ветеринарии они не используются. Поэтому мы провели поиск лекарственных средств содержащие сульфгидрильные группы, которые можно использовать для лечения животных. «Унитиол» содержит около 29 % свободных сульфгидрильных групп, поэтому можно предположить его влияние на свойства мокроты. Однако, нет данных подтверждающих это предположение, соответственно не решены вопросы дозы и безопасности применения. Проведённые исследования показали, что «Унитиол» оказывает

выраженное влияние на параметры внешнего дыхания и реологические свойства мокроты. Данный терапевтический эффект зависит от дозы и наиболее выражен при парентеральном введении 10 мг/кг м.т. Особенностью механизма действия «Унитиола» является близкое по выраженности изменение вязкости и адгезии мокроты. При назначении препарата в течение 7-8 суток и более возможно проявление его побочного действия - синдром «заболачивания лёгких». Механизм развития, которого идентичен таковому при применении бромгексин гидрохлорида, однако из-за того, что «Унитиол» разрывает дисульфидные связи мокроты и несколько увеличивает её объём, то это ведёт к более быстрому заполнению бронхиол и альвеол, чем при назначении бромгексина.

Нами было выяснено, что риск возникновения синдрома «заболачивания лёгких» в постклинический период бронхопневмонии значительно выше, чем в период клинической стадии болезни, так как в результате переболевания компенсаторный потенциал понижен, как и тонус дыхательных мышц. Возникающая при этом вторичная дыхательная недостаточность наиболее часто наблюдается в период реконвалесценции, а следствием её являются рецидивы и хронизм патологии. При этом нейромышечная недостаточность представляет собой интегральный ответ на сочетание нескольких причин. Во-первых, это побочный эффект лекарственных средств (прокаин, стрептомицин, канамицин, полимиксин, тетрациклин и др.), а во-вторых – результат утомления дыхательных мышц, т.е. истощение запасов гликогена и накопление конечных продуктов метаболизма. В обоих случаях необходимо многоуровневое воздействие на ферментативные системы, обеспечивающие функции мышечных клеток, а также биотрансформацию метаболитов и ксенобиотиков. Поэтому, мы были вынуждены провести поиск средств стимуляторов подвижности мокроты.

Клеточные метаболиты, содержащиеся в тканевых препаратах, обладают биологически адекватным и широким по спектру энзимотропным действием. Современные технологии санации, экстракции и фракционирования сырья позволили усилить лечебный эффект и обеспечить безопасность их применения.

С позиции патологии органов дыхания особое внимание заслуживают препараты селезёнки, которые достоверно оказывают влияние на функции костного мозга, клеточный состав крови, систему гемостаза и др. Используя технологию криофракционирования, в ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии на основе тканей селезёнки удалось создать препарат «Аминоселетон». Проведённые нами исследования показали, что этот препарат оказывает достоверное влияние на параметры внешнего дыхания и антитоксическую систему. Также он активировал антиоксидантную систему, эритропоэз и образование фетального гемоглобина, тем самым снижая выраженность эндогенной интоксикации и повышая устойчивость клеточных структур к воздействию эндотоксинов. Наблюдаемое при этом снижение выраженности эндогенной интоксикации вероятно связано с действием фактора роста гепатоцитов или рассеивающего фактора (HGF/SF) [186, 217, 218, 234], синтезируемого в стромальных клетках селезёнки и участвующего в регенерации печени [219] и являющийся их митогеном [221], а также эпителия бронхов [185]. Влияние на дренажную функцию бронхов, вероятнее всего можно объяснить тем, что рассеивающий фактор стимулирует подвижность многих типов эпителия, в том числе и респираторного [236, 237]. Терапевтически эффект наиболее выражен при назначении «Аминоселетона» в дозе 0,5 мл/кг м.т. с интервалом 48 часов и сохраняется от 6 до 12 суток.

Полученные нами данные о методических подходах к оценке постклинического периода бронхопневмонии у телят, выявление остаточных патологических явлений и прогнозе рисков исхода, позволил сформировать технологию контроля эффективности лечения и выявления необходимости корректировки рисков исхода. Результаты изучения особенностей клинической фармакологии муколитиков и отхаркивающих средств у телят позволили сформировать алгоритм рационального выбора, оптимального и безопасного применения лекарственных средств корректировки нарушений постклинического периода выздоровления и моделирования исхода бронхопневмонии. Технология контроля периода реконвалесценции и алгоритм фармакологической коррекции

исхода бронхопневмонии стали основой системы оптимизации терапии бронхопневмонии, позволяющей снизить риск повторного заболевания и более полноценно восстановить продуктивность переболевших животных. Производственные испытания данной системы подтвердили её прикладную актуальность и высокую экономическую эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительно широкое распространение болезней органов дыхания среди молодняка крупного рогатого скота подтверждает их значение, как одного из ведущих факторов, сдерживающих развитие животноводства и обоснованность научного поиска инновационных путей решения этой проблемы. Предложенное нами направление позволило расширить знания патогенеза, возможности диагностики и терапии респираторных заболеваний, а итоги выполненного исследования стали основанием для разработки практических рекомендаций, теоретической и методологической базой дальнейшей разработки темы.

1 Основные итоги выполненного исследования

1. Респираторные болезни являются основной причиной непроизводительного выбытия 40,0 % телят в возрасте до 6 месяцев на предприятиях, специализирующихся на производстве молока и 52,8 % на работе с мясными и помесными породами, а также 40,2 % животных в возрасте от 3 до 18 месяцев в хозяйствах по доращиванию и откорму закупаемого молодняка.
2. Заболеваемость органов дыхания у крупного рогатого скота характеризуется наиболее высоким её уровнем у животных в возрасте 4-6 месяцев, преобладанием случаев повторного заболевания (73,8 %) и нозологических комбинаций (88,0 %), в большинство из которых входит бронхопневмония.
3. Эффективность лечения бронхопневмонии, в зависимости от характера её клинического проявления, составляет 61-92 %, однако у большинства телят после исчезновения симптомокомплекса основного заболевания сохраняются остаточные патологические явления, определяющие риск повторного заболевания.

4. Специфические остаточные явления, в виде нарушения вентиляции лёгких, газотранспортного и мукоцилиарного звена, формируют синдром дыхательной недостаточности, по степени выраженности которого выделяют: регрессирующую ДН с исчезновением симптомов на 10-13 сутки после завершения лечения; возвратную ДН со снижением выраженности в первые 6-10 дней посттерапевтического периода, но с последующим её прогрессированием и визуализацией на 18-25 день; хроническую ДН с длительным (25 дней и более) сохранением симптомов без существенных изменений выраженности.
5. В первые дни постклинического периода имеет место гиперкоагуляционный профиль гемостаза, который в дальнейшем у отдельных телят (26,4 %) нормализуется, но у большинства сохраняется или усиливается, с истощением тромбогенного потенциала гемостаза и развитием острой формы ДВС - синдрома.
6. Синдром эндогенной интоксикации у 62,5 % переболевших сохраняется более 25 суток, но у 37,5 % он исчезает в течение 10-13 дней периода реконвалесценции.
7. Динамика изменений показателей мукоцилиарной системы с 3 по 10 сутки постклинической стадии бронхопневмонии позволяет прогнозировать исход заболевания и оценивать эффективность лечения, констатируя: эффективное (полноценное) лечение с формированием функционально-метаболического статуса, отличающегося от исходного, но соответствующего параметрам здоровых животных; не эффективное лечение с сохранением клинических симптомов болезни; малоэффективное (недостаточное, неполноценное) лечение с сохранением остаточных патологических явлений и высоким риском повторного заболевания.
8. Натрия гидрокарбонат оказывает влияние на реологические свойства мокроты с преимущественным изменением её адгезии, что улучшает дренажную функцию бронхов, акустические параметры трахеофонографии, частоту и ритм дыхания. Муколитический эффект препарата зависит от дозы и наиболее выражен при назначении внутрь по 20 мг/кг массы тела. При увеличении дозы возникает

риск ятрогенной обструкции, а при применении натрия гидрокарбоната более 4 дней возможно развитие синдрома «заболачивания» лёгких.

9. Муколитический эффект бромгексина гидрохлорида характеризуется пропорциональным уменьшением вязкости и адгезии мокроты, с последующей активизацией дренажной функции бронхов, нормализацией соотношения фаз дыхания и снижением выраженности одышки. Степень проявления фармакологического эффекта зависит от пути введения препарата и наиболее высокая при парентеральном введении. Дача препарата внутрь вызывает изменение адгезии, но не вязкости мокроты. При применении препарата в течение 9 дней и более увеличивается риск развития синдрома «заболоченности» легких.

10. «Унитиол» является перспективным муколитическим препаратом, инъекция которого в дозе 10 мг/кг массы тела уменьшает адгезию (на 10,2 %) и вязкость (на 6,6 %) мокроты, что активизирует дренажную функцию бронхов и снижает выраженность одышки. При увеличении дозы препарата имеется риск дисбаланса между фазами дыхания с увеличением вдоха, а его применении в течение 8 дней и более может возникнуть осложнение в виде синдрома «заболоченности» легких.

11. Введение препарата «Аминоселетон» в дозе 0,5 мл/кг м.т. с интервалом 48 часов достоверно улучшает параметры внешнего дыхания и дренажной функции бронхов, снижает выраженность эндогенной интоксикации и активизирует образование фетального гемоглобина, при этом отхаркивающий эффект наблюдается от 6 до 12 дней.

12. Разработанная система контроля и коррекции здоровья телят - реконвалесцентов, переболевших бронхопневмонией, включающая в себя технологию выявления остаточных явлений, прогноз риска рецидивов, алгоритм выбора фармакологических средств для оптимальной и безопасной корректировки исхода, обеспечивает снижение вероятности повторного заболевания на 49,3 %, повышает сохранность в 3,9 раза и среднесуточные привесы у переболевших на 18,8 %. Экономическая эффективность при этом составляет 17 руб. на руб. затрат.

2 Рекомендации производству

1. Для проведения стандартной и электронной аускультации предложено «Устройство для регистрации звуковых проявлений функционирования внутренних органов человека и животных».
2. Для повышения информативности клинического обследования крупного рогатого скота и оценки эффективности лечения респираторных заболеваний предложен метод трахеофонографии с последующим вейвлет-анализом фонограммы, включающим в себя оценку соотношения фаз дыхания и интенсивности звука на контрольных частотах, отражающих состояние отдельных участков бронхиального дерева.
3. Для фармакологической коррекции нарушений процессов реконвалесценции при бронхопневмонии у телят рекомендуется назначение препаратов улучшающих дренажную функцию бронхов:
 - 3.1. «Аминоселетон» парентерально дважды с интервалом 48 часов в дозе 0,5 мл/кг м.т.
 - 3.2. Гидрокарбонат натрия перорально в дозе 20 мг/кг м.т.
 - 3.3. Бромгексина гидрохлорид парентерально в дозе 0,5 мг/кг. м.т.
 - 3.4. «Унитиол» парентерально в виде 5 % раствора в дозе 10,0 мг/кг м.т.
4. Для исключения риска развития синдрома «заболачивания» лёгких муколитики целесообразно применять под контролем реологических свойств мокроты и данных трахеофонографии.
5. На предприятиях молочного и мясного скотоводства при разработке мероприятий по диагностике, профилактике и терапии заболеваний молодняка КРС рекомендуется использовать «Методическое пособие по оценке состояния и фармакологической коррекции мукоцилиарного клиренса при респираторных заболеваниях у крупного рогатого скота», рассмотренное и одобренное методической комиссией секции зоотехнии и ветеринарии Отделения

сельскохозяйственных наук РАН «Фармакология и терапия» (протокол № 1 от 28 февраля 2017 г.).

б. Результаты исследований рекомендуются использовать в учебном процессе для студентов ветеринарного профиля, на курсах повышения квалификации зооветеринарных специалистов по фармакологии, диагностике болезней и терапии животных, при проведении научно-исследовательских работ аспирантов и научным сотрудникам в НИУ и ВУЗах зооветеринарного и биологического профиля, при написании монографий, учебников и учебных пособий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абзалипова, А. М. Распространение и этиологическая структура респираторных заболеваний крупного рогатого скота на территории Челябинской области / А. М. Абзалипова // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2009. – № 12. – С. 118-121.
2. Адамович, Т. Н. Факторы, обуславливающие возникновение бронхопневмонии у телят и терапевтическая эффективность ЭМИ КВЧ миллиметрового диапазона: дис.... канд. вет. наук: 16.00.01 / Адамович Татьяна Николаевна. – Саратов, 2005. – 125 с.
3. Аксёнова, В. М. Структурно-метаболические нарушения в эритроцитах и возможность их коррекции при бронхопневмонии у телят / В. М. Аксёнова, Н. Б. Никулина // Сельскохозяйственная биология. – 2007. – № 4. – С. 113-118.
4. Алексеев, А. Д. Респираторно-синцитиальная инфекция и её роль в патогенезе острых респираторных заболеваний крупного рогатого скота // А. Д. Алексеев, О. Г. Петрова, Л. И. Дроздова // Medicus. – 2016. – № 3 (9). – С. 31-33.
5. Алехин, Ю. Н. Болезни адаптации у импортного крупного рогатого скота / Ю. Н. Алехин // БИО. – 2010. – № 3. – С. 6-8.
6. Алехин, Ю. Н. Диагностика эндогенной интоксикации / Ю. Н. Алехин // Теоретические и практические аспекты возникновения и развития болезней животных и защита их здоровья в современных условиях: Материалы международной конференции, посвященной 30-летию Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии. – 2000. – С. 16-17.
7. Алехин, Ю. Н. Патология фибринолитической системы: клиническое проявление и диагностика (Методические рекомендации) / Ю.Н. Алехин, С.В. Куркин. – Воронеж, 2007 – 30 с.

8. Алехин, Ю. Н. Стратегические направления повышения рентабельности производства молока при работе с импортным скотом / Ю. Н. Алехин // БИО. – 2011. – № 4. – С. 24-26.
9. Алехин, Ю. Н. Эндогенные интоксикации у животных и их диагностика (Методические рекомендации) / Ю.Н. Алехин. – Воронеж, 2000. – 28 с.
10. Альдяков, А. В. Клиническое изучение эффективности препарата миксоферон при бронхопневмонии телят / А. В. Альдяков, С. Д. Назаров // Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2015. – № 224. – С. 7-9.
11. Анализ причин выбытия крупного рогатого скота мясных пород / В. А. Мищенко, А. В. Мищенко, В. В. Думова, О. Ю. Черных // Ветеринария кубани. – 2014. – № 3. – С. 19-22.
12. Бармин, С. В. Патоморфология эндометритов коров костромской породы и их лечение тканевым препаратом: дис. ... канд. вет. наук / Бармин С. В. – Кострома, 2004. – 178 с.
13. Басова, Н. Ю. Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях / Н. Ю. Басова, А. Г. Шипицын, В. В. Бель // Распространение респираторных болезней молодняка КРС в Краснодарском крае: Междунар. науч.-практ. конф. – Воронеж, 2002. – С. 129-130.
14. Белевский, А. С. Глобальная стратегия диагностики, болезней лёгких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
15. Беловол, Е. В. Краткосрочная воспроизводимость параметров трахеальных шумов форсированного выдоха / Е. В. Беловол, И. А. Почекутова, В. И. Коренбаум // Сборник трудов XVIII сессии Российского акустического общества. М.: ГЕОС. – 2006. – Т.3. – С.148-151.
16. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М.: Универсум, 1993. – 395 с.

17. Белоусов, Ю. Б. Рациональная фармакотерапия в пульмонологии / Ю. Б. Белоусов, А. А. Баранов, Г. М. Барер. – М.: Литтерра, 2004. – 800 с.
18. Белоцкий, С. М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – М.: Издательство БИНОМ, 2008. – 240 с.
19. Билокур, М. В. К этиологии болезней телят / М. В. Билокур, В. В. Палунина // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях. Международная научно-практическая конференция. Воронеж: изд-во «Истоки», 2008. – С. 37-38.
20. Биологическая активность препаратов из плаценты и применение их в ветеринарии / В. И. Беляев, А. Г. Нежданов, К. А. Лободин и др. // Ветеринария. – 2002. – №4. – С. 33–35.
21. Биохимические тесты для оценки воспалительного процесса в лёгких при комбинированной терапии бронхопневмонии телят / В. К. Фокин, А. В. Главинский, И. А. Пахмутов, О. Ю. Петрова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2012. – № 211. – С. 323-331.
22. Биохимический и иммунный статус поросят при отъёме стрессе и его фармакокоррекция аminosелетоном / Г. А. Востроилова, Н. А. Хохлова, Т. Е. Лободина и др. // Ветеринарная патология. – 2015. – № 1 (51). – С. 69-74.
23. Бронхопневмония у телят / С. М. Сулейманов, А. И. Золотарёв, И. С. Толкачёв и др. // Ветеринария. – 1986. – № 6. – С. 55-58.
24. Ван Лир, Э. Гипоксия / Э. Ван Лир, К. Стикней. – М.: Медицина, 1967. – 368 с.
25. Васильченко, А. В. Применение экстракорпорального подключения донорской селезёнки свиньи и спленоперфузата в комплексном лечении хронических язв двенадцатиперстной кишки: автореф. дис.... канд. мед. наук / Васильченко А. В. – М., 1996. – С. 171.

26. Верховская, А. Е. Распространение и специфическая профилактика вирусных инфекций крупного рогатого скота / А. Е. Верховская // Ветеринария. – 2010. – № 3. – С. 20-23.
27. Вирусные болезни животных / В. Н. Сюрин., А. Я. Самуйленко., Б. В. Соловьёв и др. М., 1998. – 928 с.
28. Влияние сухого экстракта горечавки на течение экспериментальной пневмонии / А. Г. Мондодоев, С. Т. Кохан, П. П. Коновалов и др. // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 1. – С. 71-74.
29. Влияние тканевых препаратов на показатели естественной резистентности и иммунный статус поросят / Ю. Н. Бригадиров, О. А. Манжурина, Е. В. Михайлов и др. // Свиноводство. – 2014. – №1. – С. 59-63.
30. Внутренние незаразные болезни сельскохозяйственных животных / Б. М. Анохин, В. М. Данилевский, Л. Г. Замарин и др.; под ред. В. М. Данилевского. – М.: Агропромиздат, 1991. – 575 с.
31. Войтенко, В. Д. Повышение эффективности антибиотикотерапии при бронхопневмонии телят / В. Д. Войтенко // Ветеринарная практика. – 2007. – № 4. – С. 33-36.
32. Воробьёв, В. Б. Анализ состояния гемостаза с использованием новых возможностей дифференцированной электрокоагулографии / В. Б. Воробьёв, Н. А. Бехтерева, Т. В. Ускова // Фундаментальные исследования. – 2004. – №5. – С. 19-21.
33. Востроилова, Г. А. Гепатозащитное действие липотона – нового фосфолипидного препарата природного происхождения / Г. А. Востроилова, Т. Ю. Баранова, Т. И. Ермакова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2011. – Т. 205. – С. 40-45.
34. Востроилова, Г. А. Экспериментальная и клиническая фармакология препаратов плаценты, получаемых методом криофракционирования: дис.... д-ра биол. наук. Востроилова Г. А. – Воронеж, 2007. – 319 с.

35. Высокопоясный, А. И. Респираторные болезни телят в промышленном животноводстве в условиях Краснодарского края: автореф. дис.... канд. вет. наук: 16.00.03 / Высокопоясный Алексей Иванович. – Краснодар, 2000. – 20 с.
36. Гадзаонов, Р. Х. Физические свойства аэрозолей стрептомицина, пенициллина, норсульфазола и хлорофиллипта / Р. Х. Гадзаонов // Вестник ветеринарии. – 2001. – № 1. – С. 51-54.
37. Гайнутдинов, А. Р. Влияние мануальной терапии аппарата вентиляции на сократительную способность дыхательной мускулатуры / А. Р. Гайнутдинов, Г. А. Иваничев // Нац. конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Сб. резюме. – Челябинск, 1991. – С. 295.
38. Геворкян, С. К. Влияние экстрактов селезёночных клеток на иммуногенез у необлучённых и облучённых мышей: автореферат дис.... канд. мед. наук. Геворкян С. К. – М., 1997. – С. 134.
39. Гепатопротективные эффекты аминотона / Г. А. Востроилова, С. В. Шабунин., Б. Л. Жаркой, П. А. Паршин // Ветеринарная патология. – 2006. – №2 (17). – С. 106-110.
40. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
41. Горшков, С. В. Диагностические возможности трахеофонографии форсированного выдоха при заболеваниях легких: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.00.43 - пульмонология / С. В. Горшков; Владивосток. гос. мед. ун-т. - Владивосток, 2000. – 26 с.
42. Грачкова, О. Ю. Эпизоотология острых респираторных заболеваний крупного рогатого скота в сельскохозяйственных предприятиях Челябинской области / О. Ю. Грачкова, О. Г. Петрова // Агропродовольственная политика России. – 2012. – № 6. – С. 66-68.
43. Гребенщиков, А. В. Биомодификация малоценного сырья для кормопроизводства / А. В. Гребенщиков, Н. В. Селезнева // Вестник

Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2010. – № 3. С. – 63-66.

44. Грибко, С. М. Иммуностимуляторы в профилактике и терапии респираторных болезней молодняка: автореф. дис.... канд. вет. наук: 16.00.01 / Грибко Станислав Михайлович – Воронеж, 1998. – 28 с.

45. Григорян, С. М. Роль надпочечников в патогенезе бронхопневмонии телят / С. М. Григорян, В. М. Манасян // Ветеринария. – 1998. – № 9. – С. 34.

46. Гурова, С. В. Эффективность лимфотропного введения цефотаксима при лечении бронхопневмонии телят / С. В. Гурова, В. М. Аксенова // Ветеринарная патология. – 2007. – № 2. – С. 215–220.

47. Гутова, М. С. Анализ эпизоотической ситуации при респираторных заболеваниях крупного рогатого скота инфекционной этиологии в ООО «Агрофирма «Металург» / М. С. Гутова // Молодёжь и наука. – 2016. – № 2. – С. 13.

48. Гюрджи-Оглы, С. Ж. Показатели электрокардиограммы здоровых и больных бронхопневмонией телят / С. Ж. Гюрджи-Оглы // В сб.: Актуальные проблемы ветеринарии, животноводства и подготовки кадров на Южном Урале. – Челябинск. – 1995. – С. 17-18.

49. Гюрджи-Оглы, С. Ж. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у телят при бронхопневмонии / С. Ж. Гюрджи-Оглы // Ветеринария. – 1995. - № 9. – С. 22-24.

50. Данилевская, Н. В. Нестероидные противовоспалительные препараты и их использование в практической ветеринарии / Н. В. Данилевская // Ветеринар. – 2000. – № 4. – С. 34–37.

51. Данилевский, В. М. Бронхопневмония телят: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение / В. М. Данилевский // Ветеринария. – 1985. – № 1. – С.16-19.

52. Данилевский, В. М. Профилактика и лечение респираторных болезней молодняка. В кн.: Профилактика и лечение молодняка сельскохозяйственных животных. / Под ред. А.А. Полякова. - М.: Колос, 1974. – С. 25-30.
53. Данилевский, В. М. Структура внутренних незаразных болезней в промышленном животноводстве и путь профилактики / В. М. Данилевский, В. В. Влизко, А. В. Дюсембаева // Актуальные проблемы ветеринарной и зоотехнической науки в интенсификации животноводства: Материалы конференции, посвященной 70-летию МВА. – М., 1990. – С. 10–11.
54. Данилов, С. Ю. Респираторные заболевания телят в промышленном животноводстве / С. Ю. Данилов // Ветеринария. – 2011. – №3. – С. 12-15.
55. Диагностика дыхательной недостаточности у телят / А. И. Золотарев, А. Е. Черницкий, А. М. Самотин, М. И. Рецкий // Ветеринария. – 2014. – № 6. – С. 46-50.
56. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. – 227 с.
57. Долгов, В. С. Изучение эффективности и безопасности подкожного введения телятам нурфлора телятам при острой бронхопневмонии. (ФРГ) / В. С. Долгов // Ветеринария. Реферативный журнал. – 2003. – № 2. – С. 527.
58. Ершов, С. П. Электрофизиологическая характеристика дыхательных мышц у больных хроническим бронхитом / С. П. Ершов, Ю. М. Перельман // Бюл. физиол. и патол. дыхания. –1999. – № 5. – С. 28-35.
59. Ефанова, Л. И. Защитные механизмы организма иммунодиагностики и иммунопрофилактики инфекционных болезней животных. / Л. И. Ефанова, Е. Т. Сайдуллин; под ред. А. Г. Шахова. – Воронеж: ВГАУ, 2004. – 336 с.
60. Забровская, А. В. Чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от сельскохозяйственных животных и из продуктов животноводства / А. В. Забровская // VetPharma. – 2012. – № 5 (10). – С. 20-24.

61. Зайцева, О. В. Муколитическая терапия в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей / О. В. Зайцева // *Consillium medicum. Педиатрия.* – 2002. – Т. 5. – № 10. – С. 17-32.
62. Замарин, Л. Г. Бронхопневмония молодняка (методические указания по лечению и профилактике) / Л. Г. Замарин, М. Ш. Шакуров, Г. А. Пахомов. – Казань, 1979. – 15 с.
63. Замотаев, И. П. Фармакотерапия в пульмонологии: Справочник / И. П. Замотаев. – М.: 1993. – 262 с.
64. Золотарёв, А. И. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови у телят при бронхите / А. И. Золотарев, А. Е. Черницкий, М.И. Рецкий // *Ветеринария.* – 2013. – № 7. – С. 47-52.
65. Измоилов, К. И. Особенности различных звеньев гемостаза при пневмонии у детей грудного возраста / К. И. Измоилов, С. Т. Давлатов, М. А. Исмоилова // *Здравоохранение Таджикистана.* – 2015. – №4. – С.16-20.
66. Илясов, Л. В. Капиллярный микровискозиметр жидких сред: пат. 2163368 Рос. Федерация: МПК G 01 N 011/06 / Л. В. Илясов, О. В. Аккудинова, Х. С. Аль; заявитель и патентообладатель Тверской Государственный технический университет. – № 98111795/12; заявл. 16.06.1998; опубл. 20.02.2001.
67. Иммуномодуляторы в комплексной профилактике инфекционных респираторных болезней телят / А. А. Некрасов, Н. А. Попов, Е. Г. Федотова и др. // *Ветеринария.* – 2014. – № 7. – С. 19- 21.
68. Иммуномодуляторы при вакцинации крупного рогатого скота против острых респираторных вирусных инфекций / О. Г. Петрова, Б. М. Коритняк, Н. С. Китаев и др. // *Ветеринария.* – 2010. – № 6. – С. 9-10.
69. Иммуномодуляторы природного происхождения: экспериментальные и клинические аспекты / Н. Н. Чучкова, С. Н. Стяжкина, А. А. Санникова и др. — Екатеринбург: УрО РАН, 2007. – 228 с.
70. Иммунопрофилактика болезней животных / пер. с нем. Н. Б. Черных; под ред. Х. Г. Гизатуллина, Н. З. Хазипова. – М.: Колос, 1981. – 410 с.

71. Кабаков, А. И. Изменения кислотно-щелочного равновесия и содержания кислорода в крови у больных легочными заболеваниями с дыхательной недостаточностью (Клинические проявления и лечение) / А. И. Кабанов // Тер. архив. – 1975. – № 3. – С. 74 -81.
72. Клинический патоморфоз эритроцита. Атлас / В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, Е. А. Степанова и др. – Томск: Изд-во ТГУ, 2003. – 208 с.
73. Ключин, Д. А. Доказательная медицина. Применение статистических методов. / . Д. А. Ключин, Ю. И. Петунин. – Киев: издательство «Диалектика», 2008. – 320 с.
74. Клячкина, И. Л. Еще раз о муколитиках / И. Л. Клячкина // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 10. – № 3. – С. 124-128.
75. Кобылянский В. И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты / В. И. Кобылянский. – М.: издательство «Бином», 2008. – 416 с.
76. Коваленко, Л. И. Бронхопневмония телят: предупреждение и лечение / Л. И. Коваленко // *Ветеринария*. – 1982. – № 11. – С. 57-59.
77. Ковальчук, Л. В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская // *Иммунология*. – 1995. – № 1. – С. 4 – 7.
78. Кокович, Н. Я. Использование гумата натрия и продигиозана для профилактики респираторных заболеваний телят / Н. Я. Кокович, Н. И. Корчан, С. И. Бабкина // *Совершенствование мер борьбы и профилактики болезней с/х животных*. – Харьков, 1990. – С. 30-33.
79. Кондрахин, И. П. Внутренние незаразные болезни животных / И. П. Кондрахин, Г. А. Таланов, В. В. Пак – М: Колос, 2003. – С. 461.
80. Конобейский, А. В. Бромодокс и цианофор – новое решение проблем сохранности телят в условиях животноводческого комплекса / А. В. Конобейский, Б. В. Пьянов, М. В. Жадан // *Эффективное животноводство*. – 2016. – № 8 (129). – С. 50-52.

81. Конструирование комплексного антибактериального препарата на основе доксицилина, лактулозы и бромгексина / К. И. Сазыкина, С. В. Енгашев, А. А. Волков и др. // Ветеринарная патология. – 2013. – № 4 (46). – С. 83-88.
82. Коррекция антиоксидантного статуса новорожденных телят для формирования более высокого колострального иммунитета / М. И. Рецкий, А. Г. Шахов, Д. В. Чусов и др. // Российская сельскохозяйственная наука. – 2010. – № 2. – С. 42-44.
83. Котов, Ю. Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики / Ю. Б. Котов. – Едиториал УРСС, 2004. – 328 с.
84. Красочко, П. А. Диагностика, профилактика и терапия респираторных желудочно-кишечных заболеваний молодняка/ П. А. Красочко, И. А. Красочко // Проблемы патологии, санитарии и бесплодия в животноводстве: Материалы науч.-практ. конф. – Минск, 1998. – С. 15–18.
85. Кулмагамбетов, И. Р. Эффективность программ борьбы с антибиотикорезистентностью / И. Р. Кулмагамбетов, С. С. Сарсенбаев, Ф. Н. Нурманбетова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-9. – С. 1742-1747.
86. Лабораторная диагностика респираторных болезней телят днк-зондами / В. Н. Денисенко, Л. П. Руханова, В. И. Баринов и др. // Ветеринария. – 1992. - № 3. С. 24-25.
87. Лабораторные исследования в ветеринарии. Бактериальные инфекции: Справочник / Б. И. Антонов, В. В. Борисова, П. М. Волкова и др. – М.: Агропромиздат, 1986. – 352 с.
88. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.: Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
89. Ларцева, Л. В. Экологическая и биологическая опасность резистентности условно-патогенной микрофлоры / Российский журнал прикладной экологии. – 2015. – № 4 (4). – С. 47-52.

90. Лебедева, М. Н. Особенности течения повторных внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву / М. Н. Лебедева, А. В. Грищенко // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330. – С. 24-28.
91. Магомедов, М. З. Бронхопневмония телят, её патогенез, функциональная морфология и фармакотерапия композиционными пролонгированными препаратами: автореф. дис.... док. вет. наук: 6.00.02, 16.00.04 / Магомедов Мустафа Закарьевич. – Москва, 2007. – 41 с.
92. Макаров, А. А. Цитокины ксеноспленоперфузатов селезенки / А. А. Макаров, В. С. Сускова, О. И. Сусков // Цитокины и воспаление: Материалы международной научно-практической школы-конференции «Цитокины. Воспаление. Иммуитет». – СПб., 2002. – Т. 1. – № 2. – с. 141.
93. Малаева, В. В. Акустические показатели трахеальных шумов форсированного выдоха у больных пневмонией / В. В. Малаева, Ю. В. Кулаков, В. И. Коренбаум // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14. – № 3. – С. 200-202.
94. Мандриков, С. А. Эффективность тканевого препарата на основе фракции, полученной криофракционированием из селезенки, при заболеваниях органов дыхания собак / С. А. Мандриков, В. И. Беляев // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2015. – № 4. – С. 40-41.
95. Мастерская стратегического планирования «Бактериальная резистентность и антимикробная терапия: модели системного решения проблемы» / Р. С. Козлов, В. В. Омеляновский, С. В. Сидоренко, Н. Н. Хачатрян, С. В. Яковлев // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2013. – № 2 (12). – С. 53-57.
96. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — 16-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
97. Методические положения по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма / М. И. Рецкий, С. В. Шабунин, Г. Н. Близнецова и др. – Воронеж, 2010. – 68 с.

98. Методическое пособие по прогнозированию и ранней диагностике респираторных болезней у телят / А. Е. Черницкий, Л. И. Ефанова, А. И. Золотарёв и др. – Воронеж: издательство «Истоки», 2013. – 48 с.
99. Мильштейн, И. М. Биологическая безопасность при острых респираторных заболеваниях крупного рогатого скота в сельскохозяйственных предприятиях Уральского экономического района в условиях ВТО / И. М. Мильштейн, О. Г. Петрова // Аграрное образование и наука. – 2013. – № 1. – С. 3-5.
100. Мильштейн, И. М. Роль хламидий крупного рогатого скота при болезнях лёгких / Аграрный вестник Урала. – 2014. – № 2 (120). – С. 32-35.
101. Мищенко, В. А. Особенности респираторных инфекций телят / В. А. Мищенко, А. А. Гусев, Н. А. Ярёмченко и др. // Ветеринария. – 2000. – № 9. – С. 5-6.
102. Мозгов, И. Е. Фармакология. – 8-е изд., доп. и перераб. / И. Е. Мозгов. – М.: Агропромиздат, 1985. – 416 с.
103. Нагсян, О. З. Содержание липидов в крови телят при острой бронхопневмонии / О. З. Нагсян, П. С. Галоян // Ветеринария. – 1988. – № 11. – С. 54.
104. Нагсян, О. З. Изучение углеводного обмена при острой бронхопневмонии телят. / О. З. Нагсян, Г. С. Григорян, А. Р. Хачикян // Ветеринария. – 1987. – №10. – С. 46-47.
105. Нехуров, Л. Б. Пневмонии и энтериты телят (научные рекомендации) / Л. Б. Нехуров. – Улан-Уде: Изд-во БГСХА, 2005. – 164 с.
106. Никонов, С. Д. Теоретические и экспериментальные предпосылки использования перфузатов ксеноселезенки в клинической практике. / В кн.: «Экспериментальные и клинические аспекты ксеноспленотерапии» под ред. проф. В. А. Ситникова и проф. С. Н. Стяжкиной // Ижевск, 1997. – С. 17 – 24.
107. Никулина, Н. Б. Антиоксидантная защита в крови телят, больных бронхопневмонией / Н. Б. Никулина, В. М. Аксёнова // Повышение эффективности лечения и профилактики акушерско-геникол. заболеваний и

биотехники размножения животных: Матер. Междунар. науч. –практ. конф. – Киров, 2005. – С. 114-115.

108. Никулина, Н. Б. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения гемостаза у телят с бронхопневмонией разной степени тяжести / Н. Б. Никулина, С. В. Гурова, В. М. Аксёнова // Аграрный вестник Урала. – 2010. – № 5. – С. 62-64.

109. Никулина, Н. Б. Сравнительная оценка эффективности применения «Энрофлокса» и «Флорона» при неспецифической бронхопневмонии телят / Н. Б. Никулина, В. М. Аксёнова / Аграрный вестник Урала. – 2012. – № 7. – С. 32-35.

110. Никулина, Н. Б. Функциональная активность эритроцитов телят при бронхопневмонии до и после лечения / Н. Б. Никулина, В. М. Аксёнова // Ветеринария. – 2003. – № 12. – С. 39-41.

111. Новиков, Ю. К. Мукоцилиарный транспорт, как основной механизм защиты легких / Ю. К. Новиков // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – № 5. – С. 357-361.

112. Олейник, А. В. Защита здоровья телят в хозяйствах с высокопродуктивным молочным скотом / А. В. Олейник // Ветеринария. – 2010. – № 7. – С. 6-8.

113. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии / С. Г. Пак, О. Ф. Белая, В. А. Малов и др. // Журнал инфектологии — 2009. — Т. 1. — № 1. — С. 9–17.

114. Основы биохимии / А. Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит, Р. Хилл. – М.: Мир., 1981. – Т. 3. - 726 с.

115. Особенности респираторных инфекций телят / В. А. Мищенко, А. А. Гусев, Н. А. Яременко и др. // Ветеринария. – 2000. – № 9. – С. 5–6.

116. Острякова, М. Е. Белок и его фракции у телят при бронхопневмонии / М. Е. Острякова, В. К. Черкашина, Н. С. Чехарь // Аграрный вестник Урала. – 2011. – № 7. – С. 20-21.

117. Палунина, В. В. Изменение показателей крови при заболевании телят бронхопневмонией / В. В. Палунина, С. Н. Билокур. // Вестник КрасГАУ. – 2013. – № 5. – С. 184-187.
118. Папаян, А. В. Анемии у детей: руководство для врачей / А. В. Папаян, Л. Ю. Жукова — СПб.: Питер, 2001. — 384 с.
119. Патология респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. Д. Бездырев, Ю. В. Байракова, Я. В. Казачек и др. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112. – № 5. – С. 46-50.
120. Пахмутов, И. А. Интегральная оценка воспалительного процесса в лёгких, до и после комплексного лечения неспецифической бронхопневмонии телят / И. А. Пахмутов, М. Е. Сергеев, О. А. Осокин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2010. – № 201. – С. 301-305.
121. Пахомов, Г.А. Водно-электролитный обмен у телят, больных бронхопневмонией / Г. А. Пахомов, Л. В. Лысов // Ветеринария. – 1983. – № 3. – С. 65-66.
122. Пенькова, И. Использование нетрадиционных кормовых средств для производства экологически безопасной продукции скотоводства / И. Пенькова, О. Мишина // Молочное и мясное скотоводство. – 2009. – № 6. – С. 23-26.
123. Петрова, О. Г. Эпизоотическое и экономическое значение острых респираторных заболеваний крупного рогатого скота и проблемы профилактики в современных условиях промышленного производства / О. Г. Петрова, С. А. Марковская // Аграрный вестник Урала. – 2013. – № 3 (109). – С. 27-29.
124. Пешкова, О. В. Физическая реабилитация спортсменов при хроническом бронхите в период реконвалесценции / О. В. Пешкова, А. Д. Петрухнов // Слободжанський науково-спортивний вісник. – 2012. – № 4 (32). – С. 132-140.
125. Повторная пневмония (предикторы рецидива) / В. А. Добрых, А. С. Ухаботин, П. А. Средний и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 122-127.

126. Применение липотона для повышения резистентности и профилактики заболеваний у коров и новорожденных телят / С. В. Шабунин, Г. А. Востроилова, Н. Ф. Курило, и др. // Главный зоотехник. – 2008. – № 5. – С. 12-14.
127. Профирьев, И. А. Профилактика неспецифической бронхопневмонии у телят / И. А. Профирьев, А. К. Мироненко // Ветеринария. – 2007. – № 1. – С. 42–46.
128. Пудовкина, Д. Н. Иммунная составляющая кардиопульмонального синдрома у телят при бронхопневмонии / Д. Н. Пудовкина // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2010. – № 4. – С. 91-93.
129. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – МедиаСфера, 2002. – 312 с.
130. Рекомендации по профилактике и лечению бронхопневмонии телят в специализированных хозяйствах промышленного типа при выращивании и откорме молодняка крупного рогатого скота и их экономическая эффективность / В. М. Данилевский, М. Х. Шайхаманов, Н. Е. Шарапов и др. – Москва: издательство «Молодая гвардия», 1982. – 32 с.
131. Респираторные болезни телят / А. Г. Шахов, А. И. Ануфриев, С. М. Сулейманов и др. // Комплексная экологически безопасная система ветеринарной защиты здоровья животных. – М.: ФГНУ «Росинформагротех», 2000 – С. 163-186.
132. Респираторные болезни телят в межхозяйственных предприятиях / С. М. Сулейманов, М. З. Магомедов, О. А. Сапожкова и др. // Ветеринария. – 1989. – № 9. С. 40-42.
133. Респираторные болезни телят: современный взгляд на проблему / С. В. Шабунин, А. Г. Шахов, А. Е. Черницкий и др. // Ветеринария. – 2015. – №5. – С. 3-13.
134. Респираторные заболевания животных и птиц с учетом экологических особенностей территории: монография / О. Г. Петрова, Н. А. Кольберг, С. А. Марковская, Е. А. Петров и др.; под общ. ред. О. Г. Петровой. – Екатеринбург: Уральское издательство, 2012. – 228 с.

135. Самсыгина, Г. А. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия (пособие для врачей) / Г. А. Самсыгина, О. В. Зайцева. – М., – 1999. – 36 с.
136. Сафарова, М. И. Влияние нестероидного противовоспалительного средства флунокс при комплексном применении с антибиотиками на сроки выздоровления телят с острым бронхитом / М. И Сафарова, М. Н. Панфилова, И. Ю. Панков // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2013. – № 2. – С. 36-38.
137. Сергеев, В. А. Вирусы и вирусные вакцин / В. А. Сергеев, Е. А. Непоклонов, Т. И. Алипер – М.: Библионика, 2007. – 524 с.
138. Сидоров, М. А. Определитель зоопатогенных микроорганизмов / М. А. Сидоров, Д. И. Скородумов, В. Б. Федотов. – М.: Колос, 1995. – 319 с.
139. Сильвестров, В. П. Пневмония / В. П. Сильвестров, П. И. Федотов. - М.; Медицина, 1987. – 247 с.
140. Синяева, В. В. Актуальность эндоскопических исследований органов грудной полости у собак / В. В. Синяева // Ветеринари, зоотехния и биотехнология. – 2014. – № 12. – С. 44-48.
141. Система антиоксидантной защиты телят при бронхопневмонии / Г. Н. Близнецова, А. А. Ковалев, А.Е. Черницкий и др. // Вестник российской сельскохозяйственной науки. 2008. № 1. С. 76-78.
142. Слащёв, А. Ю. Функциональное состояние почек при неспецифической бронхопневмонии у телят / А. Ю. Слащёв, С. Д. Маилова, В. П. Дорофеева // Научные исследования: от теории к практике. – 2015. – Т. 1. – № 4 (5). – С. 257-260.
143. Соловьёва, Н. А. Мукоактивная терапия при лечении острых респираторных инфекций у детей / Н. А. Соловьёва, Г. А. Кулакова, Е. А. Курмаева // Практическая медицина. – 2013. - № 6 (75). – С. 191-198.
144. Солопов, В. Н. Роль серосодержащих соединений в патогенезе и лечении хронических неспецифических заболеваний легких / В. Н. Солопов, И. И.

Резников, А. Г. Чучалин // Клиническая Медицина. – 1988. – Т.66 – № 6. – С.60-63.

145. Способ лечения респираторных болезней молодняка сельскохозяйственных животных: пат. № 2367414 Рос. Федерация: МПК А 61 К 31/00 / С. В. Шабунин, Г. А. Востроилова, Л. В. Ческидова и др.; заявитель и правообладатель ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии. – № 2008120097/13; заявл. 20.05.2008; опубл. 20.09.2009. Бюл. № 26.

146. Способ лечения респираторных болезней молодняка сельскохозяйственных животных: пат. № 2307652 Рос. Федерация: МПК А 61 Р 11/00 / Ю. В. Водолазский, Г. А. Востроилова, Н. П. Мещеряков и др.; заявитель и правообладатель ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии. – № 2006120251/15; заявл. 08.06.2006; опубл. 10.10.2007. Бюл. № 28.

147. Справочник по функциональной диагностике / И. А. Кассирский, М. Г. Абрамов, М. А. Абрикосова и др. – М.: Медицина, 1970. – 848 с.

148. Сравнительная характеристики повторной внебольничной пневмонии у мужчин молодого возраста / В. А. Добрых, А. М. Макаревич, И. Н. Титоренко и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 21-24.

149. Стебловская, С. Ю. Клеточные и гуморальные факторы иммунитета при респираторных заболеваниях телят / С. Ю. Стебловская, Е. П. Евглевская, Т. И. Ефимова // Пути повышения продуктивности, воспроизводительной способности, профилактики и лечения сельскохозяйственных животных: м-лы. науч.-практ. конф. Курск. – 2001. – С. 60-61.

150. Страйер, Л. Биохимия / Л. Страйер. – М.: Мир, 1984. – Т. 1. - 232с.

151. Строганова, И. Я. Распространение аденовирусной инфекции крупного рогатого скота в животноводческих хозяйствах Сибири / И. Я. Строганова // Вестник Краснодарского государственного аграрного университета. – 2011. – № 4. – С. 108-110.

152. Субботин, В. М. Биологически активные вещества в животноводстве: монография / В. М. Субботин, С. Г. Субботин, Н. Г. Жмуров. – Воронеж: ФГОУ ВПО ВГАУ, 2006. – 202 с.
153. Сулейманов, С. М. Комплексная система профилактики при острых респираторных болезнях телят / С. М. Сулейманов, П. И. Балуга // Ветеринария. – 1988. – № 2. – С. 55-59.
154. Сулейманов, С. М. Методические указания по диагностике, профилактике и лечению респираторных болезней телят / С. М. Сулейманов, А. Г. Шахов. – Воронеж, 1988. – 21 с.
155. Сулейманов, С. М. Структурно-функциональная характеристика органов дыхания у телят при бронхопневмонии / С. М. Сулейманов, П. А. Паршин, М. З. Магомедов / Ветеринарная патология. – 2010. – № 4. – С. 84-88.
156. Сыромятникова, Н. В. Метаболическая активность легких / Н. В. Сыромятникова, В. А. Гончарова, Т. В. Котенка. -Л.: Медицина, 1987. – 168 с.
157. Татарчук, О. П. Аэрозольная терапия при бронхопневмонии телят / О. П. Татарчук // Ветеринария. – 2004. – № 10. – С. 8-9.
158. Тодоров, Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии / Й. Тодоров. - София: Медицина и физкультура. – 1963. – 874 с.
159. Токбанов, Ш. Изменения внешнего дыхания, резервной щёлочности глутатиона крови у телят с возрастом, при заболевании бронхопневмонией в процессе лечения / Автореф. дис.... канд. вет. наук. Токбанов Ш.– Алма-Ата, 1961. – 18 с.
160. Тонкошкурова, О. А. Определение концентрации внеэритроцитарного гемоглобина плазмы (сыворотки) крови гемиглобинцианидным методом / О. А. Тонкошкурова, А. И. Дмитриев, Р. Е. Дмитриева // Клиническая лабораторная диагностика. – 1996. – №2. – С. 21-22.
161. Трегубов, В. И. Преминение аэрозолей фармазна 50 и пиопена в лечении больных острой катаральной бронхопневмонией телят / В. И. Трегубов, Д. А. Остриков // Актуальные проблемы и методические подходы к диагностике,

лечению и профилактике болезней животных материалы международной научно-практической конференции. – 2016. – С. 76-81.

162. Трухоненко, А. А. Микоплазмы крупного рогатого скота в хозяйстве неблагополучном по вирусным болезням / А. А. Трухоненко, И. Я. Строганова // Инновационные тенденции развития российской науки. Материалы VII Международной научно-практической конференции молодых учёных. – 2015. – С. 117-118.

163. Тулева, Н. П. Применение витулина при лечении телят с начальной стадией бронхопневмонии / Н. П. Тулева, Ю. В. Тулеев // Ветеринария. – 2006. – № 12. – С. 10-12.

164. Туранова, З. Р. Утомление диафрагмальной мышцы - диагностика и лечение / З. Р. Туранова // Тер. архив. – 1997. – Т. 69. – № 8. – С. 77-80.

165. Уиллоуби, М. Детская гематология / М. Уиллоуби – М.: Медицина, 1981. – 672 с.

166. Урбан, В. П. Болезни молодняка в промышленном животноводстве / В. П. Урбан, И. М. Найманов. - М.: Колос, 1984. – С.192-196.

167. Уша, Б. В. Ветеринария гепатология / Б. В. Уша – М.: Колос, 1979. - 263 с.

168. Уэст, Дж. Физиология дыхания. Основы / Дж. Уэст. – М.: Мир, 1998. – 202 с.

169. Федосеев, Г. Б. Отхаркивающие препараты как средства для лечения обструктивных заболеваний легких / Г. Б. Федосеев, А. В. Емельянов, В. Г. Тимчик // Новые Санкт–Петербургские врачебные ведомости. – 1997. – № 2. – С. 60–61.

170. Федюк, В. И. Лечение и профилактика респираторных болезней телят / В. И. Федюк, А. С. Лысухо // Ветеринария. – 1997. – № 8. – С. 20-23.

171. Федюк, В. И. Функциональное состояние почек при нефрите, гастроэнтерите и бронхопневмонии телят (диагностика, лечение, профилактика). Рекомендации. / В. И. Федюк. – Москва, 1985. – 30 с.

172. Хмылов, А. Г. Иммунная коррекция с помощью миксоферона / А. Г. Хмылов // Ветеринария. – № 4. – С. 12-15.
173. Чеканович, Г. М. Нарушение функции печени при бронхопневмонии у телят / Автореф. дис.... канд. вет. наук. Чеканович Г. М. – Одесса, 1966. – 22 с.
174. Червяков, Д. К. Лекарственные средства в ветеринарии: Справочник / Д. К. Червяков, П. Д. Евдокимов, А. С. Вишкер. – М.: Колос. – 1970. – 415 с.
175. Чудов, И. В. «Айсидивит» в лечении телят при бронхопневмонии / И. В. Чудов, А. Ф. Исмагилова // материалы фармакологической научной конференции, посвящённой 90-летию академика Рябинович Моисея Исааковича. Сборник научных статей. Троицк. – 2012. – С. 106-109.
176. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А. Г. Чучалина. - М.: ЗАО Изд-во БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 1998. – 512 с.
177. Шабунин, С. В. Основные причины патологии обмена веществ у скота, завозимого в Россию / С. В. Шабунин, Ю. Н. Алехин // Ветеринарный врач. – 2007. – спецвыпуск. – С. 75-80.
178. Шано, В. П. Синдром эндогенной интоксикации / В. П. Шано, Е. А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 1 (25). – С. 35–41.
179. Ших, Е. В. Клинико-фармакологические аспекты использования витаминов в коррекции метаболических нарушений периода реконвалесценции. / Е. В. Ших // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7. – № 4. – С. 327-329.
180. Шпицын, А. Г. Разработка комплексной системы мероприятий по диагностике, предупреждению и фармакотерапии бронхопневмонии телят в условиях Северного Кавказа: автореф. дис... доктора. вет. наук: 16.00.04 / Шпицын Александр Григорьевич. – Краснодар, 2001. – 50 с.
181. Эндакова, Э. А. Метаболические аспекты послеклинического периода болезни / Э. А. Эндакова, Т. П. Новгородцева, Е. М. Иванов // Вестн. Рос. АМН. – 1997. – №8. – С.15-19.
182. Этиологическая структура массовых респираторных болезней молодняка крупного рогатого скота в хозяйствах, занимающихся производством молока / А.

- Г. Глотова, Т. И. Глотова, А. В. Нефедченко и др. // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2008. – № 3. – С. 72-78.
183. Этиологическая структура респираторных болезней молодняка крупного рогатого скота вирусной этиологии / А. К. Схатум, В. И. Терехов, Н. Ю. Басова и др. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 3-3 (45). – С. 42-44.
184. Ястребов. А. П. Регуляция гемопоеза при действии на организм экстримальных факторов / А. П. Ястребов., Б. Г. Юшков, В. Н. Большаков. – Свердловск, 1988. – 152 с.
185. A broad-spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor / J. S. Rubin, A. M. Chan, D. P. Bottaro et al. // Proc.Natl.Acad.Sci.USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 415-419.
186. Abbas, A. Functional diversity of helper T lymphocytes / A. Abbas, K. Murphy, A. Sher // Nature. – 1996. – Vol. 383. – P. 787-793.
187. Agmon-Levin, N. The autoimmune side of heart and lung diseases / N. Agmon-Levin, C. Selmi // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 44, № 1. – P. 1-5.
188. Aldrich, T.K. Respiratory muscle fatigue / T. K. Aldrich // Clin.Chest Med. – 1988. – Vol. 9. – № 2. – P. 225-236.
189. An economic model to calculate farm-specific losses due to bovine respiratory disease in dairy heifers / H. J. Van der Fels-Klerx, J. T. Sorensen, A. W. Jalvingh et al. // Prev Vet Med. – 2001. – Vol. 51. – P. 75-94.
190. Andersen, L. W. The role of N-acetylcystein administration on the oxidative response of neutrophils during cardiopulmonary bypass / L. W. Andersen, J. Thiis, A. Kharazmi // Perfusion. – 1995. – № 10 (1). – P. 21-26.
191. Approach to Acute Respiratory Failure (The Intensive Care Unit Manual) / Ed. By P. N. Lanken, S. Manaker, B. A. Kohl, C. W. Hanson — 2nd ed. — Philadelphia: Saunders, 2014. —P. 3-13.

192. Aruoma, O. I. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid / O. I. Aruoma, B. Halliwell, B. M. Hoey // *Free Radic. Biol. Med.* – 1989. – № 6 (6). – P. 593-597.
193. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma / J. W. Holloway, P. R. Dunbar, G. A. Riley et al. // *Din. Exp.Allergy.* – 2000. – Vol. 30(8). – P. 1097-1200.
194. Babior, B. M. The leukocyte NADPH oxidase / B. M. Babior // *Isr Med Assoc J.* – 2002. – Vol. 4(11). – P. 1023-1024.
195. Biochemical definition of human tracheobronchial mucus / P. Roussel, P. Degand, G. Lamblin et al. // *Lung.* – 1978. – Vol. 154. – P. 241-260.
196. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome / G. J. Glas, K. F. VanDer Shluis, M. J. Schultz et al. // *JTH.* – 2013. – Vol.11. – P. 17-25.
197. Bruch-Gerharz, D. Nitric oxide in human skin: current status and future prospects / D. Bruch-Gerharz, T. Ruzicka, V. Kolb-Bachofen // *J Invest Dermatol.* – 1998. – Vol. 110. – P. 1–7.
198. Bryson, D. G. The calf pneumonia complex-current thoughts on aetiology / D. G. Bryson // *Cattle Pract.* – 2000. – Vol. 8. – P. 103-107.
199. Burke, J. F. The sequence of vascular events in early infective inflammation / J. F. Burke, A. A. Miles // *J Pathol Bacteriol.* – 1958. – Vol. 76(1). – P. 1–19.
200. Calf respiratory disease and pen microenvironments in naturally ventilated calf barns in winter / A. Lago, S. M. McGuirk, T. B. Bennet et al. // *J Dairy Sci.* – 2006. – P. 4014-4025.
201. Callan, R. J. Biosecurity and bovine respiratory disease / R. J. Callan, F. B. Garry // *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* – 2002. – Vol. 18. – P. 57-77.
202. Cytokine Levels and Phagocytic Activity in Patients with Alzheimer's Disease / Y. Beloosesky, H. Salman, M. Bergman et al. // *Gerontology.* – 2002. – Vol. 48. – P. 128–132.

203. Dagan, R. Antibiotic treatment of pediatric community-acquired lower respiratory tract infections: challenges and possible solutions / R. Dagan // *Respiration*. – 1993. – Vol. 60. – P. 38-44.
204. Dairy 2002, Part I: Reference of Dairy Health and Management in the United States/ USDA/APHIS, Centers for Epidemiology and Animal Health, 2002. Available at <http://www.aphis.usda.gov/vs/ceah/ncahs/nahms/index.htm>. Accessed March 27, 2007.
205. Detection of wheezing during maximal forced exhalation in patients with obstructed airways / J. A. Fiz, R. Jane, A. Homs et al. // *Chest*. – 2002. – Vol.122. – № 1. – P.186-191.
206. Fractal analysis of tracheal sounds during maximal forced exhalation / J. A. Fiz, J. I. Ramirez, M. A. Fernandez et al. // *Med. Sci. Monit*. – 2004. – Vol. 10. – № 1. – P. 14-18.
207. Geppert, E. F. Chronic and recurrent pneumonia / E. F. Geppert // *Semin Respir Infect*. – 1992. – № 7 (4). – P. 282-8.
208. Heilborn, H. Effect of bromhexine and guaiphenesine on clinical state, ventilatory capacity and sputum viscosity in chronic asthma / H. Heilborn, K. O. Pegelow, E. Odeblad // *Scand. J. Respir. Dis*. – 1976. – Vol. 57. – № 2. – P. 88-96.
209. Hemoglobin level as a risk factor for lower respiratory tract infections in Lebanese children / S. Mourad, M. Rajab, A. Alameddine, M. et al. // *N Am J Med Sci*. – 2010. – № 2 (10). – P. 461-466.
210. HIF–prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques / M. M. Hsieh, N. S. Linde, A. Wynter et al. // *Blood*. – 2007. – V. 110 (6). – P. 2140-2147.
211. Hypoxemia and increased fetal hemoglobin synthesis / H. Bard, J. C. Fournon, C. Gagnon, J. Gagnon. // *J. Pediatr*. – 1994. – Vol. 124. – P. 941-943.
212. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1 / G. L. Semenza, B. H. Jiang, S. W. Leung et al. // *J Biol Chem*. – 1996, - Vol. 271. – P. 32529-32537.

213. Inhibition of *Staphylococcus aureus* adherence to collagen under dynamic conditions / N. Mohamed, M. Teeters, J. Patti et al. // *Infection and Immunity*. – 1999. – Vol. 67. – P. 589–594.
214. Kapral, F. A. The native of alpha toxin production by *Staphylococcus aureus* grown in vivo / F. A. Kapral, A. M. Keogh, J. H. Taubler // *Proc. Sec. ExpBiol. Microbiol.* – 1965. – Vol.119. – P. 74.
215. Kupczyk, M. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Uses for treatment and antioxidant properties / M. Kupczyk, P. Kuna // *Pol. Merkuriusz. Lek.* – 2002. – № 12. – P. 248-252.
216. Lynch, A. M. Overwhelming postsplenectomy infection / A. M. Lynch, R. Kapila // *Infect. Dis. Clin. N. Amer.* – 1996. – Vol.10. – № 4. – P. 693-707.
217. Marked induction of hepatocyte growth factor mRNA in intact kidney and spleen in response to injury of distant organs / S. Kono, M. Nagaike, K. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1992. – Vol. 186. – № 2. – P. 991-998.
218. Matsumoto, K. Hepatocyte growth factor: molecular structure, roles in liver regeneration, and other biological functions / K. Matsumoto, T. Nakamura // *Crit. Rev. Oncol.* – 1992. – Vol. 3 – № 1-2. – P. 27-54.
219. Michalopoulos G. K. Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control / G. K. Michalopoulos G. K. // *FASEB J.* – 1990. – Vol. 4. – P. 176-187.
220. Miller, R. A. Protease-cleaved iron-transferrin augments oxidant-mediated endothelial cell injury via hydroxyl radical formation / R. A. Miller, B. Britigan // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 6. — P. 2491–2500.
221. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor / T. Nakamura, T. Nishizawa, M. Hagiya et al. // *Nature*. – 1989. – Vol. 342. – P. 440-443.
222. Pathophysiological studies of infectious bovine rhinotracheitis in the Holstein-Friesian calf / A. L. Kiorpes, G. E. Bisgard, M. Manohar, A. Hernandez // *Am. J. Vet. Res.* – 1978. – Vol. 39 (5). – P. 779 -783.

223. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults / J. G. Bartlett, S. F. Dowell, L. A. Mandell et al. // *Clin Infect Dis.* – 2000. – Vol. 31(2). – P. 347-82.
224. Rates and risk factors for recurrent pneumonia in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: population-based prospective cohort study with 5 years of follow-up / T. T. Dang, D. T. Eurich, D. L. Weir et al // *Clin Infect Dis.* – 2014. – № 59 (1). – P. 74-80.
225. Reference Value Advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel / A. Geffré, D. Concordet, J. P. Braun, C. Trumel // *Vet. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 40. – № 1. – P. 107-112.
226. Regulation of erythropoietin gene expression depends on two different oxygen-sensing mechanisms / N.A. Daghman, C. M. McHale, G. M. Savage et al. // *Mol Genet Metab* – 1999. – V. 67(2). – P. 113-117.
227. Regulation of ICAM-1/CD54 expression on human endothelial cells by hydrogen peroxide involves inducible NO synthase / M. S. Zadeh, J. P. Kolb, D. Geromin et al. // *J Leukoc Biol.* – 2000. – Vol. 67(3). – P. 327-34.
228. Respiratory Failure. Part I: A Physiologic Approach to Respiratory Failure (Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine) / T. C. Bartter, M. R. Pratter, W. Abouzgheib et al. — 7th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. — P. 489-493.
229. Richardson, P.S. Protection of the respiratory tract - mucus production: a review / P. S. Richardson, A. Peatfield // *J. Royal Soc. Med.* – 1980. – Vol. 73. – P. 123-126.
230. Rubin, B. K. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications / B. K. Rubin // *Respir. Care.* – 2007. – Vol. 52. – P. 859-865.
231. Scott, P. Respiratory disease in dairy and beef rearer units. [Электронный ресурс] / NADIS Livestock Health Bulletins 2009. URL: <http://www.nadis.org.uk/bulletins/respiratory-disease-in-dairy-and-beef-rearer-units.aspx?altTemplate=PDF> (дата обращения: 3.01.2017).
232. Semensa, G. L. Oxygen-regulated transcription factors and their role in pulmonary disease / G. L. Semensa // *Respir. Res.* – 2000. – № 1 (13). – P. 159-162.

233. Sheffner, A. L. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solutions by a new mucolytic agent, N-acetyl-L-cysteine / A. L. Sheffner // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1963. – Vol.106. – P. 298-310.
234. Skibinski, G. The role of hepatocyte growth factor and its receptor c- Met in interactions between lymphocytes and stromal cells in secondary human lymphoid organs / G. Skibinski, A. Skibinska, K. James // *Immunology.* – 2001. – Vol.102. – № 4. – P. 506-514.
235. Stipcovits, L. Clinical study of the disease of calves associated with *Mycoplasma bovis* infection / L. Stipcovits, P. Ripley, J. Varga // *Acta Vet. Hung.* – 2000. – Vol. 48. – P. 387-395.
236. Stoker M. An epithelial scatter factor released by embryo fibroblasts / M. Stoker, M. Perryman // *J.Cell.Sci.* – 1985. – Vol. 77. – P. 209-223.
237. Stoker, M. Effect of scatter factor on motility of epithelial cells and fibroblasts / M. Stoker // *J.Cell.Physiol.* – 1989. – Vol. 139. – P. 565-569.
238. Sue, D.Y. *Respiratory Failure. Current Diagnosis and Treatment in Critical Care* / Ed. by F. S. Bongard, D. Y. Sue, J. R. E. Vintch. — 3rd ed. — New York: McGraw-Hill, 2008. — P. 247-313.
239. The association between BMI and plasma Cytokine levels in patients with acute lung injury/ R.D. Stapleton, A.E. Dixon, P. E. Parsons et al. // *Chest.* – 2010. – Vol. 138 (3). – P. 568-577.
240. The collagen-binding adhesin is a virulence factor in *Staphylococcus aureus* keratitis / M. N. Rhem, E. M. Lech, J. M. Patti et al. // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68. – P. 3776-3779.
241. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1 / G. L. Semenza, P. H. Roth, H. M. Fang, G. L. Wang // *J Biol Chem.* – 1994, – Vol. 269, – P. 23757-23763
242. Vieillard-Baron, A. Heart-lung interactions: have a look on the superior vena cava and on the changes in right ventricular afterload / A. Vieillard-Baron, X. Repesse, C. Charron // *Crit. Care. Med.* – 2015. – Vol. 43, № 2. – P. 52.

243. Wang, Z. M. Chemokines are the main proinflammatory mediators in human monocytes activated by *Staphylococcus aureus*, peptidoglycan, and endotoxin / Z. M. Wang, C. Liu, R. Dziarski // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275 (27). – P. 20260-20267.
244. Wirtz, H. R. Effect of ambroxol on surfactant secretion and synthesis in isolated type II alveolar cells / H. R. Wirtz // *Pneumologie*. – 2000. – Vol. 54. – № 7. – P. 278-283.
245. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells / C. H. Zheng, K. Ahmed, N. Rikicomi et al. // *Microbiol. Immunol.* – 1999. – Vol. 43. – № 2. – P. 107-113.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

HbF – фетальный гемоглобин;

HGB – общий гемоглобин;

L – полимеризация фибрина;

L₁₀₀₀ – интенсивность звука на частоте 1000 Гц;

L₁₄₀₀ – интенсивность звука на частоте 1400 Гц;

L₂₀₀ – интенсивность звука на частоте 200 Гц;

L₇₅₀ – интенсивность звука на частоте 750 Гц;

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците;

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците;

MCV – средний объём эритроцитов;

MPV – средний объём тромбоцитов;

MV – минутный объём дыхания;

PCT – тромбокрит;

PDW – ширина распределения тромбоцитов;

P_{ex} – максимальное давление на выдохе;

P_{in} – максимальное давление на вдохе;

PLT – количество тромбоцитов;

P_{oes-Pog} – внутригрудное давление;

R_{aw} – аэродинамическое сопротивление (резистанс);

RBC – количество эритроцитов;

RDW – ширина распределения эритроцитов;

T_{ex} – время фазы выдоха;

T_{in} – время фазы вдоха;

T_{in}/T_{ex} – Отношение фаз дыхания;

T_{vp} – время респираторного цикла;

V – объёмная скорость воздуха;

V_T – дыхательный объём выдоха;

W_{ex} – работа выдоха;

$\Delta P_{in}/P_{ex}$ – разница между давлением вдоха/выдоха;

A_0 – минимальная амплитуда колебания записи;

A_M – максимальная амплитуда колебания записи;

BP – время рекальцификации;

$ВЭГ$ – внеэритроцитарный гемоглобин;

$ГПО$ – глутатионпероксидаза;

E – эластичность сгустка;

$КА$ – коагуляционная активность;

$МДА$ – малоновый диальдегид;

$МСМ$ – содержание средних молекул;

$НСТ$ – гематокрит;

T_1 – первая фаза свёртывания;

T_1/T_2 – константа использования протромбина тромбопластином;

T_2 – вторая фаза свёртывания;

T_0 – продолжительность первых двух фаз свёртывания;

$ТПГ$ – толерантность плазмы к гепарину;

$ЧДД$ – частота дыхательных движений.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2558850

**СПОСОБ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ У ТЕЛЯТ**

Патентообладатель(ли): *Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014123919

Приоритет изобретения **10 июня 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **08 июля 2015 г.**

Срок действия патента истекает **10 июня 2034 г.**

Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 169816

**Устройство для регистрации звуковых проявлений
функционирования внутренних органов человека и
животных**

Патентообладатель: *Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный
институт патологии, фармакологии и терапии Российской
академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ
Россельхозакадемии) (RU)*

Авторы: *Шабунин Сергей Викторович (RU), Алехин Юрий
Николаевич (RU), Жуков Максим Сергеевич (RU)*

Заявка № 2016124513

Приоритет полезной модели 20 июня 2016 г.

Дата государственной регистрации в
Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации 03 апреля 2017 г.

Срок действия исключительного права
на полезную модель истекает 20 июня 2026 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2621273

**Способ выявления остаточных патологических явлений в
посттерапевтический период респираторных болезней у
телят**

Патентообладатель: *Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный
институт патологии, фармакологии и терапии Российской
академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФит
Россельхозакадемии) (RU)*

Авторы: *Алехин Юрий Николаевич (RU),
Жуков Максим Сергеевич (RU)*

Заявка № 2016127346

Приоритет изобретения 06 июля 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 01 июня 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 06 июля 2036 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев





ПТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе
ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии
доктор ветеринарных наук

Ю.Н. Алехин

2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технических работ в
высших учебных заведениях

Настоящим актом подтверждается, что результаты работы «Клинико-метаболические изменения в период реконвалесценции бронхопневмонии у телят и фармакологические аспекты коррекции их нарушений», выполненной аспирантом ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт патологии фармакологии и терапии Россельхозакадемии» внедрены и нашли применение в производственной деятельности ООО «Авангард-Агро-Воронеж» МТК «Староникольский». Акт составлен для предоставления в диссертационный совет.

1. Вид внедрённых результатов: ветеринарные технологии жизнеобеспечения, представленные способом выявления остаточных патологических явлений в период реконвалесценции респираторных болезней у телят, основанный на проведении трахеофонографии и анализе получаемых данных.
2. Характеристика масштаба внедрения: данная технология применена на 356 телятах.
3. Разработанная ветеринарная технология информативна и позволяет выявлять такие патогенетические механизмы дыхательной недостаточности, как нарушение ритма дыхания, гиперреактивность бронхов, экссудативные и обструктивные процессы, являющиеся основными механизмами развития дыхательной недостаточности, что создаёт возможность проведения своевременной коррекции лечебных мероприятий, улучшения исхода заболевания, оценки и повышения эффективности терапии, и использования лекарственных средств.

Выполнил:

Исполнитель НИР

М.С. Жуков
«7» июля 2016 г.

Принял:

Директор

Е.Ю. Костина
2016 г.



Д.О. Шестаков
2016 г.



УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе
ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии
доктор ветеринарных наук

Ю.Н. Алехин

«10» августа 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технических работ в высших учебных заведениях

Настоящим актом подтверждается, что результаты работы «Клинико-метаболические изменения в период реконвалесценции бронхопневмонии у телят и фармакологические аспекты коррекции их нарушений», выполненной аспирантом ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт патологии фармакологии и терапии Россельхозакадемии» внедрены и нашли применение в производственной деятельности ООО «Авангард-Агро-Воронеж» МТК «Староникольский». Акт составлен для предоставления в диссертационный совет.

1. Вид внедрённых результатов: ветеринарные технологии жизнеобеспечения, представленные клиническим алгоритмом, который используется для используется выбора оптимальных мукоактивных препаратов применяемых в терапии болезней органов дыхания телят.
2. Характеристика масштаба внедрения: данная технология применена на 235 телятах.
3. Разработанный клинический алгоритм, является качественно новым подходом к выбору мукоактивных средств, что позволяет использовать наиболее оптимальные схемы их применения в терапии респираторных болезней, повышающие её эффективность и вероятность благоприятного исхода заболевания.

Выполнил:

Исполнитель НИР

М.С. Жуков
«10» августа 2016 г.

Принял:

Директор

Е.Ю. Костина
«10» августа 2016 г.



Гл. ветеринарный врач

Д.О. Шестаков
«10» августа 2016 г.



УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе
ГНУ ВНИИВФФит Россельхозакадемии
доктор ветеринарных наук

Ю.Н. Алехин

«15» декабря 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технических работ в высших учебных заведениях

Настоящим актом подтверждается, что результаты работы «Клинико-метаболические изменения в период реконвалесценции у телят и фармакологические аспекты коррекции их нарушений», выполненной аспирантом ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт патологии фармакологии и терапии Россельхозакадемии» внедрены и нашли применение в производственной деятельности ООО «Авангард-Агро-Воронеж» МТК «Староникольский». Акт составлен для предоставления в диссертационный совет.

1. Вид внедрённых результатов: ветеринарные технологии жизнеобеспечения, представленные системой контроля и коррекции здоровья телят в период реконвалесценции респираторных болезней.
2. Характеристика масштаба внедрения: данная технология применена на 235 телятах.
3. Разработанная система позволяет выявлять остаточные явления после перебивания бронхопневмонией и подбирать способы их устранения, что в конечном счёте приводит к наиболее полноценному выздоровлению, снижению рисков повторных заболеваний и истощения генетического потенциала телят.

Выполнил:

Исполнитель НИР

М.С. Жуков
М.С. Жуков
«15» декабря 2016 г.

Принял:

Директор

Е.Ю. Костина
Е.Ю. Костина
«15» декабря 2016 г.

Б. ветеринарный врач

Д.О. Шестаков
Д.О. Шестаков
«15» декабря 2016 г.

