

ГНУ "Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии"

На правах рукописи

Митина Анастасия Олеговна

**Совершенствование гормональных методов
восстановления половой цикличности и воспроизводительной
способности молочных коров при гипофункции яичников**

06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника
репродукции животных

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата ветеринарных наук

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

Воронеж - 2018

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
1. ВВЕДЕНИЕ	3
2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
2.1. Современные представления о фолликулогенезе и регуляции функции яичников у животных	9
2.2. Дисфункция яичников у коров и факторы риска её развития	23
2.3. Гормональные методы коррекции функциональной деятельности яичников у коров при их гипофункции	30
3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	40
4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	46
4.1. Клинико-макроскопическая характеристика яичников коров при проявлении половой цикличности и анафродизии	46
4.2. Распространение и факторы риска проявления гипофункции яичников у молочных коров	54
4.3. Показатели метаболического и гормонального статуса коров при восстановлении и депрессии овуляторной функции яичников после родов	62
4.4. Результаты гормональной коррекции функциональной деятельности гонад и воспроизводительной способности коров при гипофункции яичников	67
4.5. Эффективность использования гонадотропного препарата фоллигон и негормонального препарата Сат-Сом для восстановления овуляторной функции яичников и воспроизводительной способности коров	75
4.6. Экономическая эффективность предложенных методов лечения коров при гипофункции коров	87
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
6. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ	
7. ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	94
8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Актуальность темы. Среди причин, сдерживающих максимальную реализацию репродуктивного и продуктивного потенциала маточного поголовья крупного рогатого скота, одно из ведущих мест занимают послеродовые овариопатии, чаще всего диагностируемые у коров как гипофункция яичников (Г.А. Черемисинов, 1975, 1992; А.Г. Нежданов, 1979-2008; А.С. Лободин, 1982; А.А. Буянов, 1986; А. Чомаев с соавт., 2000; В.М. Шириев с соавт., 2000; Н.Е. Богданова, 2006; Е.А. Горпиченко, 2008; К.В. Племяшов, 2009; Р.Г. Кузьмич, 2011; М.В. Ряпосова, 2011; Г.П. Дюльгер, Е.С. Седлецкая, 2012-2013; E. Silvas, H. Moldovan, 1980; D. Aguer, 1981; S. McDougall, 1984; Y. Opsomer et al., 1998; S. Zdunczyk et al., 2002; A. Gumen et al., 2003(2004); M. Kuhn, J. Hutchinson, 2005; J. Yaniz et al., 2008; A.S. Khurshid, A. Anjum, 2012; M.A. Crowe, E.J. Williams, 2012), и другие.

Частота данной патологии в высокопродуктивных молочных стадах достигает 20 – 30 %, продолжительность развивающегося при этом бесплодия – трёх-четырёх и более месяцев, а потери приплода и молочной продуктивности до 10 – 12 %.

В этой связи совершенствование существующих и разработка новых высокоэффективных стратегий и методов восстановления функциональной деятельности яичников и плодовитости коров при гипофункции половых желёз имеет несомненную актуальность.

1.2. Степень разработанности темы. Многочисленными работами отечественных и зарубежных исследователей (Г.А. Черемисинов, 1975 – 1992; Ю.Д. Клинский, 1981 – 2000; М.И. Прокофьев, 1983; А.Г. Нежданов, Н.А. Соловьев, 1988; Г.С. Степанов и др, 1988; А.М. Чомаев, 2000 – 2014; J.F. Roche et al., 1992, 2000; W.R. Butler, 2000 – 2005; М.У. Diskin, 2003; A. Bachelot, N. Binart, 2007; J. Larsen et al., 2009, и другие), доказано, что

послеродовую овариальную дисфункцию яичников у коров следует рассматривать как гипоталамо-гипофизарно-гонадальную болезнь регуляции, связанную с функциональными сдвигами в нейро-эндокринной системе вследствие воздействия неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды организма. Показана особая роль в этом отрицательного энергетического баланса, развивающегося у высокопродуктивных коров после родов, а также высокой лактационной доминанты, сопровождаемой гиперпролактинемией.

Исходя из патогенетических механизмов развития гиподисфункции яичников разработаны методы коррекции их функциональной деятельности с использованием гормональных препаратов – гонадотропинов, гонадолиберинов, простагландинов и половых стероидов (П.И. Шаталов, 1965-1975; Г.А. Черемисинов, 1972-1992; Ю.Д. Клинский, 1981-2000; М.И. Прокофьев, 1983; А.Г. Нежданов, 1979-2008; А.С. Лободин, 1982; В.Г. Турков, 1996; А.М. Чомаев, 2000-2014; Н.Е. Богданова, 2006; К.А. Лободин, 2010; Е.С. Седлецкая, 2013; E. Grunert, 1977; R.H.F. Hunter, 1984; S. McDougale, 1994; E.S. Mwaanga et al., 2000; J.M. Jaskowski et al., 2000; F. Moreira et al., 2001; A. Gumen et al., 2003(2004); R.C. Chebel et al., 2006; J.S. Stevenson, 2006).

К сожалению, данные по эффективности предложенных методов гормональной индукции овуляторной функции гонад и восстановления плодовитости высокопродуктивных коров при гиподисфункции яичников неоднозначны и противоречивы. Это вызывает необходимость дальнейших исследований по совершенствованию алгоритмов применения гормональных препаратов с учетом вновь открываемых механизмов регуляции функции яичников и роли соматотропного гормона (В.А. Лебедев и др., 2005; J.G. Gong, 2002; M.G. Diskin et al., 2003; M. Mihm, E.C.L. Bleach, 2003), характера ответных их реакций на действие гонадотропных гормонов в зависимости от количества присутствующих в них антральных фолликулов (J.J. Ireland, 2011; D. Scheetz et al., 2012).

1.3. Цель и задачи исследований. Целью настоящей работы является повышение эффективности гормональной коррекции воспроизводительной способности и плодовитости молочных коров при послеродовой гипофункции яичников.

В соответствии с этим на разрешение были поставлены следующие задачи:

1. Провести клинико-макроскопическую оценку состояния яичников у коров при их гипофункции, выявить степень проявления и факторы риска развития данной патологии.

2. Исследовать состояние гормонально-метаболического гомеостаза коров при спонтанном восстановлении и депрессии овуляторной функции яичников после родов и разработать новые методологические подходы к её коррекции.

3. Разработать метод восстановления воспроизводительной способности коров при гипофункции яичников с использованием препаратов гонадотропного действия и половых стероидов.

4. Выявить гонадокорректирующее действие нового биологически активного препарата Сат-Сом и предложить методы его применения для терапии коров с гипофункцией яичников.

1.4. Научная новизна. Определена частота проявления послеродовой гипофункции яичников у высокопродуктивных молочных коров разных пород, возраста, уровня продуктивности, типов высшей нервной деятельности, при заболеваниях матки и разной продолжительности межотёльного периода. Проведена оценка состояния их гормонально-метаболического статуса и обозначена роль центрального и периферического звена эндокринной регуляции в проявлении овариальной дисфункции. Впервые показана и охарактеризована сущность биологического действия препарата Сат-Сом на функцию яичников и общий биохимический статус бесплодных животных. Дано научно-практическое обоснование к комплексному применению гонадотропинов, половых стероидов и препарата

Сат-Сом для корреляции воспроизводительной способности и повышения плодовитости коров при депрессии послеродовой овуляторной функции гонад.

Научная новизна исследований подтверждена патентом РФ на изобретение № 2531939 "Способ восстановления половой цикличности и плодовитости коров при гипофункции яичников"

1.5. Теоретическая и практическая значимость. Расширено современное представление о патогенетических механизмах послеродовой депрессии овуляторной функции яичников у коров и созданы новые методологические подходы к их гормональной терапии при данной патологии. Предложены рациональные протоколы комплексной терапии коров при гипофункции яичников с использованием препаратов гонадотропинов, половых стероидов и ингибитора соматостатина Сат-Сома.

1.6. Методология и методы исследований. Объектом исследования являлись клинически здоровые и с патологией яичников коровы разных пород и уровня молочной продуктивности, их половые органы и венозная кровь, препараты фоллигон, аминокселетон, синэстрол, прогестерон, Сат-Сом, а предметом – состояние гомеостаза, анатомическая и эхографическая структура половых желез, воспроизводительная способность.

Методологической основой проведенных научных исследований явился комплексный подход к изучаемой проблеме, заключающийся в использовании аналитических данных научной литературы, классических и современных методов исследований и сравнительного анализа. В процессе исследований использованы клинический, эхографический, макроскопический, биохимический, иммунологический, статистический методы и современная приборная техника.

1.7. Степень достоверности и апробация результатов. Основные научные положения, выводы и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают цели и задачам исследований, логически вытекают из полученного и представленного фактического

материала, обоснованность которого подтверждена достаточным объёмом клинических и лабораторных исследований, проведённых на современном уровне с использованием сертифицированного оборудования, статистической обработкой полученных данных.

Результаты исследований и основные положения диссертации представлены, обсуждены и одобрены на Международных научно-практических конференциях "Актуальные проблемы генетики и репродуктивной биологии животных" (С. Петербург-Пушкин, 2014), "Проблемы и пути развития ветеринарии высокопродуктивного животноводства" (Воронеж, 2015), "Актуальные проблемы современной ветеринарии" (Краснодар, 2016), Международной заочной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов на иностранных языках "Актуальные проблемы аграрной науки, производства и образования" (2016), 21 Annual ESDAR Conference (European Society for domestic animal reproduction) – Bern, Switzerland (2017); используются в учебном процессе ФГБОУ ВО "Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I" по курсу ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных и в практической работе ветеринарных специалистов ОАО племзавода "Луч" Воронежской области.

1.8. Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ и получен патент на изобретение общим объемом 2,57 п.л., из которых 1,78 принадлежит лично автору. Три работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ, одна – в зарубежном журнале, входящем в базы данных Scopus.

1.9. Положения выносимые на защиту:

- степень риска проявления послеродовой гипофункции яичников у молочных коров разных пород, возраста, уровня продуктивности и типов высшей нервной деятельности, при заболеваниях матки и разной продолжительности межотёльного периода,

- гормонально-метаболический статус и некоторые вопросы патогенеза депрессии овуляторной функции яичников у коров после родов,
- биологическое действие препарата Сат-Сом на гормонально-метаболический статус и функциональную деятельность яичников у коров,
- клиническая и экономическая эффективность комплексных методов терапии коров при гипофункции яичников с использованием препаратов гонадотропинов, половых стероидов и ингибитора соматостатина Сат-Сом.

2. Обзор литературы

2.1. Современные представления о фолликулогенезе и регуляции функции яичников у животных

Многоаспектная проблема регуляции воспроизводительной функции сельскохозяйственных животных, в том числе и высокопродуктивных молочных коров, является одной из важнейших проблем современной биологии и ветеринарии. Для своего решения она требует глубоких знаний функционирования и механизмов регуляции функциональной деятельности половых желез – яичников.

Яичники представляют собой сложно устроенный генеративный и эндокринный орган. Основными его структурными единицами являются фолликулы с заключенной в них яйцеклеткой на разных стадиях формирования, роста, созревания, овуляции и атрезии, а так же желтые тела, формирующиеся на месте овулировавшего фолликула. При идентификации той или иной стадии развивающихся фолликулов по Международной классификации их подразделяют на четыре типа: примордиальные, первичные, вторичные и зрелые третичные (О.В. Волкова, 1983; Г.А. Черемисинов, 1992).

Примордиальные фолликулы состоят из овоцита, окруженного одним слоем плоских фолликулярных клеток и базальной мембраной, которая отделяет фолликул от окружающей его соединительной ткани. Они сосредоточены в корковом веществе яичника непосредственно под белочной оболочкой.

Первичные фолликулы состоят из растущего овоцита, вокруг которого формируется прозрачная зона, окруженная одним или несколькими слоями кубических фолликулярных клеток и базальной мембраной. Вокруг таких

фолликулов начинаться формироваться соединительнотканная оболочка или тека. Размер фолликула составляет 3 – 5 мм.

Вторичные или антральные фолликулы, полостные, пузырьчатые фолликулы характеризуются повышением числа слоев фолликулярного эпителия, именуемого зернистым слоем или гранулезой, появлением полости и формированием, и дифференциацией соединительнотканых оболочек (*theca interna* и *theca externa*) с прорастанием в них кровеносных сосудов. Диаметр развивающегося фолликула достигает 6 – 9 мм. Продолжительность превращения первичного фолликула во вторичный у крупного рогатого скота занимает примерно 130 суток (I. Russe, 1983).

Полностью сформировавшийся вторичный фолликул вступает в фазу третичного фолликула, которая длится 34 – 43 суток. В течение этого срока завершается формирование капсулы и происходит ее дифференциация на наружный и внутренний слои. Полость фолликула заполняется фолликулярной жидкостью, богатой эстрогенами и другими биологически активными веществами (простагландин F_2 , коллагеназа, фертилизин и др.). Яйценосный бугорок отделяется от гранулёзы, но сохраняет с ней связь посредством клеточного стебля.

Третичный фолликул постепенно достигает поверхности яичника и начинает быстро расти за счет накопления фолликулярной жидкости и превращается в преовуляторным фолликулом (Граафов пузырек). Это конечная фаза фолликулогенеза, длительность которой составляет 3 – 4 суток. К концу этой фазы фолликул достигает 16 – 18 мм в диаметре и более возвышается над поверхностью яичника в виде купола. В центральной части купола стенка фолликула истончается, что в дальнейшем облегчает ее разрыв. В этот период происходит рост ооцита I порядка, накопление белка и мРНК, необходимые для завершения мейоза (Т. Nakanishi, 2006; N.R. Rauh, 2005; U. Eichenlaub-Ritter, 2002; L.J. Huo, 2003; C.G. Liang, 2007). Активация созревания ооцита II порядка происходит уже при оплодотворении.

В зависимости от наличия преовуляторного стимула или блокады, преовуляторный фолликул может овулировать с образованием желтого тела, трансформироваться в кисту или подвергаться атрезии (J. Savio et al., 1990; S. Kamimura et al., 1993; W.R. Butler, 2000; M. Sakaguchi et al., 2004; Г.П. Дюльгер, 2013), а так же запустить овуляторную или ановуляторную волну (M.C. Wiltbank et al., 2002).

При морфологическом и гистологическом анализе яичников коров и тёлочек, вне зависимости от их физиологического состояния, обнаруживается присутствие в них большого числа фолликулов разнообразных по размерам, на разных стадиях покоя, роста и развития (Г.А. Черемисинов, 1992; С.Н. Ерёмин, 2004). Рост и развитие антральных фолликулов у половозрелых животных носят циклический волнообразный характер, и определяют у них половую цикличность. В течение каждой волны фолликулярного роста из мелких фолликулов формируются субдоминантные и доминантные фолликулы, отличающиеся более крупными размерами.

В половом цикле отмечают чаще 2 – 3 фолликулярные волны (М.И. Прокофьев, 1977; Е.С. Седлецкая, 2013; M. Thibier, 1976; J.D. Savio, L. Keenan, M. P. Boland, and J. F. Roche. 1988; J. Sirois and J.E. Fortune; 1988. N. Ahmad et al., 1996; E.C. Townsend et al., 2002; C.R. Burke et al., 2000; C.C. Perez et al., 2003; R.J. Mapletoft et al., 2009). Однако, встречаются половые циклы с одной (J.D. Savio et al, 1990) или 4 фолликулярными волнами (E.M. Rhodes et al., 1995; C.C. Perez 2003). Предполагается (H. Jack Britt, 2008), что у коров каждая фолликулярная волна содержит примерно одинаковое количество фолликулов, обуславливаемое генетическими факторами.

В двухволновом цикле первая волна роста фолликулов происходит на 11 – 14 день, а вторая на фоне регрессии желтого тела (S.A. Hamilton et al., 1995; А.Г. Нежданов, 2003). По мнению Murphy M.G et al., 1991, первая волна роста фолликулов в двухволновом цикле берёт начало в день овуляции, вторая - на 9 – й или 10 – й день, а M. Thibier (1976) считает, что

первая волна роста фолликулов регистрируется со второго по 10 день после овуляции, вторая – с 10 по 12 день.

В трёхволновом цикле вторая волна роста появляется на 8-й или 9-й день, а третья - на 16-й или 17-й день. Продолжительность двухволнового цикла составляет 20 дней, трёхволнового – дня. Численность животных с двумя и тремя волнами роста фолликулов примерно одинакова, результативность осеменения не зависит от числа волн. У животных при недостаточной энергетической обеспеченности рациона чаще встречаются трёхволновые циклы, а при достаточной обеспеченности энергией – двухволновые (M.G. Murphy et al., 1991).

Появлению волн роста фолликулов предшествует внезапное увеличение размеров десятка мелких (3-4 мм) фолликулов, которые в течение 2-х дней растут с одинаковой скоростью, а затем скорость одного из них возрастает, он становится доминирующим, а остальные отстают в росте, подвергаясь атрезии (G.R. Adams, 1992). Доминантный, преовуляционный фолликул формируется на второй, а чаще всего на третьей волне (J.D. Savio et al., 1990). Смена одного доминантного фолликула на другой происходит в среднем через каждые 8,5 дней с колебаниями от 6 до 14 дней (S.A. Hamilton et al., 1995).

Чаще всего, доминантный фолликул первой волны атрезирован, и под воздействием следующего доминантного фолликула происходит зарождение новой волны (O.J. Ginther et al, 2002).

Выяснено (L. Vadinga et al., 1991), что рост доминантных фолликулов первой волны обусловлен возрастанием активности ароматазы и увеличением концентрации эстрадиола в фолликулярной жидкости. Это особенно выражено на 5-й день цикла. К 8-му дню ароматазная активность доминирующего фолликула первой волны остаётся ещё высокой, а концентрация эстрадиола резко снижается. К 12-му дню снижается и концентрация ароматазы. Полагают, что это происходит из-за пониженной концентрации андрогенов, как субстрата для ароматизации и для синтеза

эстрогенов. Это может быть причиной начала атрезии доминантного фолликула 1-й волны. В течение всего периода роста доминантного фолликула первой волны концентрация прогестерона в фолликулярной жидкости остаётся невысокой. В этом плане второстепенные фолликулы первой волны отличаются от доминантных тем, что в них, наряду с низкой ароматазной активностью и незначительной концентрацией эстрадиола, к 8-му, а затем к 12-му дню цикла резко возрастает концентрация прогестерона. Это накопление прогестерона во второстепенных фолликулах первой волны роста служит причиной их атрезии.

Внешним проявлением циклически повторяющихся изменений в яичниках животных (рост, атрезия, созревание фолликулов, овуляция, формирование желтого тела) является половой цикл, включающий три стадии: возбуждения, торможения и уравнивания А.П. Студенов, 1961; В.С Шипилов, 1975; А.Г. Нежданов, 2003). В стадию возбуждения происходит созревание доминантного фолликула и овуляция, в стадию торможения – формирование желтого тела и атрезия неовулировавших фолликулов, а в стадию уравнивания – функционирование циклического желтого тела.

При осеменении и оплодотворении животных образовавшееся желтое тело в яичнике функционирует на протяжении всей беременности. Вырабатываемый им гормон прогестерон блокирует проявление у животных полового цикла. Циклический рост фолликулов и в этом случае сохраняется. Однако растущие фолликулы, достигнув преовуляторной зрелости, подвергаются атрезии, замещая один ановуляторный фолликул на другой через каждые 6...12 дней (Г.А. Черемисинов, 1992; J.G. Nett, 1988; G.L. Williams, 1990). Лишь в последние три недели стельности рост фолликулов приостанавливается.

Осуществление нормальной функциональной деятельности яичников и половой цикличности у животных регулируется сложным взаимодействием

нервной и эндокринной систем: ЦНС с гипоталамусом, гипофиза, яичников, матки, а так же щитовидной и др. желез внутренней секреции (В.Н. Бабичев,

1981; Г.А. Черемисинов, 1983; Прокофьев, 1983; Ф.Д. Карш, 1987; P.F. Ball, 1984, Турков, 1996; Нежданов, 2003; Е.У. Байтлесов, 2011; R.R. Kroeling, S.E. Dunlop, 1982; P.F. Ball, 1984; E.M. Van der Beek, 1996). Отдельные звенья этой системы регуляции связаны механизмами прямой, а так же положительной и отрицательной обратной связью. (М.М. Завадовский, 1963; Г.А. Черемисинов, 1992; М.В. Вареников, 2014).

Исключительно важную роль в регуляции функции яичников и воспроизводительной функции животных играет гипоталамус, продуцирующий рилизинг-гормон в ответ на информацию, поступающую из окружающей среды и других эндокринных желез (Н.А. Юдаев, З.Ф. Евтихина, 1972; И.А. Павлов, 1984; И. Кёниг с соавт., 1984; В.В. Ельчанинов и др., 1997; С.Н. Sawyer, 1978; J.W. Everett, 1972; А.Г. Нежданов, 2003; R. Webb, Garnsworthy PC, et al., 2007; N. Forde, M.E. Beltman et al., 2011).

Гипоталамус связан с передней долей гипофиза (аденогипофизом) через специальную воротную систему кровеносных сосудов, а с задней долей (нейрогипофизом) – по нервным путям. В ответ на экзогенные и эндогенные импульсы, нервные клетки определенных ядер гипоталамуса вырабатывают специфические нейросекреты, которые поступают в кровяное русло и по воротной сосудистой межуточно-гипофизарной системе доставляются к клеткам аденогипофиза, стимулируя их к выработке тропных гормонов: фолликулостимулирующего (контролирует рост фолликулов и синтез эстрогенов) и лютеинизирующих (отвечает за созревание фолликулов и их овуляцию, синтез прогестерона и андрогенов) гормонов, посредством которых оказывает влияние на функцию яичников (А.А. Войткевич, 1963; Я.Д. Киршенблат, 1971, 1973; Г.В.Зверева, И др., 1981; А.С. Рассадников, 1985; Ю.Д. Клинский и др., 1987; Г.А.Черемисинов и др., 1972; J. Saumande,

J. Pelletite, 1975; А.Г. Нежданов, Н.А. Соловьев, 1986; Н.А. Соловьев 1989; А.Г. Нежданов, 2003; Н.Р.G. Schneider et al, 1970; А.V. SchallY et al, 1971; J. Stumpf , 1988; J. Pielecka-Fortuna, Z. Chu, S. Moenter, 2008). В свою очередь, яичники, выделяя эстрадиол и прогестерон, способствуют повышению волны секреции ЛГ и уменьшению ФСГ (А.Г. Нежданов, 2003; R.P. Millar, А.К. Roseweir, J.A. Tello, R.A. Anderson, J.T. George, K. Morgan, 2010). По мнению M.L. Day (1998), прогестерон является основным гормоном, отвечающим за пульсацию ЛГ.

Пульсирующее выделение Гн-Рг происходит непрерывно. В начале полового цикла наблюдается невысокая концентрация Гн-Рг, но по мере роста фолликулов в фолликулярную фазу полового цикла, происходит увеличение концентрации эстрадиола, что по принципу положительной обратной связи, провоцирует увеличение секреции Гн-Рг и высвобождение аденогипофизом ЛГ и овуляцию (А.Г. Нежданов, 2003; J.S. Kesner et al., 1989; O.S. Gazal et al., 1998; A. Christensen, A. Christensen, G.E. Bentle, R. Cabrera, Н.Н. Ortega, N. Perfito, T.J.Wu and Micevych, 2012; В. Downey, 1980, D.T. Boird, 1981). Повышение секреции ЛГ по принципу положительной обратной связи стимулирует выработку доминантным фолликулом эстрадиола (O.S. Gazal et al., 1998). Эстроген, выделяемый доминантным фолликулом, участвует в процессе лютеолиза в конце лютеальной фазы (N. Forde et al, 2011; R. Webb et al, 2007). Остальные фолликулы, подвергаясь атрезии, не выделяют эстрадиола в достаточном количестве (E.J. Austin et al., 2001); они прекращают расти, что объясняется потерей рецепторов к гонадотропину (J.J. Ireland and J.F. Roche, 1983 a, b). Эстрадиол обладает способностью к положительной или отрицательной обратной связи на секрецию Гн-Рг (J. Levin, 1980; A. Caraty, 1989, F. Karsch, 1987; M.L. Day et al., 1986, 1987; M.W. Wolfe et al., 1989; S. Moenter, 1990; S. Moenter, 1991; S. Moenter, 1992, N. Evans, 1997, T. Wintermantel, 2006), а возможно обладает этими свойствами одновременно (J. Pielecka-Fortuna, Z. Chu, S. Moenter, 2008).

Механизмы, индуцирующие циклический выброс Гн-Рг полностью не изучены (M. Grumbach, D Styne, 2008). Не так давно был открыт нейропептид Кисспептин, посредством которого, возможно, реализуется ответ ГН-Рг на изменение концентрации эстрадиола в крови (Ю.А. Панков, 2015; М.И. Ярмолинская, 2016; R.P. Millar, A.K. Roseweir, J.A. Tello, Anderson, R.A. J.T. George K. Morgan, A.J. Pawson, 2010; A. Christensen, 2012). Гонадотропин-релизиг-гормоны имеют рецепторы к этому гормону (A. Christensen, 2012).

Эстрогены, усиливая продукцию простагландинов (естественных лютеолизинов) маткой вызывают снижение гормональной активности, а в последующем и регрессию желтого тела (V. Lavoie, G. Poncelet, D. Nan, 1975).

Помимо гонадолиберинов, в гипоталамусе сосредоточены опиоидные пептиды, оказывающие влияние на уровне гипоталамо-гипофизаро-надпочечниковой оси. При стрессовых нагрузках на гипоталамус и гипофиз усиливается синтез проопиомеланокортина, из которого образуется АКТГ, β -липотропин и крупный гликопротеид. В результате расщепления β -липотропина образуются эндорфины, оказывающее влияние на болеощущение и воспроизводительную функцию. При повышенном действии эндорфинов к концу течки может быть заторможено предвуляторное увеличение содержания ФСГ, ЛГ и тиреотропного гормона (В.А. Бурлеев, 1998; М.В. Вареников, 2014; Sean M. Smith, 2006).

Опиоидные пептиды также способствуют увеличению секреции пролактина и гормона роста (В.А. Бурлеев, 1998). При этом пролактин связан с отклонениями в секреции ФСГ, ЛГ и прогестерона (A.S. McNeilly, 1980).

Вторым уровнем регуляции репродуктивной функции является гипофиз, в передней доли которого секретируются фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны (ФСГ и ЛГ). Эти гормоны играют центральную роль в регуляции активности яичников.

По данным Буянова А.А. (1984) в половом цикле три пика секреции гонадотропных гормонов: перед овуляцией (овуляторный), через 4-6 дней после овуляции (лютеотропный) и 11-13 день после овуляции (фолликулярный).

Принято считать, что ранний фолликулогенез и начало роста примордиального фолликула не подвержены влиянию гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропных гормонов (R. Webb, 2004).

ФСГ стимулирует рост и дифференцировку овариальных фолликулов до антральной стадии, способствует синтезу стероидных гормонов яичниками и пролиферативным изменением в матке и влагалище (И.Б. Манухин, 2010; А.Г. Нежданов, 2003). Данный гормон принимает участие в регуляции выделения так же прогестерона в лютеальную фазу полового цикла (D.L. Walters et al, 1984; J.H. Wrathall and P.G. Knight 1993; A. K. Berndtson et al. 1995). Однако под влиянием одного ФСГ фолликулы не достигают стадии полного роста и секреторной активности, а только готовятся к последующему воздействию ЛГ. Этот гонадотропин высвобождается эпизодически из передней доли гипофиза в ответ на импульсное высвобождение ГнРГ из гипоталамуса (S. Moenter et al., 1991; D.S. Skinner et al., 1995, 1997; O.S. Gazal et al., 1998).

Функция ЛГ проявляется в дозревании фолликула, овуляции посредством активизации пролиферативных процессов в соединительнотканной оболочке и синтезе андрогенов и простагландинов $PGF\alpha$ и PGE_2 , а так же созревании яйцеклетки. После овуляции клетки лопнувшего фолликула подвергаются дальнейшей лютеинизации с образованием желтого тела, синтезирующего прогестерон под влиянием ЛГ. Во время спонтанного лютеолиза, когда концентрация прогестерона уменьшается, частота пульсации ЛГ возрастает (E.G.M. Bergfeld et al., 1996) в ответ на повышение импульсов ГнРГ (O.S. Gazal et al., 1998).

Хотя пульсы ЛГ наблюдаются редко во время лютеальной фазы, их величина и количество достаточны для поддержания функции желтого тела яичника. Поэтому ЛГ можно рассматривать главным, если не единственным, лютеотропным гормоном у нестельных коров (**A.P. Hansel et al., 1973**).

Третьем уровнем нейро-эндокринной регуляции функции половых желез являются сами яичники, вырабатывающие эстрогенные гормоны (эстрадиол, эстрон), а так же желтое тело, вырабатывающее прогестерон.

Большая часть прогестерона (80%) секретируется в клетках желтого тела, остальная его часть в коре надпочечников. Его концентрация начинает увеличиваться с 4-го дня полового цикла, достигая своего пика на 8 – 12 день и сохраняясь на этом уровне до 17-го дня, и резко снижаясь перед эструсом и овуляцией в случае отсутствия беременности.

Высокие концентрации эстрадиола в течение фолликулярной фазы полового цикла индуцируют увеличение секреции гонадотропинов через положительную обратную связь. Этот механизм влияет на увеличение частоты пульсов секреции Гн-РГ и на повышение чувствительности передней доли гипофиза к воздействию Гн-РГ, что приводит к выделению ЛГ и ФСГ (J.S. Kesner et al., 1981). Эстроген, выделяемый доминантным фолликулом, участвует в процессе лютеолиза в конце лютеальной фазы (N. Forde et al, 2011; R. Webb et al, 2007).

Эстрогены и прогестерон воздействуют на организм в двух направлениях: действием на ЦНС (гипоталамус) вызывают изменения в половом поведении животных, действием на периферическую нервную систему, развитие вторичных половых признаков, увеличением размера матки в период течки, разрастание маточного эпителия, усиливают сокращения матки, облегчая продвижение спермиев к яйцепроводу. Как и прогестерон, эстрогены принимают участие в имплантации, стимулируют рост эпителия альвеолярных ходов молочной железы. Кроме того, прогестерон создает условия для имплантации бластоцисты и дальнейшего развития зародыша. Воздействуя на гипоталамус, он оказывает

ингибирующее влияние на выделение ЛГ из гипофиза, не влияя на секрецию ФСГ. Сенсibiliзируя половые центры нервной системы, прогестерон увеличивает их чувствительность к эстрогенам, а так же он оказывает общее влияние на организм, влияя на белковый, минеральный и водный обмена.

Расширение и углубление научных исследований в области эндокринологии и иммунологии репродукции животных в последние годы показало, что помимо гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) в регуляции овариальной функции и фолликулогенеза у коров существенную роль играют метаболические гормоны: соматотропный гормон (СТГ), пролактин (ПРЛ), инсулин и лептин (А.М. Batista, 2013; D. Monniaux, 2012; С. С. Jr. Chase, 2011; D. Cavestany, 2009; P.C. Garnsworthy, 2008; L.M. Chagas, 2007; J.J. Robinson, 2006; P.M. Dawuda, 2002; G.L. Williams, 2002; D.G. Armstrong et al., 2003; J.G. Gong, 2002; M. Mihm, E.C.J. Bleach, 2003; M. Amstalden et al., 2002; В.А. Лебедев с соавтор., 2005). Эти гормоны оказывают регуляторное действие как непосредственно на уровне яичников, участвуя в обеспечении роста антральных фолликулов, так и на уровне системы гипоталамус-гипофиз, регулируя секрецию гонадотропных гормонов.

Так, в обзоре литературы, выполненном В.А. Лебедевым с соавторами (2005), показано, что соматотропный гормон (СТГ) оказывает регуляторное влияние на пролиферацию фолликулярных клеток и торможение внутрифолликулярных атретических процессов (J.G. Gong, 1991; И.Ю. Лебедева и др., 1996, 2004; R.L. DeLaSota et al., 1993) и тем самым стимулирует развитие преантральных фолликулов (R.A. Gushman et al., 2001), приводит к увеличению числа малых антральных фолликулов. Из этих данных делается заключение, что регуляторное действие СТГ осуществляется на стадии базального фолликулогенеза, на ФСГ-независимой фазе их формирования (M, Mihm et al., 2005) и это способствует увеличению числа антральных фолликулов, достигающих ФСГ-зависимой фазы созревания (стадии тонического фолликулогенеза).

Одновременно предполагается (C.C. Chase et al., 1998), что СТГ может участвовать в селекции доминантных фолликулов, повышать чувствительность клеточных структур фолликулов к действию гонадотропных гормонов (K.L. Hul et al., 2002). Более того, при обработке коров СТГ обнаружено повышение качества ооцитов (Z. Roth et al., 2002). В исследованиях И.Ю. Лебедевой (2010) показано, что соматотропный гормон оказывает тормозящее действие на деструктивные процессы в культивируемых клетках гранулезы из атретических фолликулов и повышает качество ядерного материала яйцеклеток.

Что же касается пролактина, поддерживающего высокий уровень продукции молока, то по материалам исследований данный гормон в физиологических концентрациях может быть включён в контроль гипофизом завершающих стадий оогенеза у коров, оказывая модулирующее влияние на ядерное созревание и сопутствующие ему цитоплазматические преобразования в ооците, а также на функциональное состояние окружающих ооцит клеток кумулиса. На участие пролактина в созревании ооцитов указывает также T.G. Baker, R.H.F. Hunter (1978). Показано (J.M. Nolin, 1980), что пролактин может локализовываться в фолликуле и непосредственно в ооците.

Вместе с тем, наблюдаемую у высокопродуктивных молочных коров после родов лактационную гиперпролактинемия в плане репродуктивной функции животных относят к "патологическому" состоянию (Anne Bachelot and Nadine Binart, 2007). По мнению данных авторов, гиперпролактинемия сопровождается ингибированием высвобождения из гипоталамуса гонадотропин-рилизинг-гормона, снижением уровня концентрации в крови гонадотропных гормонов и половых стероидов, что приводит к подавлению функции яичников и к ановуляции.

В экспериментальных работах J.L. Larsen et al. (1990) показано, что назначение животным ингибирующих доз пролактина подавляет в яичниках рост антральных фолликулов и фолликулогенез. Авторы полагают, что

влияние данного гормона на репродуктивную систему происходит преимущественно на гипоталамо-гипофизарном уровне.

Анализируя данные литературы об ингибирующем действии пролактина на функцию яичников, A.S. McNeiely et al (1980a) приходят к заключению, что данный гормон в повышенных концентрациях подавляет функциональную активность гонад не только через гипоталамо-гипофизарный уровень, но и непосредственно на уровне самих яичников. По их данным пролактин ингибирует секрецию андрогенов текой интерна фолликулов и эстрогенов их гранулёзой, которые являются ключевыми факторами развития фолликулов.

T. Saito, B.B. Saxena (1975) в своем исследовании продемонстрировали наличие в яичниках специфических рецепторов пролактина и также подтверждают его роль на местном органном уровне. J. Harris et al. (2004) считает, что свои биологические эффекты пролактин осуществляет путем связывания его с рецепторами суперсемейства цитокинов, реализующих регуляторные сигналы нейро-эндокринной системы на гонады и функциональные ответы на них яичников (В.Г. Зенкина и др., 2010). Они представлены множеством биологически активных веществ, синтезируемых соматическими и половыми клетками яичников (инсулиноподобный фактор роста, эндотелиальный фактор роста, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, фактор роста фибробластов и др), выполняющих функцию транмиттеров (медиаторов) межклеточных взаимодействий (L.J. Spicer, 2000; M. Pfaffl, 2001; E. Nilsson et al., 2001, 2004; D.G. Armstrong, 2003; F. Gaytan, 2003; J.H. Quennel, 2004; O.J. Ginther, E.L. Gastal, M.O. Gastal, 2004; J.H. Hernandez-Medrano, 2012), способными потенцировать или ослаблять эффекты других, в частности, гормональных сигналов.

На подробном рассмотрении эффектов биологического действия многочисленного семейства интраовариальных пара-аутокринных модуляторов на функцию яичников мы не останавливаемся, так как

материалы нашего диссертационного исследования эти вопросы не затрагивают.

Выше было отмечено, что в последние три недели беременности рост фолликулов в яичниках коров приостанавливается. Возобновление циклического роста антральных фолликулов у коров происходит уже на 8 – 10 день после отела (J. D. Savio et al., 1988; K. Stagg et al., 1995), в ответ на повышение концентрации ФСГ (S.W. Beam and W.R. Butler, 1997). Фолликул может овулировать с образованием желтого тела, трансформироваться в кисту яичника или подвергнуться атрезии (J.D. Savio et al., 1990; S. Kamimura et al., 1993; M. Sakaguchi et al., 2004; W.R. Butler 2000), а так же запустить новую овуляторную и/или ановуляторную волну роста (M.C. Wiltbank et al., 2002). Чаще всего первая овуляция бывает у самок крупного рогатого скота на 15 – 17 и 25 – 43,2 сутки после отела (F.A. Fonseca et al., 1983; T. Nakaо et al., 1992; C.R. Staples et al., 1990; W.G. Etherington et al., 1988; Opsomer et al., 2000; F. Moreira et al., 2001). По данным Н. Slama et al. (1996), часто первая овуляция протекает без видимого проявления охоты и полноценного цикла, и только второй цикл послеродового периода сопровождается доминантными фолликулами, овуляция происходит между 30 и 35 днем послеродового периода.

По сообщениям Т. Greve, Н. Lehn-Jensen, 1979; Г.Ф. Медведева, 1981; А.Г. Нежданова, 1983, 2008; М.И. Прокофьева, 1983; Н.И. Полянцева, 1988; G. Opsomer et al., 2000, F. Moreira et al., 2001 возобновление половой цикличности у коров после родов при нормальных условиях существования колеблется в пределах 30 – 54 дней. При этом, половую цикличность возобновляют от 23 % до 48 – 51 % коров в первый месяц после отела, остальные — в более поздние сроки (Г.Ф. Медведев, Д.С. Долина, 1994).

G. Opsomer, G. Lamming и др. (1998) отмечают, что у высокопродуктивных молочных коров наблюдается пролонгация лютеальной фазы первых после отела половых циклов. Циклическая активность яичников возобновляется в среднем через 50 – 90 дней после отела (L.V. Swanson,

1972; G. Opsomer, G. Lamming, 1998; С.А. Власов, 2000; В.А. Середин, 2004), и только у 54 – 68 % коров происходит возобновление нормальной половой цикличности (G. Opsomer, M. Cotyn, H. Deluyker, 1998; G. Lamming, A. Darwash 1998).

Первый половой цикл – часто не полноценный, с укороченной лютеиновой фазой, длительность которой менее 10 – 12 дней (М.А. Crowe, 2008). Фолликулярная фаза цикла клинически плохо выражена. Признаки течки и полового возбуждения либо выражены слабо, либо отсутствуют и поэтому по данным двукратного визуального наблюдения стадия возбуждения первого полового цикла часто остается не замеченной (Е.С. Седлецкая, 2013). По материалам G.E. Lamming, D.S. Vulman (1976), эффективность выявления признаков течки и полового возбуждения в первый проявленный после родов половой цикл составляет всего 7-19,5% (И.И. Соколовская, 1967, 1968; В.И. Горбунов, 1974; G.E.Lamming, D.S. Vulman, 1976), тогда как при проявлении второго и третьего по счету овуляторного цикла 62,5 и 84,2 % (G.E. Lamming, D.S. Vulman, 1976).

Таким образом, при сложившихся технологиях кормления и эксплуатации, особенно высокопродуктивных молочных коров, у большинства из них после родов отмечается задержка становления половой цикличности, связанная с нарушением фолликулогенеза и овуляторной функции гонад. Это ведёт к снижению потенциала плодовитости и молочной продуктивности животных, рентабельности всей отрасли молочного скотоводства. Актуальность данной проблемы и причины её определяющие освещаются в следующем разделе обзора литературы.

2.2. Дисфункция яичников у коров и факторы риска её развития

Дисфункция яичников (любое нарушение их функциональной деятельности), как свидетельствуют многочисленные данные литературы, имеет достаточно широкое распространение. Проявляется она, как правило, в форме гиподисфункции, и реже в форме кистозных изменений яичников. Нарушение их функциональной деятельности могут носить устойчивый или транзиторный характер (Г.П. Дюльгер, Е.С. Седлецкая, 2013).

В зависимости от силы и продолжительности действия этиологических факторов гиподисфункция яичников у коров может проявляться нарушением развития и созревания фолликулов, отсутствием овуляции, её задержкой, персистенцией фолликула с последующей его лютеинизацией или кистозной дегенерацией (А.Г. Нежданов, 1979; А.А. Буянов, 1984; Н.И. Полянцев, 1994). Это вытекает из того, что яичники весьма тонко реагируют на воздействие отрицательных факторов, как эндокринных (дисбаланс гормонов, контролирующих их деятельность, метаболические нарушения и др.), так и экзогенных (алиментарный, климатический, эмоциональный стресс). Функциональное состояние яичников в ряде случаев может служить индикатором клинко-физиологического статуса самки (Н.И. Полянцев, 2001).

Для гиподисфункции яичников, сопровождающейся их депрессией, характерно отсутствие в них зрелых фолликулов и жёлтых тел и состояние анэструса (А.Г. Нежданов, 1979; К.Д. Валушкин, 1980; Н.Е. Богданова, 2006; Г.П. Дюльгер, Е.С. Седлецкая, 2013, и др).

Частота проявления гиподисфункции половых желез у коров по завершению послеродового периода, по сообщениям многих авторов, может достигать от 19 – 23 % до 46 – 50 % (Г.А. Черемисинов, 1975, 1992; А.Г.

Нежданов, 1979, 1985; А.С. Лободин, 1982; В.Д. Слободской, 1984; А.А. Осетров, 1985; А.А. Буянов, 1986; В.К. Копытин, 1986; А. Чомаев с соавт., 2000; В.М. Шириев с соавт., 2000; Н.Е. Богданова, 2006; Е.А. Горпиченко, 2008; К.В. Племяшов, 2009; М.В. Ряпосова, 2011; Г.П. Дюльгер, Е.С. Седлецкая, 2012; E. Silvas, H. Moldovan, 1980; D. Aquer, 1981; S. MacDougall, 1994; Y. Opsomer et al., 1998; S. Zdunczyk et al., 2002; A. Gumen et al., 2003(2004) и др.).

Так, по данным Н.И. Полянцева, В.Д. Слободского (1984), в осеннее – зимний и ранний весенний период данная патология может регистрироваться у 23 – 26,7 % коров с высоким уровнем лактации.

Примечательны в этом плане данные, полученные Н.Е. Богдановой (2006) на коровах красно-пестрой породы с продуктивностью более 6 тыс. кг. молока. При трехлетнем наблюдении за 2983 коровами гипофункция яичников была зарегистрирована в среднем у 32,9 % животных с колебаниями по годам 29,0 – 41,5 %. Наибольший удельный вес среди них занимали коровы первой (36,1 %) и второй – третьей (21 – 19 %) лактаций.

По данным Е.Г. Горпиченко (2008), частота проявления гипофункции яичников у высокопродуктивных коров в среднем может достигать 44,5 %, у полновозрастных – до 36,5 % и у первотелок – до 70 %.

Динамические клинико-эхографические обследования 285 коров чёрно-пестрой породы и их яичников после родов, выполненные Е.С. Седleckой (2013), позволили выявить на 40 – 60 дни гипофункциональные состояния гонад у 35,4 % животных. При этом, как и другими авторами, наибольшие поражения были зарегистрированы у коров-первотёлок – 48,7 % при 26,5 % у полновозрастных животных. По данным автора, нарушение фолликулогенеза при гипофункции яичников, сопровождаемой анафродизией, носило частичный характер и проявлялось на этапе формирования и созревания доминантного фолликула. Из-за частичной блокады фолликулогенеза доминантные фолликулы, не достигнув преовуляторного состояния, подвергаются атрезии.

Высокая степень распространения гипофункции яичников у молочных коров показана в работах С.Г. Кондручиной (2007), К.В. Племяшова (2010), С.А. Семиволоса (2010), Р.Г. Кузьмича (2011), М.В. Ряпосовой (2011), Никитиной (2015), Е.С. Акчуриной (2017) и других исследователей.

О широком распространении послеродовой дисфункции яичников у молочных коров сообщают также и зарубежные исследователи. Так, в работах Y. Opsomer et al. (1998), S. Zdunczyk et al., (2002), A. Gumen et al. (2003, 2004) показано, что даже при оптимальных условиях кормления и содержания животных, хорошей их упитанности у 11 – 33 % коров депрессия циклической деятельности яичников после отела сохраняется до 50 – 70 и более дней. По данным А. Gumen et al. (2003, 2004), ановуляторный анэструс у коров-первотелок регистрируется чаще, чем у полновозрастных животных в 1,87 раза (28 % против 15 %). По сообщению S. McDougall (1994), при наблюдении за 1596 коровами восьми молочных ферм в течении 45 дней после отела ановуляторный анэструс был зарегистрирован у 32,7 % животных.

Большинство исследователей склонны считать, что причиной дисфункции яичников является неполноценное кормление, неблагоприятные условия их содержания и эксплуатации, сезонные и климатические факторы экстрагенитальные заболевания, оказывающие каждый в отдельности, а чаще в сочетании, негативное действие на функциональную деятельность гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа и генеративную функцию гонад (Е.И. Смирнова 1981; К.Д. Валюшкин, 1987; А.Е. Болгов, 2003; К.А. Лободин, 2003; В.В. Ельчанинов, 2004 С.А. Семиволос, 2011; Д.Е. Паладьева, 2016; M.G. Diskin, 2003; M. Amstalden, 2005). При анафразеии, вызванной гипофункцией яичников, наблюдается снижение концентрации прогестерона в крови до $0,28 \pm 0,02$ нг/мл ($0,88 \pm 0,06$ нмоль/л), что свидетельствует о низкой гормонопозитической функции стромальных структур яичников, в первую очередь, интерстициальных и текальных клеток (А.Г. Нежданов, 1988).

Все больше исследователей склоняются к мнению, что энергетический статус, в частности отрицательный энергетический баланс оказывает отрицательное влияние на воспроизводительную функцию высокопродуктивных коров (Ю.Н. Алехин, 2009; Е.С. Седлецкая, 2013; С.W. Beam, 1999; M.L. Day et al., 1986; С. Moran et al., 1989; J.E. Kinder et al., 1995; T.G. Dunn and C.C. Kaltenbach, 1980; M.W. Richards et al., 1986; G.E. Selk et al., 1988; S.W. Beam and W.R. Butler, 1997; L.D. Dunne et al., 1999; W.R Butler, 2000, 2003; K.D. Sinclair et al., 2002). Недостаток энергии в ранний послеотёльный период вызывает характерные метаболические и гормональные изменения, не влияющие на размер мелких и средних фолликулов, но угнетающие рост доминантных фолликулов и исход овуляции (W.R. Butler, 2005; M.G. Diskin, 2003). При этом у коров, которые за первый месяц лактации снижали упитанность менее чем на 0,5 балла, первая овуляция проходила до 28 дней после отёла. У коров, терявших от 0,5 до 1 балла упитанности, первая овуляция проходила лишь к 40-му дню, а у терявших более 1 балла упитанности – лишь к 45-му дню (W.R. Butler, 2003).

Отрицательный энергетический баланс приводит к мобилизации жировых депо и поступлению в кровь неэстерифицированных жирных кислот. Печень не справляется с возникающей высокой нагрузкой: глюконеогенез, окисление жирных кислот, производство инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) (W.R. Butler, 2005).

Чем выше концентрация неэстерифицированных жирных кислот и альфа-гидроксибутирата в крови сухостойных коров, а также чем выше содержание в печени триглицеридов, тем вероятнее нарушения процесса роста и овуляции фолликула (A.T. Reinhardt et al., 2011).

Несбалансированное или недостаточное питание коров в сухостойный и ранний послеотёльный периоды приводит к тому, что в крови снижается уровень глюкозы, инсулина и инсулиноподобного фактора роста. Кроме того снижается частота пульсов ЛГ. Одновременно увеличивается уровень β -оксибутирата, неэстерифицированных жирных кислот и триглицеридов (Т.

Rukkamsuk et al., 1999; J.F. Roche, 2006; F.T. Silvestre et al., 2011). При этом, лимитирующим фактором является уровень потребления сухого вещества (L.M. Chagas, 2007).

Избыточное содержание белка в рационе животных при одновременном недостатке обменной энергии может привести к снижению уровня эндогенного прогестерона, эстрадиола-17 β , что снижает продолжительность и степень проявления половой охоты (J.F. Roche, 2006; H.A. Seifi et al., 2010).

Анализ результативности осеменений в связи с сезонами года показывает, что в летний сезон показатели воспроизведения повсеместно бывают хуже, чем в иные периоды (Y.M. Al-Katanani, 1999). Причиной ухудшения результативности осеменений в летнее жаркое время считают нарушения фолликулогенеза и гонадального стероидогенеза. Гипертермия нарушает механизмы созревания доминантных фолликулов и овуляции, вызывает снижение секреции прогестерона в результате нарушений функции жёлтого тела. При этом уровень оплодотворения бывает обычно высоким, но эмбриональное развитие нарушается, что приводит к ранней или поздней эмбриональной смертности (D. Wolfenson et al., 2000; De Rensis and Scaramuzzi, 2003). Основной причиной выше приведенного факта является снижение качества фолликулогенеза в результате недостатка энергии в послеотельный период (W.R. Butler, 2003; M. Yusuf et al., 2010), что в свою очередь приводит к снижению выработки инсулиноподобного фактора роста, регулирующего в том числе фолликулогенез (S. Llewellyn et al., 2008).

Негативное действие гипертермии может продолжаться и после окончания жаркого сезона, поскольку процесс развития фолликулов от малых антральных до зрелых доминантных занимает значительный срок – от 40 до 50 дней (Z. Roth et al., 2001).

Негативное влияние гипертермии на воспроизведение молочных коров проявляется и в странах умеренного климата. Доказано, что критический

уровень температуры, после которого появляются признаки гипертермии, составляет всего 25 – 27 C° (P.J. Hansen, 2009).

На сроки возобновления овариальной активности существенное влияние оказывает состояние соматического и репродуктивного здоровья животного (Е.С. Седлецкая, 2013). Установлено, что у тех животных, у которых роды и послеродовой период протекали без осложнений, овуляция наступает раньше (F.A. Fonseca et al., 1983; G. Opsomer et al. 2000).

На задержку овуляции оказывает влияние высокая лактационная доминанта (Нежданов А.Г., 1976; Полянцев Н.И., 1978; В.Н. Масалов, 2007; Е.И. Сакса, 2007; В.П. Кононов, В.Я. Черных, 2009; Н.И. Сударев, 2012; N. Bello et al., 2012). Пролактин, действуя на клетки гранулезы, подавляет стероидогенез яичников и овуляцию доминантного фолликула, при этом не влияют на секрецию прогестерона (С. Wang, 1980; С. Wang, 1982; Y. Yoshimura 1990, 1992; С.Н. Tsai-Morris , 1983). А.А. Шубин с соавтор 1994 считают, что усиленная секреция лактогенных гормонов в период раздоя тормозит образование фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, секрецию эстрогенов и овуляцию фолликулов.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что послеродовая гипофункция яичников у молочных коров в высокопродуктивных стадах имеет достаточно широкое распространение и наносит большой экономический ущерб сельскохозяйственному производству. Данная патология имеет многофакторный характер. При этом большинство исследователей полагают, что причина послеродовой депрессии функциональной деятельности яичников у коров в основном связана с проявлением отрицательного энергетического дисбаланса, обусловленного с неспособностью животных употреблять, усваивать и в полном объеме компенсировать энергозатраты на молокообразование, а также с высокой лактационной доминантой, сопровождаемой повышенной секрецией гормонов лактогенного комплекса (С.В. Шабунин, А.Г. Нежданов, 2011). Оба этих фактора подавляют синтез и частоту пульсации гонадотропного

лютеинизирующего гормона, ответственного за созревание и овуляцию, а также синтез половых гормонов, ответственных за рост и дифференциацию антральных доминантных фолликулов.

Исходя из патогенетических механизмов развития гипofункции половых желёз у коров, в практике ветеринарии и животноводства для коррекции их функциональной деятельности широкое распространение получило применение экзогенных препаратов гонадолиберина, гонадотропинов половых стероидов и других биологически активных средств. Производственная эффективность их использования освещается в следующем разделе обзора литературы.

2.3. Гормональные методы коррекции функциональной деятельности яичников у коров при их гипofункции

Начало разработки гормональных методов стимуляции половой функции у животных связано с исследованиями Н. Cole и G. Hart (1930), показавших что высокой гонадотропной активностью обладает сыворотка крови жеребых кобыл, и исследованиями Б.М. Завадовского, доказавшего, что препарат сыворотки жеребых кобыл (СЖК) содержит в своем составе фолликулостимулирующий и лютеинизирующие факторы, обладает хорошим гонадотропным действием и обеспечивает в яичниках полноценное развитие фолликулов. Дальнейшее развитие идей Б.М. Завадовского (М.М. Завадовский, 1963; П.И. Шаталов, 1948-1971; Г.А. Черемисинов, 1965-1992; Ю.Д. Клинский, 1971-1987; М.И. Прокофьев, 1973-1983; А.Г. Нежданов, 1974-2007; А.А. Буянов, 1984; П. Константинов, В. Родославов, 1978; В.З. Желев и А.П. Джуров, 1971-1975, и многие другие) позволило дать всестороннюю оценку биологическому действию препаратов СЖК на генеративную и гормональную функцию яичников, других эндокринных органов, разработать показания, дозы и схемы их применения, получить

высокоочищенные препараты. К настоящему времени на вооружении ветеринарной практики из числа этих препаратов находятся Фоллимаг (Россия) и Фоллигон (Нидерланды), Сергон (Чехия). В дополнение к ним получены и используются гонадотропные препараты непосредственно гипофизарного происхождения: ФСГ-супер, фоллитропин, фолликотропин и другие.

Однако анализ обширной научной информации и производственных данных свидетельствует о неоднозначной ответной реакции половых желёз на вводимые гонадотропные препараты, в связи с чем не всегда отмечается достижение ожидаемого клинического эффекта.

Так, по сообщению Э.П. Косаревой (1971), И.И. Яновского. А.Н. Тургенко (1973), применение препарата СЖК позволило восстановить половую цикличность у коров в 99,3 – 88,9 % случаев с оплодотворением при их осеменении 93,4 – 100 % животных. В исследованиях Г.А. Черемисинова, А.Г. Нежданова (1973) применение коровам очищенного гонадотропного препарата гравогормон при гипофункции яичников, сопровождающейся анафродизией, обеспечило оплодотворение в течение двух месяцев 70 – 75 % коров при 10 – 15 % в отрицательном контроле.

В своих исследованиях А.Г. Нежданов (1987) также показал, что использование естественных факторов восстановления половой функции у животных (улучшение кормления, организация моциона, предоставления общения с быком-пробником), на чем так настойчиво утверждают и противопоставляют гормональному методу В.С. Шипилов (1976), В.С. Шипилов А.М. Семиволос (1983), В.С. Шипилов, В.А. Чирков, (1987) и др., позволило в течение трех месяцев восстановить половую цикличность у 98,5 % коров при оплодотворяемости только 50 % животных. Однократная инъекция на этом фоне очищенного гонадотропина СЖК способствовала оплодотворению 77,9 % животных и сократило продолжительность бесплодия у каждого животного на 29,4 дня.

Оригинальные данные получены и в исследованиях А.С. Лободина (1982). При введение коровам с гипофункцией яичников гравогормона или сывороточного гонадотропина оплодотворяемость коров за два месяца наблюдений повысилась на 16,5 % в сравнении с контролем и составила 76,2 %. При назначении препаратов на фоне общения коров с быками – пробниками оплодотворилось за это время 90,9 % животных. В группе животных, общавшихся с быком-пробником, но не получавших инъекций гонадотропинов, оплодотворяемость за период опыта составила только 50 %. По данным Н.А. Соловьева (1988), применение ГСЖК при гипофункции яичников обеспечивает восстановление полового цикла у 95,9 % животных при оплодотворении 93,9 % коров.

Положительные результаты при использовании гонадотропных препаратов при гипофункции яичников у коров получены в исследованиях многих ученых (П. Константинов, В. Родославов, 1978; В.А. Зудилин, В.В. Амелина, 1982; И.Я. Чистяков, 1982; Г.М. Господинов, 1983; А.А. Буянов, 1987; А.А. Осетров, 1985, и др.).

Однако в научной литературе имеются и другие мнения по целесообразности использования гонадотропных препаратов для восстановления овуляторной функции яичников у коров при их гипофункции. Так, В.С. Шипилов, А.М. Семиволос (1983), А.М. Семиволос (1985) утверждают, что при применении гонадотропных препаратов достигается невысокий терапевтический эффект (31,8-60,0 %) и наблюдаются патологические изменения в яичниках даже при использовании их в оптимальных дозах. Кстати, А.М. Семиволос не отошёл от данного стереотипа и до сего времени (2017).

О невысоком терапевтическом эффекте от применения СЖК при гипофункции яичников коров информируют также Н.И. Полянцев и В.Д. Слободской (1984).

Вместе с тем авторы большинства работ по использованию гонадотропных препаратов для восстановления плодовитости животных при

гипофункции яичников (Г.А. Черемисинов, 1975, 1992; E. Grunert, 1977; R. Zemjanis, 1978; J.H. Britt, 1979; А.С Лободин, 1982; Ю.Д. Клинский, 1981; М.И. Прокофьев, 1983; А.Г. Нежданов, 1987, 2003; А.А. Буянов, 1984; Н.Е. Богданова, 2006; К.А. Лободин, 1910; Е.С. Седлецкая, и др.) приходят к общему мнению, что применение гонадотропных препаратов должно быть строго направленным с учетом общего физиологического состояния организма животных и функционального состояния половых желез, и рассматривают как необходимое технологическое мероприятие в системе интенсивного воспроизводства крупного рогатого скота, не отрицая значимости использования естественных факторов регуляции функции воспроизведения животных.

В исследованиях Г.А. Черемисинова (1975), А.А. Буянова, (1986) и других было четко показано, что экзогенные гормональные препараты следует применять животным с функциональными расстройствами яичников с таким расчетом, чтобы не нарушать биологических закономерностей регуляций фолликулогенеза, а способствовать сохранению и восстановлению их, модулируя при этом кинетику естественного ритма целостной системы гипоталамус – гипофиз – гонады.

Особенно это касается животных с высоким уровнем молочной продуктивности, постоянно находящимися в состоянии алиментарного и лактационного стресса. А.Г. Нежданов с соавторами (2003), изучая сравнительную эффективность терапии коров с гипофункцией яичников проявляющуюся анафразией с использованием отечественного гонадотропного препарата фоллимаг и импортного фоллигон при средней дозе на животное 1000 ИЕ констатировали проявление полового цикла с овуляцией только 43,8-60 % обработанных коров, а при дозе 1500 ИЕ – у 87,1 %. При этом у 3,7 – 20 % положительно отреагировавших животных на экзогенную гонадотропную стимуляцию отметили полиовуляцию. То есть, использование отработанных оптимальных доз гонадотропных препаратов для восстановления овуляторных функций яичников у высокопродуктивных

пород не обеспечило высокой терапевтической эффективности, а увеличение дозировки препаратов вызывает нежелательные для коров эффект множественной овуляции.

В исследованиях Е.С. Седлецкой (2013), выполненных на высокопродуктивных коровах черно-пестрой породы, с использованием методов клинико-эхографического контроля за функциональным состоянием яичников установлено, что однократная инъекция фоллигона в дозе 750 и 1000 ИЕ индуцировала овуляцию в течение трех недель соответственно у 75 % и 90 % животных. Спонтанное восстановление половых циклов было отмечено только у 45,6% коров. При этом после введения гонадотропина в дозе 1000 ИЕ у 30% животных зарегистрирована полиовуляция. По показателям частоты наступления беременности и индексу оплодотворения лучший результат получен при использовании фоллигона в дозе 750 ИЕ (50% и $1,40 \pm 0,22$). При дозе 1000 ИЕ эти показатели составили 40% и $1,5 \pm 0,25$. В группе контроля оплодотворилось только 27,3% коров при индексе оплодотворения $1,67 \pm 0,54$.

Показательны в этом направлении так же исследования Н.Е. Богдановой (2006). Установлено, что степень выраженности и направленности гормонопозитивной и генеративной реакции яичников коров на экзогенные гонадотропины определяются временем их инъекции по отношению к естественным волнам роста и атрезии фолликулов. Введение фоллимага на волне их роста обеспечено повышение концентрации в крови прогестестерона в 21,6 раза и эстрадиола-17 β в 1,38 раза, а на фоне атрезии – соответственно в 2,1 раза и на 9,1 %. В первом случае появление половой цикличности в течение трех недель было зарегистрировано у 75,3 % животных, а во втором – только у 43,8 %. Автор приходит к заключению, что восстановление овуляторной функции яичников у высокопродуктивных коров следует осуществлять инъекцией экзогенных гонадотропных препаратов в периоды, непосредственно предшествующие или совпадающие с волной инкретии эндогенных гонадотропинов спонтанного роста

фолликулов в яичниках. Одновременно автором расписаны и предлагаются конкретные оптимальные дни их введения по отношению к дате отела.

По данным Н.Е. Богдановой (2006), реакция яичников на вводимый препарат ГСЖК проявляется активизацией деятельности соединительно-тканых структур и увеличением концентрации в крови прогестерона в среднем в 5,85 раза, эстрадиола – 17β в 1,29 раза и изменениям межгормональных соотношений с 2,44 до 11,56. Назначение коровам с гипофункцией яичников гипофизарного гонадотропного препарата ФСГ-супер проявляется в первую очередь увеличением концентрации в крови эстрадиола – 17β и в меньшей степени восстановлением гормонопозитивной и пластической функций соединительнотканых структур. В этих случаях активация функциональной деятельности гонад не всегда сопровождается овуляцией. И хотя парентеральное введение коровам с гипофункцией яичников данного препарата индуцировало половую цикличность у 91,7 % животных, общая их оплодотворяемость за время опыта составила 72,7 %, что оказалось ниже животных из группы с применением плацентарного гонадотропина фоллигона на 18,7 % и даже группы отрицательного контроля на 8,7 %.

Неоднозначная, а порой и недостаточная реакция яичников у высокопродуктивных коров на воздействие экзогенных гонадотропных гормонов в каких-то определённых случаях, требует проведения более глубоких исследований по выяснению причин такого явления, а также по совершенствованию существующих методов гормонального контроля за фолликулогенезом и овуляторной функцией яичников.

В работах зарубежных исследователей (Danielle Scheetz et al., 2012; J.J. Ireland et al., 2007, 2011) показано, что реакция клеток гранулёзы антральных фолликулов крупного рогатого скота на действие гонадотропных гормонов, в частности ФСГ, во многом зависит от количества этих фолликулов в яичниках. При уменьшенном количестве антральных фолликулов в яичниках

коров (менее 15), они менее чувствительны к действию как эндогенных, так экзогенных гонадотропинов. Исследователи полагают и в эксперименте подтверждают, что сниженная овариальная функция, слабая восприимчивость к стимуляции гонадотропинами и пониженная фертильность крупного рогатого скота с низким количеством в яичниках антральных фолликулов связана со сниженной по своей природе способностью клеток гранулёзы реагировать на ФСГ стимуляцию выработкой достаточных количеств эстрадиола. Объяснение этому авторы находят в сниженном числе рецепторов гранулёзы к гонадотропинам. У таких животных отмечается постоянно повышенная секреция и концентрация ФСГ, десенсибилизирующая рецепторный аппарат не только в клетках гранулёзы, но и тека-лютеиновых клеток (А. Amsterdam et al., 2009). Повышение в организме животных концентрации гонадотропных гормонов, особенно при увеличении доз препаратов, приводит к разрушению гонадотропной каскадной системы в гранулёзе, в теке и тека-лютеиновых клетках, что в ответ может проявляться угнетением овариальной функции.

Следовательно, даже оригинальный подход к назначению экзогенных гонадотропных препаратов Н.Е. Богдановой (2006) с учётом наличия фолликулярных волн, у коров с изначально низким количеством в яичниках антральных фолликулов может оказаться недостаточно эффективным.

Поиски по повышению эффективности гормональной индукции овуляторной функции яичников у коров продолжаются. Так, испанские ученые предложили сочетать назначение сывороточных гонадотропинов с эстрогенами, предложив для ветеринарной практики препарат гонадестрин, содержащий в 1 дозе препарата 1000 ИЕ гонадотропина сыворотки жеребых кобыл и 15 мг 17β -эстрадиола.

А.М. Чомаев, М.В. Вареников (2003) предлагают при гипофункции яичников сочетать назначение ГСЖК с инъекциями препаратов прогестерона и простагландина $F_{2\alpha}$. По их данным, восстановление половой цикличности

наступает у 93,3 % обработанных животных при оплодотворении в течение 99 дней 66,7 %.

Пятрашюнас А.А. (1989), при сочетании гонадотропина с гонадолиберинном (диригестраном) при гипофункции яичников у коров добился повышения их оплодотворяемости в сравнении с применением одного гонадотропина на 13 %.

По данным А.В. Шамарова (1992), трёхкратные инъекции прогестерона по 50 мг и последующая инъекция ГСЖК при гипофункции яичников позволила восстановить плодовитость 100 % обработанных коров.

В отечественной практике выполнена достаточно обширная серия научных работ по восстановлению плодовитости коров с гипофункцией яичников путем многократных (от 3 до 10-и) парентеральных инъекции тканевых биостимуляторов (А.В. Никулин, 2005; Л.В. Кобозева, 2007; Е.О. Лопина, 2007; Е.А. Горпиченко, 2008; М.А. Никитина, 2015). Терапевтическая эффективность неспецифической терапии по данным цитируемых авторов составляет от 60,0 % до 96,0 %. Последние высокие цифры естественно вызывают определенное сомнение.

В настоящее время в высокопродуктивных молочных стадах для сокращения депрессивного состояния яичников у коров после отёла и синхронизации половой цикличности почти повсеместно используются гормональные программы Presynch-Ovsynch с назначением гонадолиберинов и простагландинов. Однако, оплодотворяемость коров в синхронизированный цикл не превышает 29 – 33 %. Особенно это касается животных с полной депрессией функции яичников и ановуляцией при включении их в протокол гормональной обработки (А.С. Denicol, G.Jr. Lopes, 2012). При выполнении данных гормональных программ на фоне предварительно выполненных инъекций бычьего соматотропного гормона (что широко используется в молочных стадах США для увеличения молочной продуктивности коров) фертильность животных повышалась на 14 – 20 %.

Исходя из этих практических данных и роли соматотропного гормона в регуляции овариальной функции на стадии антрального фолликулогенеза (см. раздел 2.1), с уверенностью может полагать, что соматотропный гормон, обладая синергизмом действия с гонадотропинами, способствует повышению ответной реакции яичников на действие гонадотропных гормонов.

В этом плане серьёзного внимания заслуживает препарат Сат-Сом (производство Россия) – ингибитор продукции эндогенного соматостатина, повышающий концентрацию в организме животных эндогенного СТГ. Этот препарат достаточно широко апробирован с положительным эффектом на крупном рогатом скоте, свиньях, петухах для повышения молочной продуктивности коров (В. Артюк, С. Юдин, 2006), мясной продуктивности свиней (В.А. Быков, 2006), качественных показателей спермопродукции самцами производителями (А.В. Филатов с соавтор., 2012; В.С. Юдин с соавтор., 2012, 2013). В опытах И.Г. Конопельцева и др. (2011) также показано, что двукратная инъекция половозрелым телкам препарата Сат-Сом обеспечила проявление половой цикличности у 90% животных при 60% среди интактных животных.

В итоге, на основании анализа данных литературы можно заключить, что накопленные данные об эффективности применения гормональных и других биологически активных препаратов при гипофункции яичников у крупного рогатого скота неоднозначны, а порой и противоречивы. В то же время накопленные новые знания о фолликулогенезе и механизмах гормональной регуляции функции яичников открывают новые перспективные подходы к повышению эффективности методов гормональной индукции овуляторной функции гонад при их депрессии и восстановлению воспроизводительной способности животных. Поэтому дальнейшее совершенствование и изыскание более оптимальных путей гормональной терапии коров при овариальных дисфункциях остается достаточно актуальной задачей ветеринарной акушерской науки и практики.

Решению этих вопросов и посвящено настоящее диссертационное исследование.

3. Материалы и методы исследований

Научные исследования выполнены в 2013-2016 гг в лаборатории болезней органов воспроизводства и молочной железы и физико-химических исследований научно-исследовательского центра ГНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии в соответствии с планом научно-исследовательских работ по государственному заданию 0610-2014-0007 "Разработать методологические основы прогнозирования, ранней диагностики и профилактики послеродовых заболеваний у высокопродуктивного молочного скота", № госрегистрации 115021270055.

Объектом исследований служили коровы симментальской, красно-пестрой и черно-пестрой голштинской пород в возрасте 3 – 8 лет, массой тела 450 – 600 кг со среднегодовой молочной продуктивностью 5100 – 7100кг, принадлежащих ОАО племзавод «Луч», ООО «Россошанская Нива» и ООО «Агрофирма Калитва» Россошанского района Воронежской области. Кормление животных осуществлялось по типовым рационам.

Рацион ООО племзавод «Луч», где выполнены основные экспериментальные исследования, при среднесуточном удое 22 – 24 кг и массе тела животных 550 – 600 кг включал сено эспарцета (2 кг), солому ячменную (2 кг), силос кукурузный (20 кг), сенаж эспарцетовый (10 кг), жмых подсолнечный (2 кг), комбикорм (6 кг), трикальций фосфат (150 г). Суточное потребление корма в перерасчёте на сухое вещество составляло 18,7 кг. В кг сухого вещества содержалось обменной энергии 10,6 мДж, сырого протеина 150 г, сырой клетчатки 188 г, сахара + крахмала 187 г, кальция 8 г и фосфора 3,5 г

Клиническое состояние животных оценивали общепринятыми методами, состояние половых органов – трансректальной пальпацией и

ультразвуковым сканированием прибором Easi-Scan-3 ("BCF Technologi", Великобритания). Макроскопическая визуальная оценка яичников была проведена также после убоя 6 коров (4 циркулирующие и 2 с гипофункцией гонад). Оценка типологических особенностей поведения животных осуществлялось по методике В.И. Великжанина (2000). Учет сроков проявления половой цикличности, осеменения и оплодотворяемости осуществляли путем визуального наблюдения, на основании данных зоотехнического, и ветеринарного учета и акушерско-гинекологического обследования животных.

Оценка гормонального и биохимического статуса и его изменений под влиянием биологически активных препаратов осуществлялась путем лабораторного анализа венозной крови на содержание белков, иммуноглобулинов, глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, общих липидов, каротина, витаминов А, Е, С, кальция, фосфора, магния, меди, цинка, малонового диальдегида (МДА), метаболитов оксида азота (NO^*), среднемолекулярных пептидов (СМП), половых стероидов (прогестерона, тестостерона и эстрадиола-17 β), кортикостероидных и тиреоидных гормонов (кортизола и трийодтиронина – T_3), а также на показатели бактерицидной (БАСК), лизоцимной (ЛАСК) и антиокислительной (АОА) активности сыворотки крови.

Концентрацию гормонов определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем (ЗАО "НВО-иммунотех", Россия) и анализатора иммуноферментных реакций Униплан АИФР-1 (ЗАО «Пикон», Россия) в соответствии с инструкциями производителей. Для оценки биохимических показателей крови использовали унифицированные методы исследований показателей обмена веществ (М.И. Рецкий и др. Методические рекомендации по диагностике, терапии и профилактике обмена веществ у продуктивных животных. Воронеж, 2005) с использованием биохимического анализатора Hitachi-902 ("Roche Diagnostics GmbH", Германия–Япония) и спектрофотометра UV 1700 ("Shimadzu u Corp",

Япония). Содержание в крови цинка, меди, магния, кальция определяли на атомном адсорбционном спектрометре Perkin Elmer – 703 ("PerkinElmer", США), бактерицидную и лизоцимную активность сыворотки крови – в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке иммунного статуса животных» (А.Г.Шахов и др., Воронеж, 2005).

Выявление степени проявления гипофункции яичников у коров проведено методом трансректального их исследования через 60 – 70 дней после отёла с учетом отсутствия проявления половой цикличности. Всего учету было подвергнуто 807 коров, в том числе 200 коров симментальской породы, 385 – красно-пестрой породы и 222 – черно-пестрой голштинской породы. В качестве факторов риска послеродовой депрессии функции яичников учитывали уровень молочной продуктивности за предшествующую лактацию, возраст животных, продолжительность межотельного периода, переболевание послеродовыми воспалительными заболеваниями, тип поведенческих реакций.

Для оценки гормонального и метаболического статуса коров при спонтанном восстановлении и при депрессии овуляторной функции яичников в опыт было включено 24 коровы через 60-70 дней после отела (12–первотёлки и 12–полновозрастные), из которых 8 с проявлением полноценного полового цикла и наличием в одном из яичников функционально активного желтого тела, и 16 коров – с гипофункцией яичников и не проявлявших половой цикличности. От всех коров была получена венозная кровь, которая была подвергнута лабораторному анализу по выше указанным показателям.

Для совершенствования и разработки рациональных методов восстановления половой цикличности и воспроизводительной способности коров с гипофункцией яичников проведено две серии опытов.

В первой серии в опыт было включено 80 лактирующих коров, которые были распределены на четыре группы. Коровы первой группы (n=21) – лечению не подвергались и служили отрицательным контролем, второй

(n=20) – парэнтрально вводили однократно гонадотропный препарат фоллигон в дозе 1000 ИЕ (контроль положительный), третьей (n=21) – в 1, 3 и 5 дни лечения инъекцировали препарат иммунокорректирующего действия Аминоселетон, полученный из селезёнки свиней методом криофракционирования (ВНИВИПФиТ, Россия) в нарастающих дозах: 30, 40 и 50 мл, а на 7 день – Фоллигон в дозе 1000 ИЕ, четвертой группы (n=22) в 1 и 3 дни лечения внутримышечно вводили по 2 мл 2%-ного масляного синестрола и по 4 мл 2,5%-ного масляного раствора прогестерона, на 5 день лечения третий раз инъекцировали прогестерон, а на 7 день – фоллигон в дозе 1000 ИЕ. Перед постановкой опыта и через 20 дней после окончания лечения от коров четвертой группы (n=5) была получена венозная кровь и подвергнута лабораторному анализу. Наблюдение за животными осуществлялось в течение трех месяцев.

Во второй серии опытов ставилась задача провести оценку биологического действия нового негормонального препарата Сат-Сом на организм животных и функцию яичников и предложить рациональные пути его использования для восстановления плодовитости коров при гипофункции гонад.

Препарат Сат-Сом (разработан ООО "Научно-производственная компания"Современные биотехнологии", г. Москва) в качестве действующего вещества содержит субстанцию Сат-Сом – пептид, состоящий из ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазы и антигенной детерминанты соматостатина – 14. Механизм действия препарата основан на выработке в организме животных после его парентерального введения специфических антисоматостатиновых антител, что вызывает снижение в крови концентрации соматостатина. В результате этого в организме животного увеличивается содержание эндогенного соматотропного гормона (СТГ), биологическое анаболическое действие которого направленно на интенсификацию обменных процессов и, как свидетельствуют данные литературы, на функциональную активность

половых желёз (Инструкция по применению препарата Сат-Сом (соматостатин-содержащий белок) для регуляции метаболических процессов у сельскохозяйственных животных, номер регистрационного удостоверения 77-3-29.13-1711, № ПВРЗ-0.3/01211).

Клинико-экспериментальные исследования выполнены в двух повторностях. В первом опыте на 42 коровах оценена клиническая эффективность препарата. Животных в опыт включали через 60 – 70 дней после отёла. Животным одной группы (n=11) препараты не назначали (контроль отрицательный), второй (n=15) инъецировали гонадотропный препарат фоллигон в дозе 1000 ИЕ (положительный контроль), в третьей (n=7) подкожно дважды с интервалом 14 дней вводили препарат Сат-Сом в форме масляной суспензии в дозе 5 мг белка на 100 кг массы тела, четвёртой (n=9) инъецировали данный препарат в той же дозе однократно, а через 14 дней дополнительно назначали инъекцию фоллигона в дозе 1000 ИЕ. Наблюдение за животными осуществлялось в течение шести месяцев. Учитывали проявление стадии возбуждения полового цикла, осеменение и оплодотворяемость, коэффициент оплодотворения, продолжительность бесплодия.

В повторный опыт было включено 60 коров с гипофункцией в те же сроки после отёла. Использовали для лечения те же средства и методы. Только при комбинации Сат-Сомы и гонадотропного препарата фоллигон его дозы были снижены до 750 ИЕ. Наблюдение за всеми животными проводили в течение трёх месяцев. Кроме клинико-гинекологической оценки состояния половых органов была проведена так же оценка гормонально-метаболических изменений в организме животных под действием препаратов Сат-Сом и Фоллигона. Для этого была получена кровь от 20 коров (по 5 коров из каждой группы) до постановки опыта, и через 12-14 дней после повторной инъекции препаратов.

Во всех экспериментальных и клинических исследованиях в опыт включали коров с упитанностью около 3 баллов, не имевших явных

признаков нарушения обменов веществ, болезней молочной железы, матки и конечностей.

Статистическая обработка цифрового материала проведена общепринятыми методами с использованием компьютерных программ "Statistica 5.0", "Microsoft Excel".

Расчёт экономической эффективности предложенных схем лечения коров с функциональными расстройствами яичников проведен по "Методике определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий" (М., 1997).

В проведении исследований автору диссертации была оказана помощь со стороны В.Н. Скорикова, В.И. Михалева, Н.Е. Папина, Г.Г. Чусовой, которым автор выражает искреннюю благодарность.

4. Результаты собственных исследований

4.1. Клинико-макроскопическая характеристика яичников коров при проявлении половой цикличности и анафродизии

В морфологическом отношении в яичниках коров при их гипофункции, проявляющейся анафродизией, сохраняющийся в них фолликулогенез, блокируется на стадии формирования третичных доминантных фолликулов. Растущие вторичные и третичные фолликулы, не достигнув стадии преовуляторного развития, подвергаются атрезии (Г.А. Черемисинов, 1975, 1992; А.С. Лободин, 1982; С.П. Еремин, 2004; Г.П. Дюльгер, 2013, и др.). Поэтому при трансректальной пальпации или их экстирпации яичники выявляются в уменьшенном размере из-за отсутствия в них крупных фолликулов и желтых тел. Их поверхность, как правило, гладкая или мелкобугристая из-за присутствия фолликулов мелкого или среднего размеров.

В наших исследованиях при макроскопической оценке яичников циклирующих и нециклирующих по причине гипофункции гонад животных установлено следующее.

У циклирующих коров в фолликулярную фазу полового цикла размер яичников по длине колеблется от 3 до 4 см и по ширине от 2,5 до 2,7 см. Над поверхностью каждого яичника выступают одиночные крупные флюктуирующие фолликулы (рис. 1), их диаметр составляет 13-17 мм. Одновременно в одном из яичников может выявляться плотное желтое тело или желтое тело предыдущего ареактивного цикла в состоянии инволюции, достигая на разрезе 15 мм. На поверхности разреза кроме крупных фолликулов в каждом яичнике просматривается наличие 4-5 фолликулов в диаметре 2-5 мм.

Проявление полноценного полового цикла и переход функционального состояния яичников в лютеальную фазу характеризуется формированием циклического желтого тела, хорошо выступающего над поверхностью яичника (рис. 2). Одновременно в нем выявляются крупные неовулировавшие фолликулы, которые в последующем



а



б

Рис. 1. Макроскопическая характеристика яичников коровы в фолликулярную фазу полового цикла: а – общий вид, б – вид на разрезе.



а



б

Рис. 2. Макроскопическая характеристика яичников коровы в лютеальную фазу полового цикла: а – общий вид, б – вид на разрезе

должны подвергнуться атрезии. Размер яичников колеблется от 3 x 3 см до 4 x 3,5 см. При этом желтое тело достигает диаметра 20 мм и занимает почти половину объема яичника, а неовулировавшие фолликулы в диаметре 10 – 15 мм – больше его трети. В толще другого яичника также пальпируется и просматривается крупный фолликул размером 15 мм в виде тугой флюктуации. Кроме того, на поверхности его разреза просматривается три фолликула размером 3-5 мм и четыре мелких атретических тела.

При повторном проявлении полового цикла в лютеальную его фазу яичники коров сохраняли те же размеры и имели практически ту же морфологическую структуру (рис. 3). В правом яичнике присутствует хорошо развитое грибовидной формы желтое тело размером 25 x 15 мм и неовулировавший фолликул диаметром 15 мм в состоянии атрезии. В левом яичнике, наряду с наличием фолликулов размером 6 – 7 мм, выявляется желтое тело предшествовавшего полового цикла плотной консистенции, размером 10 мм, в состоянии инволюции.

При нарушении овуляторной функции яичников их морфологическое состояние характеризовалось уменьшением размеров до 2,2 – 3,5 x 2,0 – 2,2 см, приобретением плотной консистенции, гладкой поверхности (рис. 4) или сохранением размеров (3 – 4 x 2,5 см), приобретением тестоватой консистенции и мелкобугристости из-за присутствия в корковом веществе мелких фолликулов (рис. 5). На поверхности разреза каждого яичника выявляется от 4 до 8 вторичных фолликулов диаметром от 2 – 3 мм до 4 – 6 мм. Блокада дальнейшего роста и развития фолликулов сопровождается ациклической.

Эхограммы яичников коров при разном их функциональном состоянии представлены на рис. 6.



а



б

Рис. 3 Яичники коровы при повторном проявлении полового цикла, лютеальная фаза: а – общий вид, б – вид на разрезе



а



б

Рис. 4 Макроскопическая характеристика яичников коровы при их гипофункции и глубокой депрессии фолликулогенеза: а – общий вид, б – вид на разрезе



а



б

Рис. 5. Макроскопическая характеристика яичников коровы при их гипофункции с сохранением роста вторичных фолликулов и при блокаде их развития: а – общий вид, б – вид на разрезе

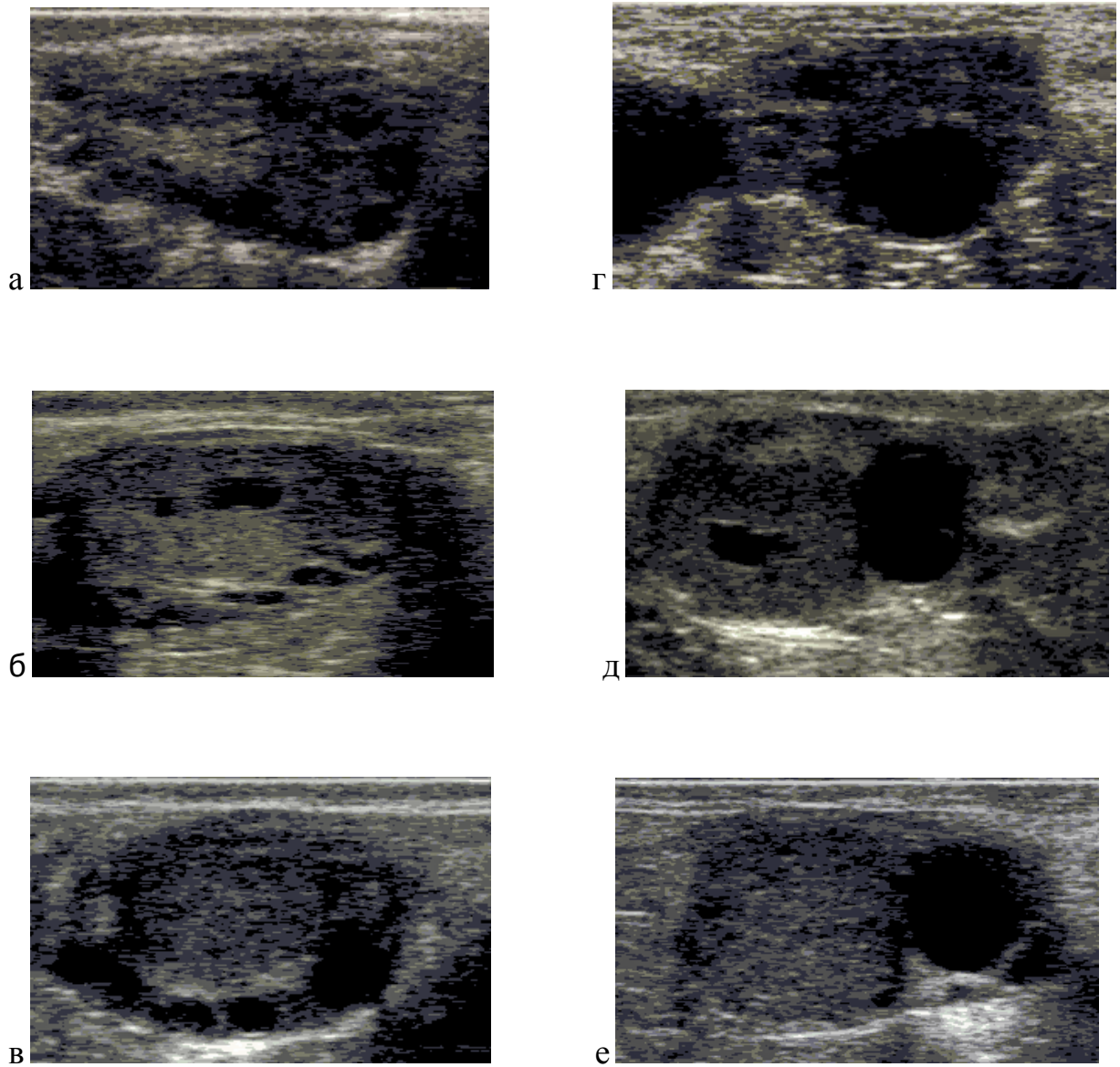


Рис. 6 Эхограммы яичников коров при их гипофункциональном состоянии (а, б, в) и при восстановлении овуляторной функции (г – наличие третичного фолликула, д – наличие формирующегося жёлтого тела и неовулировавшего фолликула, е – наличие сформировавшегося жёлтого тела и неовулировавшего фолликула)

4.2 Распространение и факторы риска проявления гипофункции яичников у молочных коров

Результаты клинико-гинекологического обследования коров разных пород показали, что проявление гипофункции яичников зарегистрировано в среднем у 28,9 % животных. При этом частота проявления данной патологии находится в определенной корреляции с породной принадлежностью и возрастом животных. Так, среди коров симментальской породы она зарегистрирована у 19,5 %, среди коров красно-пестрой породы – у 30,1 % и среди коров черно-пестрой голштинской породы – у 35,1 % (табл.1). Проявление гипофункции яичников у коров двух последних групп превысило показатели коров симментальской породы в 1,54-1,80 раз при повышении продуктивности соответственно на 15,7 % и 39,2 % (рис.7)

Таблица 1-Частота проявления послеродовой гипофункции яичников у коров разных пород

Порода	Количество Животных	Выявлена гипофункция яичников	
		Число	%
симментальская	200	39	19,5
красно-пестрая	385	116	30,1
черно-пестрая	222	78	35,1
Среднее значение	80	233	28,9

Надо полагать, что нарушение функциональной деятельности яичников после отела предопределяется как генотипом животных, так и генетически обусловленным потенциалом их молочной продуктивности. В наших исследованиях средняя молочная продуктивность коров симментальской породы составила 5100 кг, красно-пестрой 5900 кг и черно-пестрой 7100 кг.

Связь расстройств функциональной деятельности яичников у коров после отела с уровнем их молочной продуктивности подтверждается и результатами анализа установленных закономерностей у коров одной и

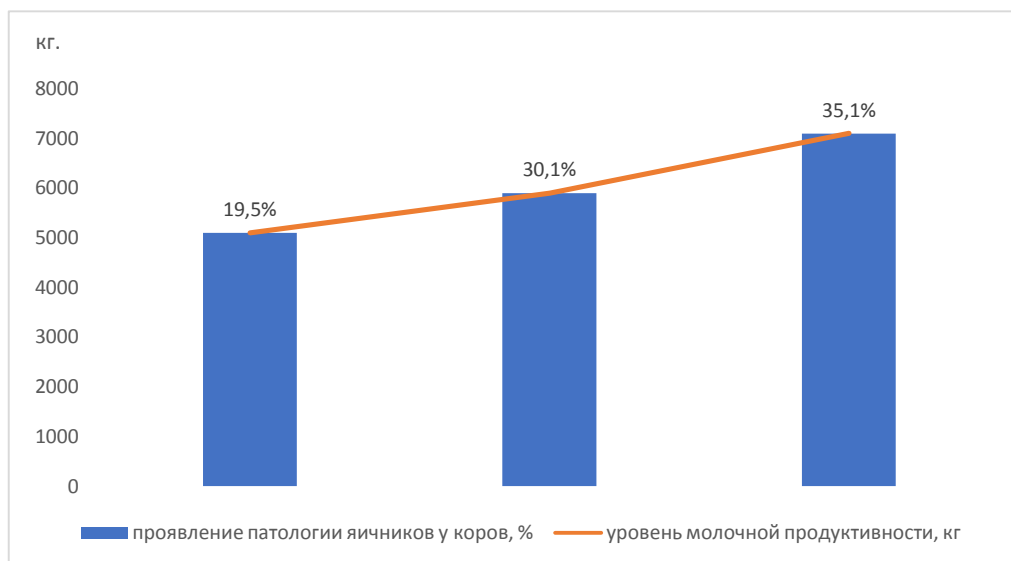


Рис. 7 – Уровень молочной продуктивности коров разных пород и проявление патологии яичников

той же породы, в частности, симментальской (табл.2). Из данных таблицы 2 следует, что повышение молочной продуктивности коров с 4 тыс. кг. до 5 тыс. кг, или на 25%, сопровождается увеличением числа животных с гипофункцией гонад в 1,4 раза, а при превышении продуктивности в 5 тыс. кг – в 2,4 раза (рис. 8).

Из данных рис. 8 и таблицы 2 можно заключить, что высокая послеродовая лактационная доминанта у высокопродуктивных молочных коров, сопровождаемая усиленной секрецией аденогипофизом пролактина, большими затратами энергии на синтез молока, усиленным выведением из организма с молоком большого количества белков, жиров, витаминов, минералов и других биологически активных соединений, ингибирует синтез и секрецию гонадотропных гормонов, вызывает эндокринную недостаточность половых желез и задержку восстановления их генеративной функции после отела.

Таблица 2 - Частота проявления гипофункции яичников у коров симментальской породы в зависимости от уровня их молочной продуктивности

Среднегодовая молочная Продуктивность, кг	Диагностирована гипофункция яичников		
	Количество животных	Число	%
3500-4000	82	11	13,4
4001-5000	75	14	18,7
5001 и более	43	14	32,5
Всего	200	39	19,5

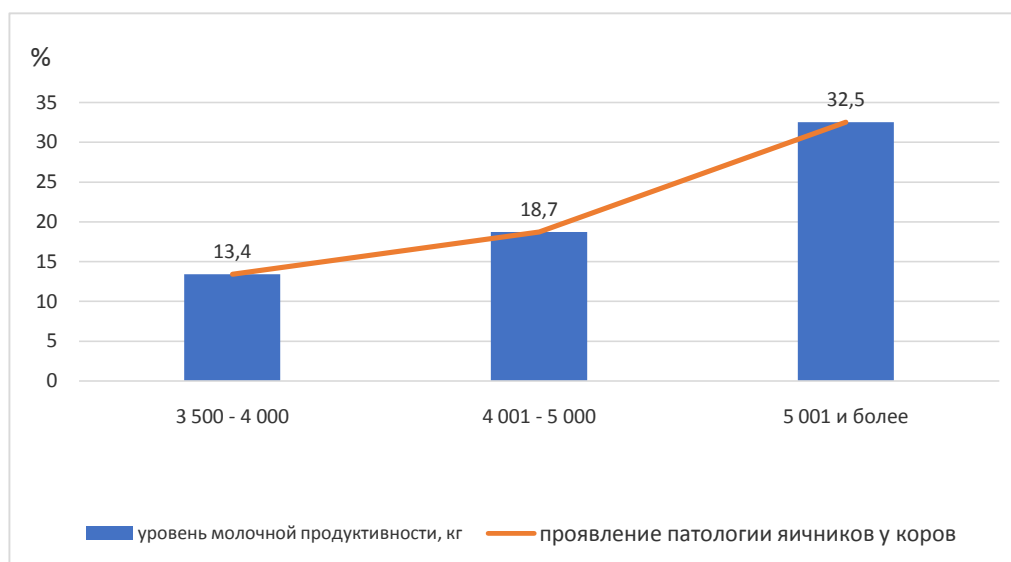


Рис. 8 - Уровень молочной продуктивности и проявление патологии яичников у коров

Среди коров с послеродовой депрессией овуляторной функции половых желез наибольший удельный вес занимают коровы первой лактации (табл.3). Так, среди коров симментальской породы заболеваемость коров-первотелок превысила показатели полновозрастных животных в 1,68 раз,

среди коров красно-пёстрой породы – в 1,56 раз и чёрно-пёстрой породы – в 1,46 раз, что наглядно просматривается на рис. 9.

Таблица 3 - Частота проявления послеродовой гипофункции яичников у коров разных возрастных групп.

Возрастная группа	Количество Животных	Диагностирована гипофункция яичников	
		число	%
Симментальская порода			
Коровы-первотелки	43	12	28,9
Коровы полновозрастные	157	27	17,2
Всего	200	39	19,5
Красно-пёстрая порода			
Коровы-первотелки	119	47	40,5
Коровы полновозрастные	266	69	25,9
Всего	385	116	30,1
Чёрно-пёстрая порода			
Коровы-первотелки	82	36	43,9
Коровы полновозрастные	140	42	30,0
Всего	222	78	35,1

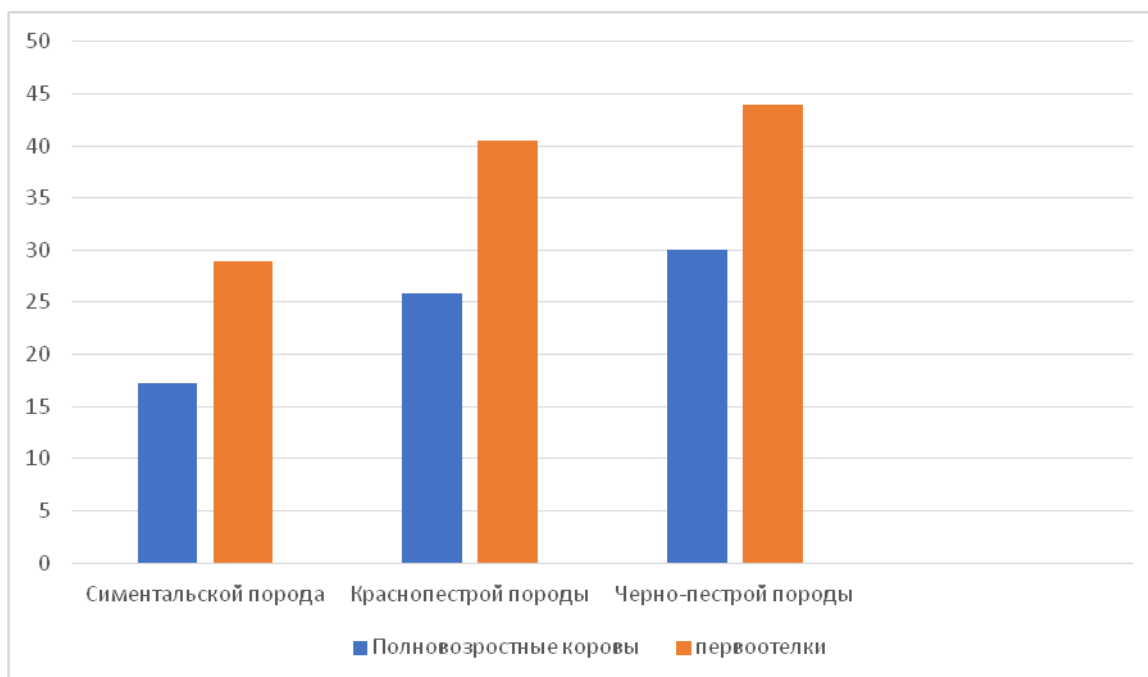


Рис. 9 - Показатели проявления гипофункции яичников у полновозрастных коров и коров-первотелок

Надо полагать, что коровы-первотелки испытывают более высокую стресс-реактивность на становление лактационной доминанты в сравнении с полновозрастными животными. Кроме того, они несут большие затраты энергии не только на продукцию молока, но и на продолжающийся рост их тела, вызывая тем самым более глубокую депрессию функциональной деятельности гипофизарно-гонадальной системы.

Учет продолжительности предшествовавшей данной лактации межотельного периода показал, что его увеличению сопутствует повышение уровня регистрации гипофункции яичников (табл.4)

Так, при межотельном периоде в пределах одного года данная патология зарегистрирована только у 11,3 % коров. При его увеличении на 2 недели проявление гипофункции яичников увеличилось до 17,6 %, или в 1,56 раза, на 35 дней – до 21,9 %, или в 1,94 раза, при межотельном периоде более 13,5 мес – до 23,8 %, или в 2,1 раза (рис.10)

Линейная зависимость частоты проявления гипофункции яичников от продолжительности межотельного интервала представлена на рис. 10.

Таблица 4 - Частота проявления послеродовой гипофункции яичников у коров симментальской породы в зависимости от продолжительности межотельного периода

Продолжительность межотельного периода, дни	Количество Животных	Диагностирована гипофункция яичников	
		число	%
330-365	53	6	11,3
366-380	51	9	17,6
381-400	32	7	21,9
401 и более	21	5	23,8
Всего	157	27	17,2

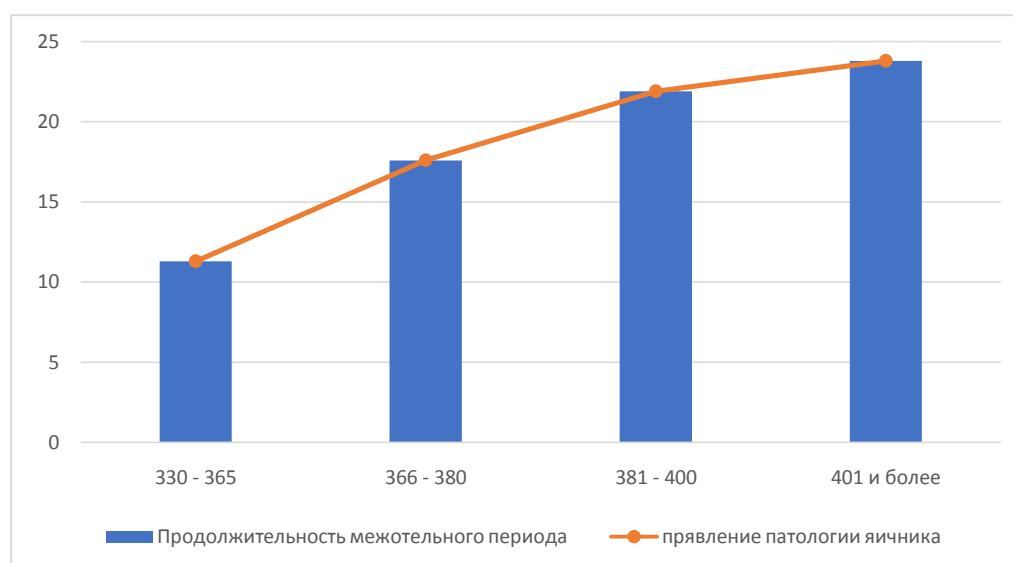


Рис. 10 - Продолжительность межотельного периода (□) и проявление патологии яичников (—) у коров

Увеличение межотельного периода у коров связано, как правило, с задержкой осеменения и оплодотворения коров после отела, и сопровождается увеличением продолжительности лактации и выделения из организма животных с молоком большого количества питательных веществ.

Не исключено, что формирующийся метаболический дисбаланс в организме животных в процессе удлинённой лактации полностью не восстанавливается за время сухостойного периода и негативно отражается в последующем на течении послеродового периода и сроках осеменения животных после отела.

Создается замкнутый порочный круг с изменением причинно-следственных отношений.

Нами прослежено проявление дисфункции яичников у коров в зависимости от характера течения послеродовых инволюционных процессов в матке. Установлено, что при физиологическом течении этих процессов послеродовая депрессия овуляторной функции яичников зарегистрирована у 14,9 % животных. Задержка инволюционных процессов в матке сопровождалась увеличением патологии яичников до 25,0 %, или в 1,68 раза, а развитие в ней воспалительной реакции – до 32,6 %, или в 2,2 раза (табл. 5).

Следовательно переболевание коров после отела субинволюцией матки и эндометритом, наряду с изменением морфологических структур эндометрия, вызывает депрессию овуляторной функции яичников. Связанно это с тем, что накапливающиеся в организме больных животных токсины микробного, местно-тканевого и метаболического происхождения подавляют секрецию аденогипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулогенеза, стероидогенеза и лютеогенеза в половых железах (А.Г. Нежданов, 1982; J. M. Sheldon et al., 2002; J. Mateus et. al., 2003; E.J. Williams et al., 2007).

Таблица 5 -Частота проявления послеродовой гипофункции яичников у коров в зависимости функционального состояния матки.

Характер течения инволюционных процессов в матке	Количество Животных	Диагностирована гипофункция яичников	
		число	%
Физиологическое течение	142	21	14,9
Субинволюция матки	12	3	25,0
Эндометрит	46	15	32,6
Всего	200	39	19,5

Оценка поведенческих реакций коров в предродовый сухостойный период показала, что степень проявления послеродовой гипофункции яичников во многом связана также с типологическими особенностями поведения, отражающих типологические особенности высшей нервной деятельности (табл.6)

Таблица 6 - Распространение гипофункции яичников среди животных разных классов их этологической активности

Класс активности	Количество животных	Диагностирована гипофункция яичников	
		число	%
Ультраактивный	59	12	20,3
Активный	53	8	15,0
Пассивный	46	5	10,9
Инфрпассивный	42	14	33,3
Всего	200	39	19,5

Из данных таблицы 6 следует, что наименьший процент функциональных расстройств половых желез выявлен у коров активного и пассивного классов поведения (сильного уравновешенного типа нервной

деятельности). У высокорезактивных коров (ультраактивный тип поведения) проявление гипофункции яичников возрастает в 1,35 – 1,86 раз, а у коров со слабым типом нервной деятельности (инфрорепассивный тип поведения) – в 2,2 – 3,0 раза. Объяснению такому явлению мы находим в работе Е.В. Смирновой (2013), установившей, что коровы активного и пассивного классов поведения характеризуются высоким уровнем функционирования всех гомеостатических систем организма (эндокринной, иммунной, антиоксидантной) и высокой устойчивостью к развитию патологических процессов в половых органах. В частности, по ее данным восстановление овуляторной функции яичников в течение 1,5 мес. после родов у коров активного типа поведения отмечено у 54,9 % животных, у ультраактивного – 39,5 %, а у коров инфрорепассивного типа – только у 8,2 %.

Таким образом, послеродовая гипофункция яичников у молочных коров имеет достаточно широкое распространение, особенно среди животных высокомолочных пород, у коров-первотелок и животных со слабым типом высшей нервной деятельности. Степень ее проявления возрастает с увеличением продолжительности лактации и межотельного интервала, при переболевании коров функциональными расстройствами и воспалительными заболеваниями матки. Данную патологию гонад следует считать одной из важнейших причин снижения генетического потенциала плодовитости и молочной продуктивности животных и относить к категории актуальных проблем современного молочного скотоводства, воспроизводства животных и ветеринарного акушерства.

4.3. Показатели метаболического и гормонального статуса коров при восстановлении и депрессии овуляторной функции яичников после родов

Поскольку в регуляции овуляторной активности яичников у коров, наряду с

гонадотропными и метаболическими гормонами, определенную опосредованную роль играют питательные вещества и метаболиты белкового, жирового и углеводного обменов (Do U.H., Taylor-Robinson A.W., 2015), нами выполнены исследования по оценке метаболического профиля коров с восстановленной овариальной и половой цикличностью после родов и при депрессивном состоянии половых желез.

При анализе полученных показателей белкового обмена установлено, что выраженных достоверных различий между разными группами животных в обмене белков не выявлено (табл. 7).

Однако можно констатировать, что для коров с гипофункцией яичников характерно проявление определенной иммунодепрессии, о чем свидетельствуют более низкие показатели содержания в сыворотке крови общего белка (на 3,6 %), β – глобулинов (на 5,2 %), γ - глобулинов (на 7,3 %) и общих иммуноглобулинов (на 7,7 %).

Таблица 7 - Показатели содержания в крови белков у коров при восстановлении овуляторной функции яичников и при их гипофункции

Показатель	Коровы с восстановленной овуляторной функцией яичников	Коровы с гипофункцией яичников
Белок общий, г/л	79,5±1,29	76,6±0,73
Альбумины, %	49,7±0,52	52,4±0,67
α - глобулины, %	9,2±0,69	9,1±0,40
β - глобулины, %	19,2±0,43	18,2±0,59
γ - глобулины, %	21,9±0,47	20,3±0,48
Белковый индекс, А/г	0,99	1,10
Иммуноглобулины, г/л	28,7±1,36	26,5±0,70

Одновременно у таких коров отмечено некоторое снижение активности окислительно-восстановительных процессов, о чем свидетельствуют

показатели углеводного обмена, в частности, содержание молочной кислоты (табл.8), и показатели содержания витаминов, принимающих активное участие в регуляции этих процессов (табл. 9).

Как следует из данных таблицы 8, уровень концентрации лактата в крови коров с гипофункцией яичников оказался ниже клинически здоровых животных на 9,9 %.

У коров с гипофункцией яичников в сыворотке крови содержание каротина превысило показатели здоровых коров на 24,7 % ($5,00 \pm 0,37$ мкМ/л против $4,01 \pm 0,75$ мкМ/л), витамина С – на 69,8 % ($5,40 \pm 1,02$ мкМ/л против $3,18 \pm 0,80$ мкМ/л) и витамина Е – на 4,0 %. Это свидетельствует о пониженной их потребности и пониженном расходе в окислительно-восстановительных реакциях.

Таблица 8 - Показатели энергетического гомеостаза коров при восстановлении овуляторной функции яичников и при их гипофункции

Показатель	Коровы с восстановленной функцией яичников	Коровы с гипофункцией яичников
Глюкоза, мМоль/л	$3,38 \pm 0,06$	$3,32 \pm 0,09$
Лактат мМоль/л	$0,99 \pm 0,11$	$0,90 \pm 0,04$
Пируват, мкМоль/л	$141,4 \pm 1,49$	$142,3 \pm 1,61$
Соотношение лактат: пируват	7,0	6,3
Липиды общие, г/л	$3,13 \pm 0,22$	$3,15 \pm 0,14$

Таблица 9 – Содержание в сыворотке крови коров витаминов при восстановлении овуляторной функции яичников и при их гипофункции

Показатель	Коровы с восстановленной функцией яичников	Коровы с гипофункцией яичников
Каротин, мкМоль/л	$4,01 \pm 0,75$	$5,00 \pm 0,37$
Витамин А, мкМоль/л	$1,25 \pm 0,22$	$1,24 \pm 0,18$
Витамин Е, мкМоль/л	$14,8 \pm 1,99$	$15,4 \pm 1,18$
Витамин С, мкМоль/л	$3,18 \pm 0,80$	$5,40 \pm 1,02$

Заключение о пониженной активности у коров с гипофункцией яичников окислительно-восстановительных процессов дополняют и показатели содержания в крови неорганического фосфора, которые превышали здоровых животных на 6,6 % (табл. 10).

Из данных таблицы 10 также следует, что со стороны содержания в крови коров разных групп других минеральных элементов не выявлено.

Таблица 10 – Показатели минерального статуса коров при восстановлении овуляторной функции яичников и при их гипофункции

Показатель	Коровы с восстановленной функцией яичников	Коровы с гипофункцией яичников
Кальций общий, мМоль/л	2,68±0,02	2,70±0,02
Фосфор неорганический, мМоль/л	1,97±0,11	2,10±0,05
Магний, мМоль/л	0,96±0,01	0,96±0,01
Цинк, мкМоль/л	42,6±2,07	42,6±1,41
Медь, мкМоль/л	12,6±0,47	12,7±0,38
Соотношение Са:Р	1,36	1,28
Соотношение Са:Mg	2,79	2,81

В итоге, по результатам выполненных исследований по оценке биохимического статуса коров при восстановлении послеродовой овуляторной функции яичников и при их депрессии можно заключить, что угнетение овуляторной функции у коров в нашем случае не связано с метаболическими расстройствами в организме животных. Скорее всего первичная овариальная недостаточность у высокопродуктивных коров при полноценном их кормлении характеризует центральный гипоталамо-гипофизарный тип гомеостатической недостаточности, связанный с

лактационной доминантой, поддерживаемой высоким уровнем продукции пролактина.

Воздействуя на гипоталамус, аденогипофиз и непосредственно на гонады, избыток пролактина приводит к активации метаболизма дофамина (J.C. Chen, V.D. Ramirez, 1989); К.Е. Moore, К.Т. Demarest, 1982), ингибированию продукции гонадотропин-рилизинг-гормона (D.K. Sarkar, S.S. Yen, 1985; J.J. Voogt et al., 1987) и гонадотропных гормонов, угнетению частоты пульсации ЛГ и фолликулогенеза (И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, 1985; J.L. Larsen et al., 1990), угнетению овариальной ароматазы (С.Н. Tsai-Morris et al., 1983) и продукции эстрогенов (С. Wang, V. Chan, 1982), снижению процессов генерации плазмينا в преовуляторных фолликулах и подавлению овуляции (Y. Yoshimura et al., 1989, 1990, 1992).

Следует согласиться с мнением А.Г. Нежданова, Н.А. Соловьева (1986), что послеродовая гипофункция яичников у коров является болезнью гипоталамо-гипофизарной недостаточности.

При оценке гормонопродуцирующей функции гонад у коров с гипофункцией яичников установлено (табл. 11), что содержание в их крови тестостерона и эстрадиола – 17β находится на физиологическом уровне – соответственно $1,41 \pm 0,12$ нМ/л и $284,8 \pm 35,12$ пМ/л. Это свидетельствует о достаточном присутствии в яичниках антральных фолликулов и их гормоносинтезирующей функции. Нарушение процессов созревания и овуляции доминантных фолликулов сопровождается низкой концентрацией в крови прогестерона ($1,15 \pm 0,05$ нМ/л), что характеризует гипопластическое состояние соединительнотканых структур гонад, функция которых определяется уровнем секреции аденогипофизом лютеинизирующего гормона.

Исходя из результатов биохимических и гормональных исследований крови коров можно заключить, что основным направлением восстановления овуляторной функции яичников и плодовитости животных при депрессивном состоянии гонад должна стать заместительная гормональная терапия,

Таблица 11 – Концентрация в сыворотке крови коров с гипофункцией яичников половых гормонов

Гормоны	Коровы с восстановленной функцией яичников	Коровы с гипофункцией яичников
Прогестерон, нМ/л	25,7±2,21	1,15±0,11
Тестостерон, мМ/л	1,15±0,05	1,41±0,12
Эстрадиол-17 β, нМ/л	286,0±16,6	284,8±35,12

направленная на активизацию гормоносинтезирующей функции аденогипофиза и гормональной, и генеративной функции половых желез, а так же на повышение общей иммунологической резистентности. В первую очередь она должна включать назначение животным как гонадотропных, так и гонадальных гормонов. Это заключение легло в основу наших дальнейших экспериментально-клинических исследований.

4.4. Результаты гормональной коррекции функциональной деятельности гонад и воспроизводительной способности коров при гипофункции яичников

В опыте находилось 80 лактирующих коров с гипофункцией яичников, которые были распределены на четыре группы. Животным первой группы (n=17) препараты не назначали и они служили контролем. Коровам второй группы (n=20) при постановке диагноза гипофункция яичников однократно парэнтерально вводили гонадотропный препарат фоллимаг в рекомендуемой инструкцией дозе 1000 ИЕ, третьей (n=21) – предварительно в 1,3 и 5 дни лечения инъецировали препарат иммунокорректирующего действия Аминоселетон в дозах 30, 40 и 50мл, а на 7 день – фоллимаг в дозе 1000 ИЕ.

Коровам четвертой группы (n=22) в 1 и 3 день лечения внутримышечно вводили по 2 мл 2%-ного масляного раствора синэстрола и по 4 мл 2,5-ного масляного раствора прогестерона. На 5 день лечения третий раз инъецировали прогестерон, а на 7 день – фоллигон в дозе 1000 ИЕ. Наблюдение за животными осуществлялось в течение трех месяцев. Перед постановкой опыта и через 20 дней после окончания лечебных процедур от 5 коров четвертой группы была взята кровь для оценки их гормонально-метаболического статуса.

За основу лечения коров был принят широко используемый в клинической практике метод парэнтерального назначения гонадотропных препаратов, получаемых из сыворотки крови жеребых кобыл (Ю.Д. Клинский, 1987; А.С. Лободин, 1982; Г.А Черемисинов, 1992; Г.А. Нежданов, К.А Лободин, Н.Е Богданова, 2006). В нашем случае в качестве такого препарата использован фоллигон голландской фирмы "Интервет", оказывающий прямое воздействие на рост, созревание фолликулов в яичниках и овуляцию. Поставленная задача повышения эффективности его применения достигалась, во-первых, сочетанием с иммунокорректирующим препаратом. При этом мы исходили из результатов собственных исследований, свидетельствующих о проявлении определенной иммунодепрессии у коров с гипофункцией яичников (см. раздел 4.2). Во-вторых, комбинацией применения препарата фоллигон с препаратом эстрогенного и прогестагенного действия (синэстрол, прогестерон) ставилась задача усилить эффект действия фоллигона за счет активации гонадотропинсинтезирующей функции собственного аденогопофиза подопытных животных в ответ на введение половых гормонов.

Результаты выполненных исследований по оценке эффективности разных схем гормональной индукции овуляторной функции яичников у коров представлены в таблице 12.

Из данных таблицы следует, что за период наблюдения за подопытными животными в группе контроля спонтанное восстановление

овуляторной функции яичников зарегистрировано у 5 животных, что составило 29,4 %. Оплодотворение наступило у 4 коров, или 23,5 %.

Однократная инъекция животным фоллигона (группа 2) обеспечила проявление половой цикличности у 80 % и оплодотворение после искусственного осеменения 65 % коров. При этом период от начала лечения до оплодотворения, в сравнении с животными контрольной группы, был сокращен с 83,8 дней до 53,3 дней, или на 30,5 %, коэффициент оплодотворения – на 28 %, а количество оставшихся бесплодных животных с 76,5 % до 35,0 %, или в 2,2 раза.

При введении коровам фоллигона на фоне предварительных трехкратных инъекций тканевого иммуномодулирующего препарата аminosелтон (группа 3), восстановление овариальной функции зарегистрировано у 90,5% животных при оплодотворении 71,4 %. При этом коэффициент оплодотворяемости был сокращен в сравнении с контрольными животными (группа 1) с 2,25 до 1,73, или на 23,2 %, продолжительность бесплодия у каждого оплодотворенного животного с 83,8 дней до 65,6 дней, или на 17,9 дней, а общее количество бесплодных животных до 28,6 %, или в 2,7 раза. В сравнении с коровами второй группы терапевтическая эффективность по восстановлению овуляторной функции яичников возросла на 10,5 % (с 80,0 % до 90,5 %), а по оплодотворяемости и сокращению количества бесплодных животных – на 6,4 %.

Наилучший результат был получен в группе животных, которым гонадотропный препарат фоллигон инъекцировали на фоне предварительного введения половых стероидов, обеспечивающих активацию функциональной деятельности гипоталамо-гипофизарной системы. Повышение продукции эндогенных гонадотропных гормонов в сочетании с введением экзогенного гонадотропина обеспечило восстановление овуляторной функции яичников и половой цикличности у 95,4 % коров при оплодотворяемости после искусственного осеменения 81,8 %. Количество дней бесплодия у каждого оплодотворенного животного снизилось до 37,5 дней или в 2,2 раза, а общее

Таблица 12 - Показатели восстановления половой цикличности и оплодотворяемости коров с гипофункцией яичников при разных схемах назначения гормональных препаратов

Группы животных контроль	Кол-во Коров	Проявили половую цикличность		Оплодотворилось после искусственного осеменения		Коеф - фициент оплодотворения	Период от начала лечения до оплодотворения, дн.	Количество оставшихся бесплодных коров, % 76,5
		Число	%	Число	%			
Интактные, Контроль	17	5	29,4	4	23,5	2,25±0,12	83,8 ±6,4	76,5
Фоллигон	20	16	80,0	13	65,0	1,62±0,11 ^{**}	53,3±3,9 ^{***}	35,0
Фоллигон + Аминоселетон	21	19	90,5	15	71,4	1,73±0,18 [*]	65,6±6,6 [*]	28,6
Фоллигон + Синестрол + Прогестерон	22	20	95,4	18	81,8	1,32±0,006 ^{***}	37,5±4,1 ^{***}	18,2

Примечание: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

число оплодотворенных животных повысилось в 3,5 раза. Коэффициент оплодотворения уменьшился на 41,3 %.

Результативность восстановления воспроизводительной способности коров с гипофункцией яичников путем назначения гонадотропинов сыворотки жеребых кобыл (фоллигона) в сочетании с иммунокорректирующими препаратами и препаратами половых гормонов наглядно представлена на рис 11.

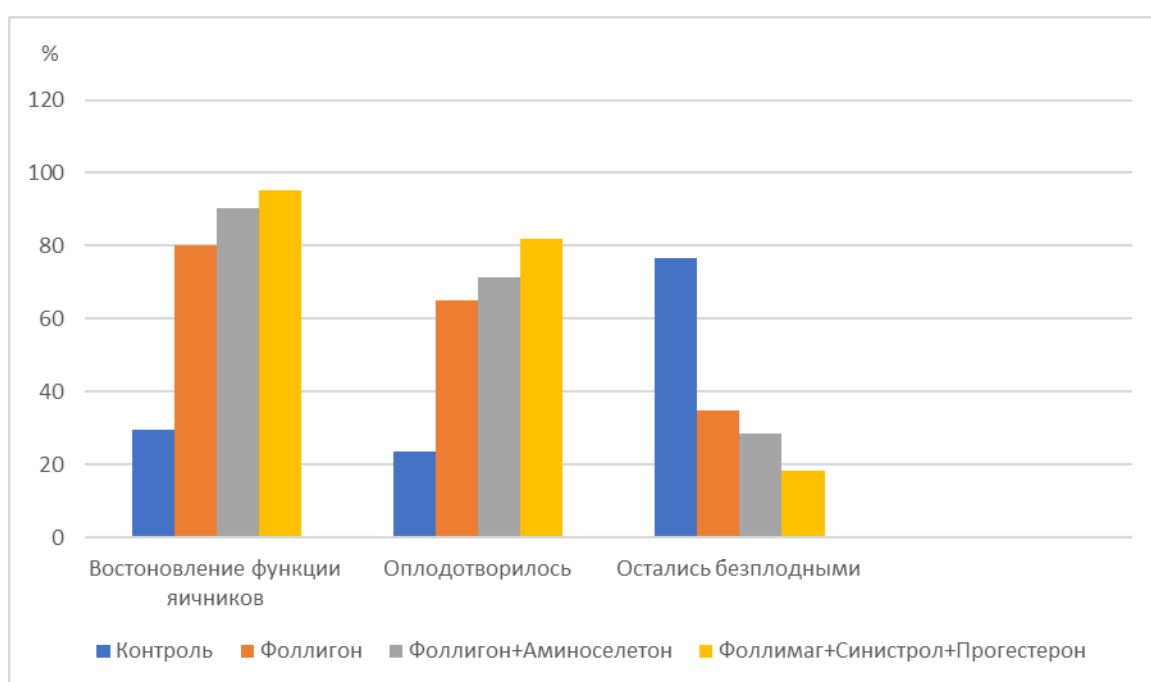


Рис. 11 – Показатели восстановления овуляторной функции яичников и оплодотворяемости коров при назначении гормональных и биологически активных препаратов

Оценка гормонального статуса коров по уровню концентрации в сыворотки крови тестостерона, трийодтиронина и кортизола до и после лечения показала, что введение коровам гонадотропного препарата фоллигона в комплексе с прогестероном и синэстролом активизировало, во-первых, гормоносинтезирующую функцию соединительнотканых структур яичников, о чем свидетельствует увеличение в крови содержания тестостерона с $1,48 \pm 0,17$ нМ/л до $1,68 \pm 0,14$ нМ/л, или на 13,5 %.

Одновременно отмечено увеличение активности гормоносинтезирующих структур щитовидной железы и надпочечников. Количество тиреоидного гормона трийодтиронина (T_3) в крови возросло с $5,6 \pm 0,93$ нМ/л до $8,5 \pm 0,56$ нМ/л, или на 51,7 % ($p < 0,05$) и кортикостероидного гормона кортизола – с $9,1 \pm 1,44$ нМ/л до $14,7 \pm 2,56$ нМ/л, или на 61,5 % (рис.12). В итоге такие ответные реакции эндокринных желёз на вводимые гормональные препараты способствуют активации процессов фолликулогенеза в яичниках и восстанавливают овуляторную функцию гонад.

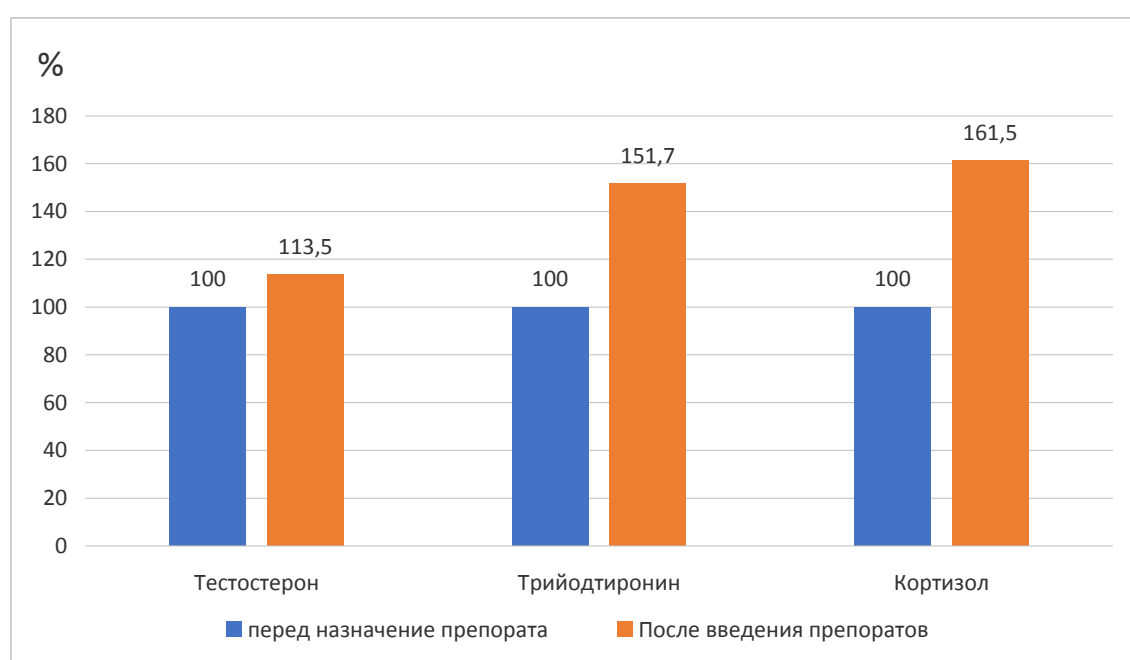


Рис. 12 – Изменение гормонального статуса коров с гипофункцией яичников после введения прогестерона, синэстрола и фоллигона

Гормональные сдвиги в организме животных в сторону увеличения синтеза метаболитических гормонов повлекли за собой изменение метаболитических процессов в сторону их активации (табл. 13).

Из приведенных в таблице 13 данных следует, что в организме животных отмечается активация окислительно-восстановительных процессов, затрагивающих систему глюкоза-пируват-лактат. Количество пировиноградной кислоты в крови возросло на 7,0 %, молочной кислоты – на

54,1 % ($p < 0,05$) и биокатализаторов – меди на 37 % ($p < 0,01$), цинка – на 13,7 %, витамина А – на 83,8 % ($p < 0,01$), витамина Е – на 63,6 % ($p < 0,01$). При этом содержание витамина С снизилось на 18,5 % ($p < 0,05$).

Таблица 13 – Биохимические показатели крови коров с гипофункцией яичников до и после введения гормональных препаратов

Показатели	До лечения	После лечения
Белок общий, г/л	85,90±7,10	84,6±6,7
Липиды общие, г/л	3,76±0,17	4,39±0,31
Глюкоза, мМ/л	3,46±0,08	3,34±0,15
Лактат, мМ/л	0,85±0,04	1,31±0,19
Пируват, мМ/л	224,60±4,10	240,3±6,10
Медь, мкМ/л	9,12±0,41	12,5±0,74
Цинк, мкМ/л	29,80±1,37	33,9±1,88
Витамин А, мкМ/л	1,11±0,06	2,04±0,21
Витамин Е, мкМ/л	15,40±1,00	25,2±2,20
Витамин С, мкМ/л	18,90±0,90	12,5±0,74

Одновременно отмечено снижение интенсивности окисления липидов. Их количество в крови возросло с 3,76±0,17 г/л до 4,39±0,31 г/л, или на 16,7 %, а продукта их окисления – малонового диальдегида (МДА) достоверно уменьшилось с 2,08±0,21 мкМ/л до 1,47±0,12 мкМ/л, или на 29,3 % ($p < 0,05$), табл 14. Это является отражением снижения напряжения окислительного стресса в организме животных.

О нормализации процессов свободнорадикального окисления липидов свидетельствует также повышение концентрации в крови оксида азота (NO^*) на 14,8%, антиокислительной активностью сыворотки крови (АоА) с 41,7±1,77 до 49,7±1,30 %, или на 19,2 % ($p < 0,01$) и снижение содержания среднемолекулярных пептидов (СМП) с 0,27±0,01 усл.ед. до 0,17±0,01 усл.ед., или на 37,0% ($p < 0,01$).

Определённые изменения выявлены и в показателях общей иммунологической реактивности (табл. 14). Об этом свидетельствуют увеличение содержания в крови общих иммуноглобулинов на 14,6%, показателей бактериальной активности сыворотки крови (БАСК) – на 7,9% и лизоцимной активности (ЛАСК) – на 20,9%.

Таблица 14 – Показатели свободнорадикального окисления липидов и общей иммунологической реактивности коров с гипофункцией яичников до и после введения гормональных препаратов

Показатели	До лечения	После лечения
МДА, мкМ/л	2,08±0,21	1,47±0,12
НО, мкМ/л	59,9±4,58	68,8±4,12
АоА, %	41,7±1,77	49,7±1,30
СМП, усл.ед.	0,27±0,01	0,17±0,01
Иммуноглобулины, г/л	33,6±1,50	38,5±2,00
БАСК, %	75,0±3,10	80,9±1,80
ЛАСК, %	1,39±0,09	1,68±0,14

Таким образом, восстановление овуляторной функции яичников и плодовитости лактирующих коров с гипофункцией гонад при назначении гонадотропного препарата в комплексе с половыми стероидами идет через коррекцию их гормонального статуса, активизацию окислительно-восстановительных процессов и повышение общей иммунологической реактивности.

Подводя итогу проведенным исследованиям по совершенствованию и повышению эффективности гормонального метода восстановления плодовитости коров при гипофункции яичников можно заключить, что использование гонадотропных препаратов в сочетании с препаратами

иммунокорректирующего действия повышает эффективность применения гонадотропинов на 6,4 % и в сочетании с половыми стероидами – на 16,8 %.

Новизна предложенного и апробированного способа восстановления половой цикличности и плодовитости коров при гипофункции яичников подтверждена патентом Российской Федерации на изобретение (№ 2531939).

4.5. Эффективность использования гонадотропного препарата фоллигон и негормонального препарата Сат-Сом для восстановления овуляторной функции яичников и воспроизводительной способности коров

Исходя из того, что в регуляции фолликулогенеза и овариальной функции у животных помимо гонадотропных гормонов ФСГ и ЛГ активное участие в обеспечении роста и развития антральных фолликулов, а так же в секреции самих гонадотропинов принимает метаболический соматотропный гормон (СТГ), нами выполнены исследования по разработке нового способа коррекции функциональной деятельности яичников при их гипофункции с использованием комбинаций препаратов гонадотропинов и препарата Сат-Сом, обеспечивающего в организме животных увеличение синтеза и содержания эндогенного СТГ.

Клинико-экспериментальные исследования выполнены в двух повторностях.

В первой серии опытов находилось 42 коровы, которые были распределены на 4 группы. Животным первой группы (n=11) препараты не назначали и они служили отрицательным контролем. Коровам второй группы (n=15) однократно подкожно вводили гонадотропный препарат фоллигон в дозе 1000 ИЕ (положительный контроль), коровам третьей группы (n=7) подкожно двукратно с интервалом 14 суток вводили препарат Сат-Сом в

форме масляной суспензии в дозе 5 мг белка на 100 кг массы тела. Коровам четвертой группы (n=9) препарат Сат-Сом инъецировали в той же дозе однократно, а через 14 суток им назначали инъекцию гонадотропного гормона фоллигон в дозе 1000 ИЕ на животное. Наблюдение за животными осуществлялось в течение шести месяцев.

Полученные клинические данные по результатам данной серии опытов представлены в таблице 15.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что среди контрольных интактных животных (группа 1) в первые два месяца опыта спонтанно половую цикличность проявили только 45,4 %, тогда как после инъекции гонадотропина (группа 2) овуляторная функция яичников и половая цикличность восстановилась у 86,7 %, после двукратной инъекции Сат-Сома (группа 3) – у 85,7 %, а при комбинации Сат-Сома и гонадотропина (группа 4) – у 100% животных. Различия составили 1,89 – 2,2 раза. В течение 6 месяцев опыта функциональная деятельность яичников и проявление полового цикла была зарегистрирована у всех включенных в опыт животных. В среднем период от включения в опыт животных до восстановления овуляторной функции яичников и проявления полового цикла в группе контроля составил $77,2 \pm 10,3$ дней, после применения фоллигона – $35,8 \pm 5,4$ дней, после назначения Сат-Сома – $33,6 \pm 12,7$ дней, а при комбинации Сат-Сома и фоллигона – $25,6 \pm 3,8$ дней. Различия составили 2,15 – 3,0 раза.

Количество оплодотворенных животных при монотерапии (фоллигон или Сат-Сом) по сравнению с интактными коровами (первая группа) возросло в 1,3 – 1,31 раза (с 54,5 % до 73,3 % и 71,4 %). При использовании комбинации препаратов эта разница составила 1,63 раза (88,9 %). Коэффициент оплодотворения снизился на 0,75 – 0,87.

Период от начала опыта до оплодотворения у коров второй группы сократился на 45,2 дней, у коров третьей группы – на 46,2 дней, а у четвертой – на 58,4 дня, или в 2,15 – 3,24 раза. При этом продолжительность бесплодия в среднем на одну включенную в опыт корову снизилась на 50 – 85 дней.

оплодотворяемости на 15,6 %, сокращению периода от начала опыта до оплодотворения – на 13,2 дней и продолжительности бесплодия у каждого включенного в опыт животного – на 35 дней. В сравнении с монотерапией Сат-Сомом комплексное его назначение с фоллигоном оказалось эффективнее по оплодотворяемости животных на 22,2 %, по сокращению периода от постановки опыта до оплодотворения – на 12,2 дня и по сокращению продолжительности бесплодия у каждой коровы – на 27 дней. Наглядно эта разница просматривается на рис.13.

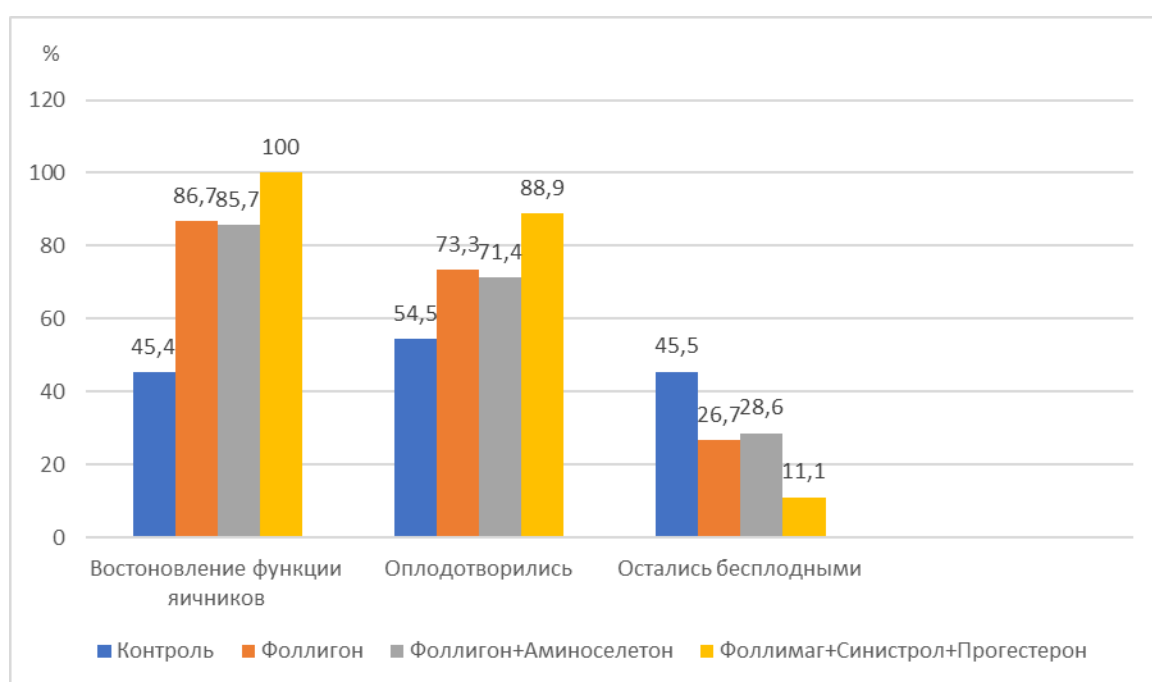


Рис. 13 - Эффективность применения фоллигона и Сат-Сома при гипофункции яичников в монотерапии и в комплексной терапии.

Во второй серии в опыте находилось 60 коров с гипофункцией яичников, которые были распределены на четыре группы по 15 животных в каждой. Животным первой группы препараты не назначали и они служили контролем. Животным второй группы однократно инъецировали фоллигон в дозе 1000 ИЕ, третьей – двукратно с интервалом 14 суток Сат-Сом по 5 мг белка/100 кг массы тела, четвертой однократно вводили Сат-Сом, а через 14 дней фоллигон в дозе 750 ИЕ.

Наблюдение за всеми коровами осуществлялось в течение 3 месяцев. Оценивали клинико-гинекологическое состояние коров и половых органов, а также изменение гормоносинтезирующей функции яичников и метаболических процессов в их организме под действием препаратов. Клинические результаты данной серии опытов представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Эффективность применения гондотропного препарата фоллигон и негормонального препарата Сат-Сом для восстановления плодовитости коров при гипофункции яичников.

Показатели	Группы животных			
	Интактные	Фоллигон	Сат-сом	Сат-Сом + Фолигон
Количество животных	15	15	15	15
Проявили половую цикличность и осеменены: число %	11 73,3	13 86,7	14 93,3	14 93,3
Период от включения в опыт до проявления полового цикла и осеменения, дни	72,5±15,0	19,9±1,2	26,6±3,0	14,3±2,0
Оплодотворились: число %	4 26,7	12 80,0	12 80,0	13 85,7
Период от включения в опыт до оплодотворения, дни	48,2±20,7	35,9±4,1	41,1±5,5	22,7±4,6
Остались бесплодными: число %	11 73,3	3 20,0	3 20,0	2 14,3
Накоплено дней бесплодия на 1 корову за время опыта	89,9	52,0	53,9	39,2

Из приведенных в таблице данных следует, что за время опыта восстановление овуляторной функции яичников и половой функции у коров в группе контроля зарегистрировано только у 73,3 % животных, тогда как в

опытных группах – у 86,7 – 93,3 %, что выше в 1,18 – 1,27 раза. При этом период от начала опыта до проявления половой цикличности был сокращен с $72,5 \pm 15,0$ дней до $14,3 \pm 2,0$ – $26,6 \pm 3,0$ дней, или в 5 – 2,7 раза ($p < 0,001-0,05$). В итоге восстановление плодовитости коров среди группы интактных животных зарегистрировано только в 26,7 % случаев, а при назначении гонадотропного препарата фоллигона или препарата Сат-Сом – в 80 % случаев. При их сочетанном применении оплодотворилось 85,7 % коров.

Количество оставшихся бесплодных животных было сокращено с 73,3 % до 20 % в группах применения фоллигона или Сат-Сома и до 14,3 % в группе их комплексного назначения. Снижение составило 3,66 – 5,12 раза. За время опыта продолжительность бесплодия на одну включенную в опыт корову при использовании гонадотропина или Сат-Сома уменьшилось на 37,9 – 36,0 суток, или в 1,73 – 1,67 раза, а при совместном их применении на 50,7 суток, или в 2,29 раза. При комбинированном лечении в сравнении с монотерапией продолжительность бесплодия у каждого животного была снижена в 1,33 – 1,37 раза (с $35,9 \pm 4,1$ – $41,1 \pm 5,5$ дней до $22,7 \pm 4,6$ дней).

Таким образом, результаты выполненных двух серий опытов показали, что эффективность применения препарата Сат-Сом коровам с гипофункцией яичников практически не уступает лечебному эффекту гонадотропинов сыворотки крови жеребых кобыл. При их сочетанном использовании она только возрастает.

Оценка гормонального статуса бесплодных коров с гипофункцией яичников перед постановкой опыта и после применения биологически активных препаратов показала (табл. 17, рис. 14), что восстановление овуляторной функции яичников у коров после назначения фоллигона в рекомендуемой инструкцией дозе (1000 ИЕ) сопровождалось увеличением концентрации в сыворотке крови прогестерона с $1,23 \pm 0,15$ нМ/л до $37,2 \pm 10,96$ нМ/л, или в 30 раз ($p < 0,01$), что превышало уровень спонтанно циклирующих животных ($25,7 \pm 2,21$ нМ/л) в 1,45 раз. Одновременно у таких животных отмечено резкое снижение (в 3,7 раза) содержания в крови

эстрадиола - 17β (с $269,0 \pm 25,4$ нМ/л до $77,1 \pm 15,7$ нМ/л). Это свидетельствует о том, что препарат фоллигон в используемой дозе обеспечивает не только овуляцию и формирование в яичнике гормонально активного желтого тела, но и, надо полагать, одновременно способствовал массовой лютеинизации (облитерационной атрезии) не овулировавших антральных фолликулов, что увеличило прогестероносинтезирующую функцию яичников и снизило их эстрогеносинтезирующую функцию.

При применении коровам препарата Сат-Сом восстановление овуляторной функции яичников наступает при сохранении пула растущих фолликулов. Концентрация прогестерона в сыворотке крови таких животных возросла в 11,3 раза (до $13,9 \pm 3,18$ нМ/л, $p < 0,01$), а эстрадиола сохранилась на исходном уровне.

В сыворотке крови коров, которым инъецировали препарат Сат-Сом, в комбинации с фоллигоном, концентрация прогестерона ($26,4 \pm 7,07$ нМ/л) и тестостерона ($1,18 \pm 0,10$ нМ/л) соответствовала таковой у животных со спонтанным половым циклом. Выявленное снижение содержания эстрадиола - 17β ($147,6 \pm 41,2$ нМ/л) было менее выражено по сравнению со значениями, полученными у коров после введения одного фоллигона.

Это свидетельствует о том, что препарат Сат-Сом, снижая в организме животных концентрацию соматостатина и повышая содержание эндогенного соматотропина, уменьшает интенсивность внутрифолликулярных атретических процессов, наблюдаемых при введении одного гонадотропина, а так же активизирует рост антральных фолликулов.

У интактных животных с гипофункцией яичников, не проявивших половой цикличности, выраженных изменений в гормональном статусе не установлено.

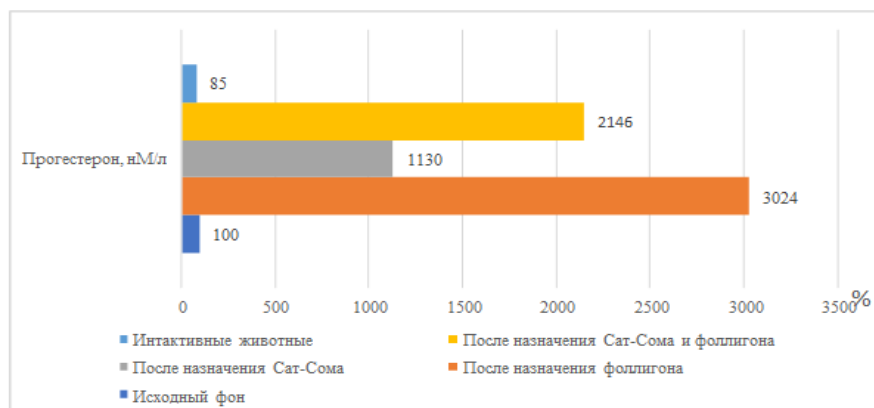
Таблица 17 – Влияние препаратов фоллигон и Сат-Сом на гормональный статус бесплодных коров с гипофункцией яичников

Группа	Концентрация гормонов в крови		
	Прогестерон, нМ/л	Тестостерон, нМ/л	Эстрадиол, пМ/л
Исходный фон	1,23±0,15	1,40±0,08	269,0±25,4
После назначения фоллигона	37,2±10,96	1,23±0,18	77,1±15,7
После назначения Сат-Сома	13,9±3,18	1,30±0,06	271,9±73,3
После назначения Сат-Сома и фоллигона	26,4±7,07	1,18±0,10	147,6±41,2
Интактные животные	1,04±0,08	1,44±0,11	300,3±34,9

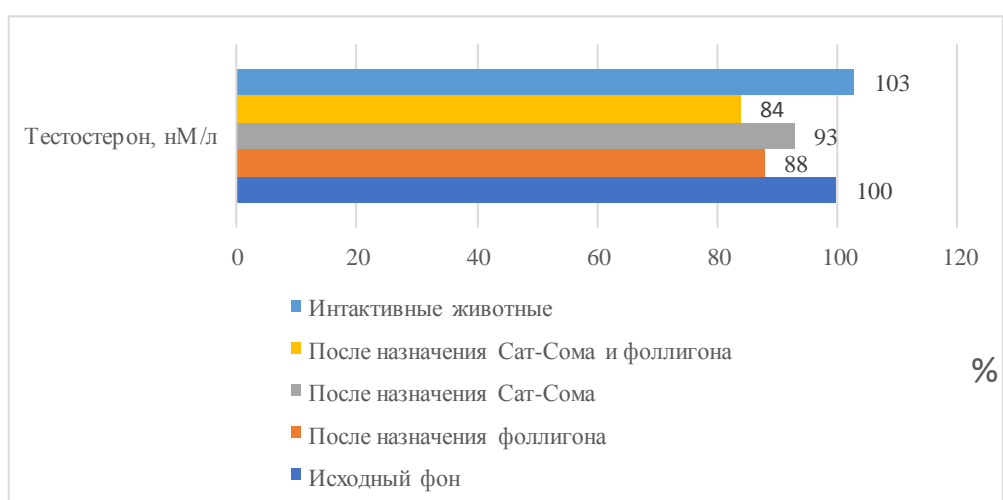
Изменение гормонального статуса организма коров после назначения биологически активных препаратов и восстановление овуляторной функции яичников сопровождалось изменением и их метаболического профиля (табл. 18).

Из данных таблицы 18 следует, что со стороны содержания в сыворотке крови белка, отмечается некоторая тенденция его увеличения при назначении препарата Сат-Сом: с 77,7±1,06 гр/л до 79,6±1,11 гр/л, или 2,4 %.

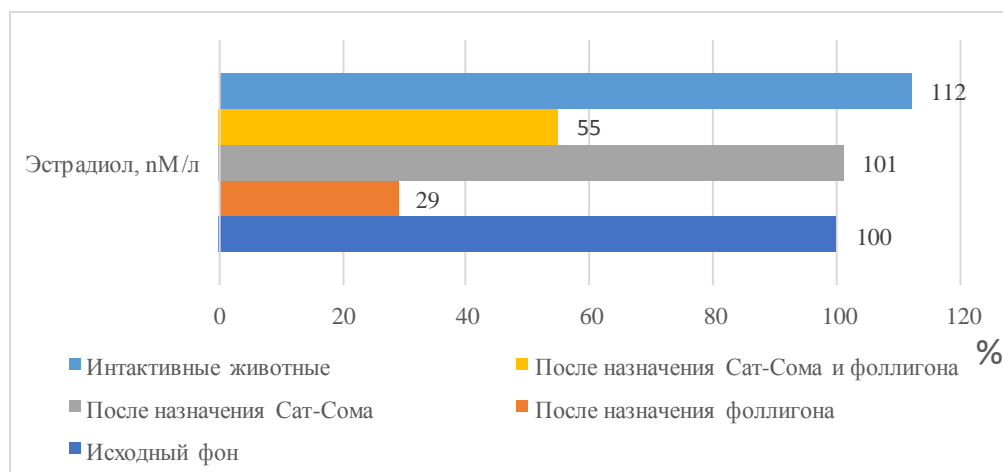
Значительные сдвиги отмечены в обмене углеводов и липидов, свидетельствующие о возрастании в организме животных интенсивности окислительно-восстановительных процессов. Так, количество глюкозы в крови коров после назначения препаратов фоллигон или Сат-Сома уменьшилось на 29,2 – 29,5 % ($p < 0,01$), а содержание молочной кислоты увеличилось на 20,4 – 27,2 % ($p < 0,01-0,001$). Соотношение лактат-пируват возросло с 7,1 до 9,1 – 9,8, или в 1,28 – 1,38 раза.



а



б



в

Рис. 14 - Изменение концентрации половых гормонов в сыворотке крови после применения биологически активных препаратов: а-прогестерон, б-тестостерон, в-эстрадиол.

Таблица 18 – Изменение белкового, углеводного и липидного профиля коров с гипофункцией яичников при назначении биологически активных препаратов

Показатели	Исходный фон	После назначения препаратов		
		Фоллигон	Сат-Сом	Сат-Сом+Фоллигон
Белок общий, г/л	77,7±1,06	77,8±1,28	79,6±1,11	78,3±2,46
Иммуноглобулины, г/л	22,6±0,74	28,4±2,07*	26,6±1,27	25,9±1,69
Глюкоза, мМ/л	3,73±0,07	2,63±0,09***	2,64±0,77***	2,63±0,10***
Лактат, мМ/л	1,03±0,06	1,31±0,05***	1,29±0,05**	1,24±0,04**
Пируват, мкМ/л	144,9±3,20	133,5±7,85	140,3±7,24	135,9±6,94
Лактат/пируват	7,1	9,8	9,2	9,1
Липиды общие, г/л	3,06±0,18	4,29±0,20***	4,00±0,29*	4,28±0,36**
Триглицериды, мМ/л	0,05±0,01	0,12±0,01***	0,13±0,01**	0,13±0,01***

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Таблица 19 – Изменение показателей содержания в крови коров витаминов и биоминералов при назначении биологически активных препаратов

Показатели	Исходный фон	После назначения препаратов		
		Фоллигон	Сат-Сом	Сат-Сом+Фоллигон
Витамин А, мкМ/л	1,07±0,23	2,01±0,20	1,94±0,15	2,09±0,18***
Витамин Е, мкМ/л	13,6±2,33	10,6±0,94	11,8±0,92	11,6±0,77
Витамин С, мкМ/л	8,2±2,05	20,4±3,52	11,2±0,78	10,0±1,30
Кальций, мМ/л	2,67±0,01	2,51±0,05	2,64±0,08	2,66±0,06
Фосфор, мМ/л	2,20±0,10	2,30±0,09	2,31±0,08	2,22±0,11
Магний, мМ/л	0,96±0,01	1,04±0,01	1,00±0,01	1,00±0,01
Медь, мкМ/л	12,5±0,60	12,5±0,40	11,0±0,44	11,7±0,36
Цинк, мкМ/л	44,4±1,60	49,6±5,21	52,8±3,18	53,4±5,43

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

При этом потребность липидов в энергетическом обеспечении организма животных снизилась. Так, содержание липидов в крови коров, обработанных препаратами фоллигон и Сат-Сом, увеличилось с $3,06 \pm 0,18$ г/л до $4,29 \pm 0,20 - 4,00 \pm 0,29$ г/л, или на 40,2 – 30,7 % ($p < 0,001-0,05$), а триглицеридов – с $0,05 \pm 0,01$ мМ/л до $0,12 - 0,13 \pm 0,01$ мМ/л, или в 2,4-2,6 раза ($p < 0,001$).

Об усилении окислительно-восстановительных процессов в организме животных после введения биологически активных препаратов свидетельствует также изменение показателей содержания в их крови витаминов и минералов (табл.19)

Как следует из данных таблицы 19, в сыворотке крови коров после введения препаратов фоллигон и Сат-Сом возрастает концентрация витаминов А и С. Количество витамина А увеличилось с $1,07 \pm 0,23$ до $1,94 \pm 0,15 - 2,09 \pm 0,18$ мкМ/л, или в 1,8 – 1,95 раза ($p < 0,001$), витамина С после введения фоллигона – в 2,49 раза ($p < 0,01$), а после введения Сат-Сома – в 1,37 раза.

Увеличению содержания в сыворотке крови витаминов А и С сопутствует снижение концентрации витамина Е с $13,6 \pm 2,33$ мкМ/л до $10,6 \pm 0,94 - 11,8 \pm 0,92$, или на 22,1 – 13,2 %, как результат его повышенного расхода в окислительных процессах, при отсутствии его синтеза в организме.

Изменение гормонально-метаболического статуса коров под действием препаратов гонадотропина и Сат-Сома сопровождалось повышением иммунологической резистентности организма коров, о чем свидетельствует увеличение концентрации в крови общих иммуноглобулинов (табл.18).

Их количество после введения фоллигона возросло с $22,6 \pm 0,74$ г/л до $28,4 \pm 2,07$ г/л, или на 25,7% ($p < 0,05$), после введения Сат-Сома – до $26,6 \pm 1,27$ г/л, или на 17,7% ($p < 0,05$), а после их комплексного назначения – до $25,9 \pm 1,69$ г/л, или на 14,6 %.

Таким образом, прямое или опосредованное действие гонадотропных препаратов и негормонального препарата Сат-Сом на систему аденогипофиз-яичники и общий гомеостаз животных с гиподисфункцией гонад обеспечивает восстановление их генеративной и гормональной функции и воспроизводительной способности коров.

В итоге, выполненные исследования позволили подтвердить данные литературы о роли соматотропного гормона в регуляции функции яичников у животных и предложить новый метод лечения коров при гиподисфункции гонад с использованием препарата Сат-Сом или его комбинации с гонадотропинами.

4.6. Экономическая эффективность предложенных методов лечения коров при гиподисфункции коров

В основу расчёта экономической эффективности лечения коров при гиподисфункции яичников положены следующие основные показатели:

- сокращение продолжительности бесплодия и предупреждения потерь молочной продуктивности из расчёта на каждый день 0,3 % от фактического среднегодового удоя по стаду (А.Г. Нежданов и др., 2008),
- сокращение продолжительности бесплодия и увеличения выхода приплода на каждый день 0,003 телёнка, стоимость которого приравнена к закупочной цене 4 ц молока,
- себестоимость производимой молочной продукции и рыночная цена реализации молока,
- снижение индекса оплодотворения и затрат на искусственное осеменение,
- стоимость фармакологических препаратов, используемых для лечения животных,

- дополнительные затраты на производство получаемой прибавочной продукции.

При среднегодовой продуктивности коров ОАО племзавод "Луч" 5100 кг, каждый день сокращаемого бесплодия ведёт к дополнительному получению 15,3 кг молока (5200 x 0,3 %). При закупочной цене молока 22 руб в денежном выражении это составляет 336,6 рублей (15,3 x 22 руб). Увеличение выхода приплода на 0,003 при стоимости новорожденного телёнка 8800 руб (4000 кг молока x 22 руб) даёт дополнительную продукцию на сумму 26,4 руб.

Общая стоимость дополнительно получаемой продукции при сокращении каждого дня бесплодия у одной коровы выражается в сумме 363 руб (336,6 руб + 26,4 руб).

При этом себестоимость производства этой продукции (1 кг молока) составляет 16 рублей, а стоимость одного искусственного осеменения коровы – 300 рублей.

Расчёт экономической эффективности методов восстановления воспроизводительной способности коров проведён по формуле:

$\mathcal{E} = P_n + Z_{ио} - D_3 - C_o$, где \mathcal{E} – фактическая экономическая эффективность, P_n – прирост продукции в денежном исчислении (стоимость продукции на 1 день x число сокращенных дней бесплодия), $Z_{ио}$ – снижение затраты на искусственное осеменение, D_3 – дополнительные затраты на производство прибавочной продукции, C_o – стоимость лечения животного.

4.6.1. Экономические показатели восстановления воспроизводительной способности коров с использованием гонадотропных препаратов и при их сочетании со стероидными средствами

Из данных таблицы 12 следует, что назначение коровам с гипофункцией яичников гонадотропного препарата Фоллигон снизило

продолжительность бесплодия у каждого включенного в опыт животного на 30,5 дней (83,8 – 53,3 дней) и в сочетании со стероидными средствами – на 46,3 дней (83,3 – 37,5 дней), индекс осеменения сократился в первом случае на 0,63 (2,25 – 1,62) и во втором – на 0,93 (2,25 – 1,32).

Затраты на лечение одного животного в первом случае составили 250 руб (стоимость 1000 ИЕ фоллигона) и во втором 392,8 руб (стоимость фоллигона 250 руб + стоимость трёх доз (12 мл) прогестерона – 104,4 руб + стоимость двух доз (4 мл) синестрола – 38,4 руб).

В итоге, использование **Фоллигона** для восстановления воспроизводительной функции коров позволило получить дополнительной продукции на сумму 11071 руб (363 руб x 30,5 дней), сократить затраты на искусственное осеменение на 189 руб (300 руб x 0,63). Дополнительные затраты на производство прибавочной продукции – 467 кг молока (30,5 дней x 15,3 кг) составляют 7466 руб (467 кг x 16 руб).

Фактическая экономическая эффективность по вышеприведённой формуле – $\Xi = 11071 + 189 - 7466 - 250 = 3544$ руб на одно обработанное животное.

Окупаемость каждого затраченного рубля на лечение коров фоллигоном по предотвращенному экономическому ущербу составляет **42,3** руб (11071:250) и по чисто получаемой прибыли **14,2** руб (3544:250).

При сочетании фоллигона и стероидных препаратов получено дополнительной продукции на сумму 16807 руб (363 x 46,3 дней), затраты на искусственное осеменение сокращены на 279 руб (300 руб x 0,93). На производство прибавочной продукции молока в количестве 708 кг (15,3 x 46,3 дней) затраты составят 11328 рублей (708 x 16 руб).

Фактическая экономическая эффективность составляет – $\Xi = 16807 + 279 - 11338 - 392,8 = 5365,2$ руб.

Окупаемость комплексного лечения коровы по предварительному ущербу составляет **42,8** руб (16807: 392,8) и по полученной прибыли **13,7** руб (5365,2: 392,8).

4.6.2. Экономические показатели восстановления воспроизводительной способности коров с использованием препаратов Сат-Сом и Фоллигона

Из данных таблицы 16 следует, что применение для лечения коров с гипофункцией яичников препарата Сат-Сом сократило продолжительность бесплодия у каждого животного на 36 дней (89,9 – 53,9 дней) и в сочетании с Фоллигоном – 50,7 дней (89,9 – 22,7 дней), индекс осеменения соответственно на 0,75 и 0,87.

Затраты на лечение одного животного при использовании двух инъекций Сат-Сом составили 440 рублей, а его сочетаний с фоллигоном – 407 руб (220 руб одна доза Сат-Сома + 187,5 – стоимость 750 ИЕ фоллигона).

При лечении коров препаратом **Сат-Сом** получено дополнительной продукции на сумму 13068 руб (363 руб x 36 дней), сокращено затрат на искусственное осеменение - 225 руб (300 руб * 0,75), затраты на производство дополнительной продукции молока составили 8813 руб (15,3_{руб} x 36_{дн} x 16_{руб}).

Фактическая экономическая эффективность составляет – Э = 13068 + 225 – 8813 – 440 = 4040 руб на животное.

Окупаемость каждого затраченного рубля на лечение одной коровы по предотвращенному ущербу составляет **30,2** руб (13293 : 440) и по прибыли – **9,2** руб (4040 : 440).

Сочетанное применение препарата **Сат-Сом и Фоллигона** позволяет получить дополнительный продукт на сумму 18404 руб (363 руб x 50,7 дней), затраты на её производство составили 12411 руб (15,3_{руб} x 50,7_{дн} x 16_{руб}), а на искусственное осеменение – сокращены на 261 руб.

Фактическая экономическая эффективность составляет – Э = 18404 + 261 – 12411 – 407,5 = 5846,5 руб.

Окупаемость каждого затраченного рубля на лечение по предотвращенному ущербу составляет **45,8** руб (18404 : 407,5) и по получаемой прибыли – **14,3** руб (5846,5 : 407,5).

5. Заключение

1. Гипофункция яичников у молочных коров, диагностируемая на 60-65 дни после родов, клинико-морфологически проявляется ациклией, отсутствием в яичниках желтых тел, наличием антральных фолликулов мелкого (3 – 5 мм) и среднего (7 – 8 мм) размеров при блокаде их дальнейшего роста и развития до предовуляторного состояния.

2. Послеродовая гипофункция яичников среди коров симментальской породы зарегистрирована в 19,5 % случаев, красно-пестрой – в 30,1 %, черно-пестрой голштинской – в 35,1 % случаев, и в среднем составила 28,9 %. Наибольший удельный вес среди них занимают коровы первой лактации, со среднегодовой молочной продуктивностью более 5 тыс кг, с продолжительностью межотельного периода более 13 мес, переболевшие послеродовым метритом, а так же коровы ультраактивного и инфрапассивного типов поведения.

3. Метаболический профиль коров с гипофункцией яичников в исследуемый период лактации не имел выраженных отличий от аналогичных показателей клинически здоровых циклирующих животных. Надо полагать, что первичная овариальная недостаточность у высокопродуктивных коров при полноценном их кормлении характеризует центральный гипоталамо-гипофизарный тип гомеостатической недостаточности, связанный с лактационной доминантой, поддерживаемой высоким уровнем продукции пролактина.

4. Гормонопродуцирующая функция яичников при их депрессивном состоянии у коров характеризуется нормальным уровнем концентрации в крови тестостерона и эстрадиола-17 β , отражающих наличие в них достаточного количества антральных фолликулов, и низким уровнем

концентрации прогестерона, отражающим гипопластическое состояние соединительнотканых структур гонад.

5. Спонтанное восстановление половой цикличности у интактных коров с гипофункцией яичников за трехмесячный период наблюдения составило 29,4 – 73,3 % при общей оплодотворяемости 23,5 – 26,7 %. Однократная инъекция коровам гонадотропного препарата Фоллимаг в дозе 1000 ИЕ обеспечила восстановление половой цикличности у 80-86,7 % животных при общей оплодотворяемости 65 – 80 %.

6. При включении в схему лечения коров с гипофункцией яичников трехкратных инъекций иммунокорректирующего препарата Аминоселетон или гормональных препаратов эстрогенного и прогестагенного действия с последующей инъекцией Фоллигона восстановление овуляторной функции гонад зарегистрировано у 90,5 – 95,4 % животных и оплодотворение у 71,4 – 81,8 %.

7. Двукратное парэнтеральное введение с интервалом 14 дней коровам с гипофункцией яичников негормонального препарата Сат-Сом в дозе 5 мг белка на 100 кг массы тела, снижающего концентрацию в крови соматостатина и способствующего повышению концентрации эндогенного соматотропина, обеспечило восстановление половой цикличности за $26,6 \pm 3,0$ дней у 93,3 % коров при оплодотворении в течение $41,1 \pm 5,5$ дней 80 %.

При сочетании однократной инъекции препарата Сат-Сом с однократной инъекцией фоллигона в дозе 750 ИЕ половая цикличность в течение $14,3 \pm 2,0$ дней зарегистрирована у 93,3 % коров и оплодотворение в течение $22,7 \pm 4,6$ дней у 85,7 % животных.

8. Восстановление овуляторной функции гонад и воспроизводительной способности коров с гипофункцией яичников при назначении биологически активных препаратов идет через нормализацию их гормонального статуса, активацию окислительно-восстановительных процессов и повышение общей иммунологической резистентности.

9. Экономическая эффективность лечения коров при гипофункции яичников по предотвращенному ущербу и получении чистой прибыли на 1 руб затрат составила при использовании Фоллигона соответственно 42,3 и 14,2 руб, Сат-Сома – 30,2 и 9,2 руб, Сат-Сома в сочетании с фоллигоном – 45,8 и 14,3 руб.

6. Практические предложения

1. В целях ранней диагностики у коров послеродовой дисфункции яичников осуществлять клинико-гинекологический контроль за их функциональным состоянием на 40-50 и 55-60 дни после отела. Критерием постановки диагноза гипофункция яичников следует считать состояние анэструса и отсутствие в яичниках желтого тела и фолликулов размером более 8 – 9 мм.

2. Лечение коров с гипофункцией яичников осуществлять путем однократной подкожной инъекции гонадотропного препарата Фоллигон или его аналога в дозе 750 - 1000 ИЕ или двукратной подкожной инъекцией препарата Сат-Сом в дозе 5 мг белка на 100 кг массы тела с интервалом 14 суток.

Для повышения эффективности данных методов лечения осуществлять комбинацию:

а – Фоллигона с иммунокорректирующим препаратом Аминоселетон по схеме: в 1, 3, 5 дни лечения инъектировать аминоселетон в дозах 30, 40, 50 мл, а на 7 день – гонадотропный препарат в дозе 750 – 1000 ИЕ;

б – Фоллигона с половыми стероидами по схеме: в 1 и 3 дни лечения внутримышечно вводить по 2 мл 2%-ного масляного раствора синестрола и по 4 мл 2,5%-ного масляного раствора прогестерона, на пятый день 4 мл прогестерона и на 7 день – подкожно инъектировать 750 – 1000 ИЕ гонадотропина;

в – препарата Сат-Сом с гонадотропным препаратом: однократно инъектировать Сат-Сом в дозе 5 мг белка/100 кг, а через 14 дней – гонадотропный препарат Фоллигон или его аналог в дозе 750 ИЕ.

3. Научно-практические результаты диссертации использовать в учебном процессе по курсам ветеринарного акушерства и физиологии животных, при написании учебников и учебных пособий.

7. Перспективы дальнейшей разработки темы

В ходе последующих работ по изучаемой теме следует расширить исследования по выявлению в механизмах регуляции и расстройств функции яичников роли метаболитических гормонов центральных и периферических эндокринных желёз и интраовариальных пара-аутокринных медиаторов класса цитокинов.

Список литературы

1. Акчурина Е.С. Результаты гормональной стимуляции репродуктивной функции коров при гипофункциональном состоянии гонад/ А.М. Семиволос, Е.С. Акчурина// Аграрная наука в XXI веке: Проблемы и перспективы: Сборник статей У11 всероссийской научно-практической конференции. – Саратов: Изд. Буква, 2014. – С. 148-151. (0,25/ 0,1 п.л.).
2. Акчурина Е.С. Эффективность гормональных препаратов для стимуляции воспроизводительной способности коров при гипофункции яичников // Автор. ... дис. ... к. вет.н. – Саратов, 2017. – 20 с.
3. Алехин Ю.Н. Значение энергетического питания в обеспечении репродуктивной функции коров / Ю.Н. Алехин // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Сб. науч. тр. ВНИВИПФиТ. – Воронеж. – 2009. – С. 28-32.
4. Артюх В. Сат-Сом: вклад в надои весом / В. Артюх, С.М. Юдин // Животноводство России. – 2006. – С. 37.
5. Болгов А.Е. Повышение воспроизводительной способности молочных коров: Учебное пособие / А.Е. Болгов, Е.П. Каманова, И.А. Хакана; Под ред. А.Е. Болгова и Е.П. Кармановой; ПетрГУ. – Петрозаводск, 2003. – 216 с.
6. Буянов А.А. Рекомендации по диагностике, гормональной профилактике и терапии дисфункции яичников у коров / А.А. Буянов.- Л., 1984.-20 с.
7. Буянов А.А. Эндокринные механизмы патогенеза и совершенствование гормональной терапии при дисфункциях яичников у коров: автореф. дис... канд. вет. наук / А.А. Буянов. – Воронеж, 1986-46 с.
8. Бурлеев В.А. Факторы роста и их роль в регуляции репродуктивной функции у больных / В.А. Бурлеев, А.С. Гаспаров, Н.С. Аванесян // Проблемы репродукции. – 1998. – № 3. – С. 17-25.

9. Быков В.А. Влияние Сат- Сома на гематологические показатели, воспроизводительные качества свиноматок, интенсивность роста и сохранность поросят: дис... канд. вет. наук: 16.02.01./ Быков В.А. – Белгород, 2006. – 119 с.

10. Валюшкин К.Д. Воспроизводительная функция яловых коров-первоцёлок после инъекций витамина Е, карбахолина и крови жеребых кобыл. / Материалы итоговой научной конференции за 1969 год Витебского ветеринарного института. – Витебск. – 1971. – С. 60-62.

11. Вареников М.В. Применение прогестагенов и их сочетаний при гипофункции яичников у коров-первотелок: автореф. дис. канд. вет. наук / М.В. Вареников. – Дубровицы, 2003. – 26 с.

12. Вареников М.В. Управление воспроизводством в молочном животноводстве: Практические рекомендации для ветеринарных специалистов. – М.: ЗАО “Мосагроген”. – 2014. – 70 с.

13. Великжанин В.И. Методические рекомендации по использованию этологических признаков в селекции молочного скота. – С-Петербург, 2000. – 19 с.

14. Власов С.А. Фетоплацентарная недостаточность у коров/С.А. Власов // ВГАУ. – Воронеж. – 2000. – 222 с.

15. Волкова О.В. Функциональная морфология женской репродуктивной системы /О.В. Волкова М.: Медицина, 1983. – 264 с.

16. Горбунов В.И. Гистоморфологические изменения маточных структур у коров в связи с результатом осеменения. – Доклады ВАСХНИЛ. – 1974. – №. 11. – С. 29-30.

17. Горпиченко Е.А. Фармакокоррекция воспроизводительной способности у коров при гипофункции яичников // Автор. ... дис. к. вет.н. – Краснодар, 2008. – 26с.

18. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея. – М.: Медицина, 1985, ил., 256 с.

19. Дюльгер Г.П., Седлецкая Е.С. Терапевтическая эффективность овулина при гипофункции яичников у коров / Г.П. Дюльгер, Е.С. Седлецкая // Российский ветеринарный журнал. – 2012. – № 3. – С. 8 – 10.
20. Дюльгер Г.П. Применение ультразвуковой диагностики в практике воспроизводства стада. М: Изд-во РГАУ-МСХА, 2013; 121 с.
21. Ельчанинов В.В. Методы контроля воспроизводства крупного рогатого скота / Е.Е. Ельчанинов, А.М. Чомаев, А.А. Гольдина, С.А. Мальцев // Дубровицы. – 2004. – С. 126.
22. Еремин, С. П. Методы ранней диагностики патологии органов размножения у коров/ С. П. Еремин // Ветеринария. – 2004. – № 4. – С. 38–41.
23. Желёв В.З., П.И. Шаталов, А.П. Джуров, Г.А. Черемисинов, А.Г. Нежданов и др. Производство и применение на гравогормона в животноводстве. – София (Болгария). – 1974. – 192 с.
24. Завадовский М.М. Теория и практика гормонального метода стимуляции многоплодия с.-х. животных / М.М. Завадовский. – М., 1963.
25. Зудилин В.А. Овариотропин и прозерин при бесплодии коров/ В.А. Зудилин, В.В. Амелина// Ветеринария. – 1982. – № 2. – С. 62-63.
26. Ивашкевич О.П. Ранняя диагностика беременности, профилактика и лечение при бесплодии коров // Автореф. ... дис. д. вет.н. – Витебск, 2009. – 42 с.
27. Косарева З.П. Применение Сыворотки и крови жеребых кобыл при гипофункции яичников и персистентных жёлтых телах у коров/ З.П. Косарева: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1971. –16 с.
28. Копытин В.К. Причины и профилактика бесплодия у коров / В.К. Копытин // Ветеринария. – 1986. – № 1. – С. 47-48.
29. Кондручиной С.Г. Эффективность применения методов акупунктуры при функциональных нарушениях яичников у коров в условиях стойлового содержания// Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Саратов, 2007. – 20 с.

30. Конопов В.П. Биотехника репродукции в молочном скотоводстве / В.П. Конопов, В.Я. Черных. – М., 2009. – 366 с.

31. Конопельцев И.Г. Влияние препарата Сат-Сом на иммунобиохимические показатели сыворотки крови и воспроизводительную функцию телок / И.Г. Конопельцев, В.Н. Слободняк и др. // Ветеринария. – 2011.– № 11. – С. 39 – 41.

32. Клинский Ю.Д., Даровских В.Е. Применение гормональных препаратов для повышения воспроизводительной функции в скотоводстве. – В кн.: Технология производства продуктов животноводства на промышленной основе. – М.: Колос, 1973. – С. 228-234.

33. Клинский Ю.Д. Направленная регуляция и интенсификация процессов размножения у сельскохозяйственных животных в условиях промышленной технологии // Гормоны в животноводстве: Бюл. научных работ – Дубровицы, 1981. – Вып. 64 – С. 7 – 8.

34. Клинский Ю.Д. Использование сурфагона для повышения оплодотворяемости коров / Ю.Д. Клинский, Чомаев А.Мг*, Огулов А.О. // Животноводство. 1987.№ – 1. – С.17-19.

35. Кобозева Л.В. Бионормализующее действие ПДС при дисфункции фолликулов яичника у коров// Автореф. дис. ... канд. вет. наук.- Курск, 2007. – 19 с.

36. Кузьмич Р.Г. Ятусевич Д.С. Сохранение репродуктивной функции коров в условиях промышленных технологий получения молока // Учёные записки Витебской государственной академии ветеринарной медицины. – 2011. Т . 47. – Вып. 2. – Ч.2. – С. 78-80.

37. Лебедева И.Ю. Влияние соматотропина, пролактина и инсулина на клетки гранулезы из атретических фолликулов коров / И.Ю. Лебедева, Т.И. Кузьмина, Т.В. Кибардина и др.// Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, №10. – С. 1281-1288.

38. Лебедева И.Ю. Биохимические и генетические аспекты регуляции пролактином овариальной функции коров на молекулярном и клеточном уровнях // Автор. ... дис. док. биол.н. – Дубровицы, 2010. – 35 с.

39. Лободин А.С. Влияние гонадотропина СЖК на функцию яичников и его применение для стимуляции воспроизводительной способности коров: Автореф. дис. ... канд. вет. Наук / А.С. Лободин. – Воронеж, 1982. – 21 с.

40. Масалов В.Н. Эффективность различных способов повышения оплодотворяемости коров в производственных условиях / В.Н. Масалов // Вестник ОрелГау. – 2007. – № 1. – С. 28-29.

41. Манухин, И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М., Гэотар // Медиа. – 2010. – 275 с.

42. Медведев Г.Ф. Послеродовые изменения в половых органах у коров. – Ветеринария. – 1981 - №.1 – 58-60 с.

43. Медведев Г.В. Использование сурфагона и деригистра на для повышения воспроизводительной функции коров/ Г.В. Медведев, Д.С. Долина //Материалы Всероссийской науч.и учеб.-метод.конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения. – Воронеж. – 1994. – С. 172-173

44. Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий / Ю.И. Шатохин, И.Н. Никитин, П.А. Чулков и др. – М., 1997. – 36 с.

45. Методические рекомендации по оценке и коррекции иммунного статуса животных // А.Г. Шахов, Ю.Н. Масьянов, М.И. Рецкий и др. – Воронеж, 2005. – 115 с.

46. Методические рекомендации по диагностике, терапии и профилактики нарушений обмена веществ // М.И. Рецкий, А.Г. Шахов, В.И. Шушлебин и др. – Воронеж, 2005. – 94 с.

47. Нежданов А.Г. Эффективность гормональной терапии при бесплодии коров / Г.А. Черемисинов, А.Г. Нежданов. – В кн.: Акушерство,

гинекология, искусственное осеменение и болезни молочной железы сельскохозяйственных животных. – Л., 1976. – С. 36-37.

48. Нежданов А.Г., Черемисинов Г.А. Стероидные гормоны в крови коров. – Ветеринария. – 1979. – № 12. – С. 46-47.

49. Нежданов А.Г. Гормональные и витаминные препараты для повышения оплодотворяемости и профилактики бесплодия у коров/ А.Г.

50. Нежданов// Сб. науч. тр. ВНИИНБЖ: Болезни органов воспроизводительной системы и новорожденного молодняка. – 1979. – Т. 3. – С. 24 – 27.

51. Нежданов А.Г. Послеродовая инволюция половых органов у коров / А.Г. Нежданов // Ветеринария. – 1983. – № 2. – С. 48-51.

52. Нежданов А.Г., Физиологические основы профилактики симптоматического бесплодия коров // Автореф. ... дис. канд. вет. наук. – Воронеж, 1987. – 39 с.

53. Нежданов А.Г., Соловьев Н.А. Половые стероиды в крови коров при гипофункции яичников / А. Г. Нежданов, Н.А. Соловьев // Ветеринария – 1988г. – №5. – С. 41-43.

54. Нежданов А.Г. Фоллимаг для регуляции половой цикличности у коров/ А.Г. Нежданов, К.А. Лободин, В.И. Матюнин, В.Е. Калужский // Ветеринария. – 2003. – № 5. – С. 32-35.

55. Нежданов А.Г. Фоллимаг для регуляции половой цикличности у коров/ А.Г. Нежданов, К.А. Лободин // Ветеринария. – 2003. – № 5. – С. 32-35

56. Нежданов А.Г. Современное представление о половом цикле самок животных // Ветеринария. – 2003. – № 11. – С. 32-36.

57. Нежданов А.Г. Восстановление плодовитости коров при гипофункции яичников/ А.Г. Нежданов, К.А. Лободин, Н.Е. Богданова // Ветеринария. – 2007. – № 7 – С. 39-45.

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

59. Никулин А.В. Коррекция обменно-трофических процессов у коров при дисфункциях яичников бионормализатором из плаценты // Автореф. дис. ... канд. вет. наук.- Белгород, 2005. – 22 с.

60. Никитина М.А. Дифференциальная диагностика овариальных дисфункций и восстановление плодовитости у коров при гиподисфункции яичников // Автор. ... дис. к. вет.н. – Саратов, 2015. – 17с.

61. Осетров А.А. Бесплодие, восстановление и стимуляция воспроизводительной функции коров и телок// Автореф. дис.... док. вет. н. – Львов, 1985. – 47 с.

62. Панков Ю.А. Кисспеприн и лептин в регуляции фертильности / Ю.А. Панков // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49. – № 5. – С. 707-715.

63. Паладьева Д.Е. Функциональные расстройства яичников / Д.Е. Паладьева, Е.В. Цапалина // Студенческий научный форум – 2016. VIII Международная студенческая электронная научная конференция. ООО „Научно-издательский центр „ Академия Естествознания,, . – Саратов. – 2016.

64. Племяшов К.В. Воспроизводительная функция у высокопродуктивных коров при нарушении обмена веществ и её коррекция// Автор. ... дис. док. вет.н. – С-Петербург, 2010. – 40 с.

65. Прокофьев М.И. Регуляция размножения сельскохозяйственных животных/ М.И. Прокофьев – Л.: Наука, 1983. – 269 с.

66. Прокофьев М.И. Влияние стероидов пролонгированного действия на репродуктивную функцию сельскохозяйственных животных. – В кн.: Гормоны в животноводстве: Научные труды ВАСХНИЛ. М. – 1977– С. 125-146.

67. Полянцев Н.И. Практические советы по борьбе с яловостью коров/Н.И. Полянцев. – М.: Россельхозиздат, 1978. – 191 с.

68. Полянцев Н.И. Гипофункция яичников у коров/ Н.И. Полянцев, В.Д. Слободской// Ветеринария. – 1984. – № 11. – С. 47-49.
69. Полянцев Н.И. Профилактика и терапия болезней органов размножения у коров/ Н.И. Полянцев // Ветеринария. – 1988. – № 7. – С. 41-44.
70. Полянцев Н.И. Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных/Н.И. Полянцев. – М.,Феникс, 2001. – 470 с.
71. Пятрашюнас А.А. Комплексная гормональная терапия дисфункций яичников у коров // Автор. ... дис. к. вет.н. – Воронеж, 1989. – 21 с.
72. Решетникова, Н.М. Современное состояние и стратегия воспроизводства стада при повышении молочной продуктивности крупного рогатого скота / Н.М. Решетникова, Г.В. Ескин, Н.А. Комбарова, Е. С. Порошина, И. И. Шавырин // Молочное и мясное скотоводство. – 2012. – № 3. – С. 2-4.
73. Ряпосова М.В. Распространение и структура гинекологических заболеваний у коров в племенных организациях Свердловской области / М.В. Ряпосова // Аграрный вестник Урала. – 2011. – № 6 (85). – С. 21 – 22.
74. Ряпосова, М.В. Система рационального использования популяционного и репродуктивного потенциала коров в Уральском регионе. Автореф. дис... док. наук / М.В. Ряпосова. – Екатеринбург, 2011. – 40 с.
75. Семиволос А.М. Восстановление плодовитости у тёлочек при гипофункции яичников: Автореф. дис. ...канд. вет. наук / А.М. Семиволос. – Ставрополь, 1985. – 20 с.
76. Середин В.А. Биотехнология воспроизводства в скотоводстве: учебное пособие. – Нальчик: ИЦ "Эль-Фа", 2004 – С. 472, ил.
77. Середин В.А. Цикл воспроизводства и половой цикл/ В.А. Середин// Аграрная Россия. – 2007. – № 5. – С. 37-44.
78. Семиволос С.А. Сравнительная оценка методов восстановления плодовитости коров при нарушении функции яичников // Автореф. ... дис. к.вет.н. – Краснодар, 2010. – 20 с.

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

80. Седлецкая Е.С. Клинико-эхографическая диагностика и оценка эффективности гормонотерапии коров при гипофункции и кистах яичников: дис. ... канд. вет. наук. – Воронеж, 2013. – С. 133.

81. Слободской В.Д. Диагностика, лечение и профилактика гипофункции яичников у коров / В.Д. Слободской // Совершенствование ветеринарных мероприятий в промышленном скотоводстве. – Персиановка, 1982. – С. 7-11.

82. Смирнова Е.И. Взаимосвязь функции яичников с гипоталамо-гипофизарной системой / Е.И. Смирнова // Ветеринария. – 1981. – № 4. – С. 48-49.

83. Соколовская И.И. О рациональных сроках осеменения коров/ И.И. Соколовская // Животноводство. – 1967. – № 2. – С. 57-61.

84. Соколовская И.И. О рациональных сроках осеменения коров/ И.И. Соколовская // Животноводство. – 1968. – №. 1. – С. 67-73.

85. Соловьев Н.А. Гормональная регуляция полового цикла у коров: Автореф. дис... канд. вет наук. – Персиановка, 1989. – 21 с.

86. Степанов Г.С. Эффективность гонадотропных препаратов в восстановлении репродуктивной функции у коров/ Г.С. Степанов, И.В. Смышляев // Научные основы профилактики и лечения патологии воспроизводительной функции сельскохозяйственных животных. Тез. докл. Воронеж, 1988. – С. 117-118.

87. Студенцов А.П. Об уплотненных отелах. – Животноводство. – 1961. – №5. – С. 87.

88. Чистяков И.Я. Гормональный препарат овариотропин/ И.Я. Чистяков, Н.Ф. Чулков, Н.Ф. Кукарекин, В.В. Амелина, А.Б. Казбиев, С.Х. Убайдов, А.И. Алиев// Ветеринария. – 1982. – № 6. – С. 48-50.

89. Чомаев А.М., Вареников М.В. Прогестагены при дисфункции яичников у первотёлок. // Ветеринария. – 2003. – № 3. – С. 38-39.
90. Шаталов П.И. Увеличение приплода с.-х. животных/П.И. Шаталов.- Свердловгиз.,1948.
91. Шаталов П.И. Изготовление и применение СЖК и КЖК/П.И. Шаталов. – М., 1971.
92. Шмаров А.В. Эндокринные механизмы регуляции полового цикла и методы нормализации воспроизводительной функции у коров // Автореф. ... дис. к.вет.н. – Воронеж, 1992. – 20 с.
93. Шипилов В.С. Овосстановлении половой функции у коров при персистентном жёлтом теле яичника/ В.С. Шипилов, А.И. Филоненко//Ветеринария. – 1975. – № 12. – С. 79-84.123.
94. Шипилов В.С. Больше внимания профилактике бесплодия коров/ В.С. Шипилов//Животноводство. – 1975. – № 7. – С. 63-67.
95. Шипилов В.С. Восстановление функции яичников у телок / В.С. Шипилов, А.М. Семиволос // Ветеринария. – 1983 – № 12. – С. 47-48.
96. Шипилов В.С. Послеродовая стимуляция половой функции коров / В.С. Шипилов, В.А. Чирков. – Киев: Урожай, 1987. – С. 184.
97. Шубин, А.А. Применение Сурфагона и биостимуляторов для регуляции воспроизводительной функции высокопродуктивных коров/ А.А. Шубин, Н.Л. Писакова, В.Б. Новиков// Ветеринария. –1994. – № 7. – С. 35-37.
98. Филатов А.В., Селезнева К.А., Дурсенев М.С. Влияние препарата Сат-Сом на организм хряков-производителей.//Материалы международной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию со дня рождения профессора Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров. – Воронеж, 2012. – С. 492-496.
99. Черемисинов Г.А. Гормональная регуляция функции яичников у коров / Г.А. Черемисинов // Ветеринария. – 1972. – № 11. – С. 34-37.

100. Черемисинов Г.А., Нежданов А.Г. Влияние прогестерона и гравогормона на яичники и матку коров. – Ветеринария – 1973 – № 12. – С. 76-78.

101. Черемисинов Г.А. Разработка и совершенствование гормональных методов регуляции и стимуляции воспроизводительной функции коров: автореф. дис... докт. вет. наук/Г.А.Черемисинов: Воронеж, 1975 – 57 с.

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

103. Черемисинов Г.А. Совершенствование биотехнологии интенсивного воспроизводства животных/ Г.А. Черемисинов. – Уфа, 1992. – 275 с.

104. Чистяков И.Я., Убайдов С.Х. Воспроизводительная функция каракульских овец под воздействием гормональных препаратов. – В кн.: Проблемы эндокринологии сельскохозяйственных животных и применение гормональных препаратов в животноводстве: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. – Ленинград-Пушкин, 1975. – С. 90-92.

105. Чомаев Азрет. Мероприятия по улучшению воспроизводства стада крупного рогатого скота в хозяйствах/ А. Чомаев, Клинский Ю., Колодиев. – М., Мосагроген, 2000. – 46 с.

106. Чомаев Азрет, Вареников М.В., Оборотин А.Е. Управление воспроизводством в молочном животноводстве. – М.: ЗАО “Мосагроген”. 2014. – 68 С.

107. Шаталов П.И. Кровь жеребых кобыл для борьбы с бесплодием животных/П.И. Шаталов// Ветеринария. – 1965. – № 3. – С. 75-78.

108. Шаталов П.И. Применение гравогормона для повышения плодовитости и регуляции половой функции у животных // Гравогормон в животноводстве. – М.: Колос.1975. – С. 154 – 168.

109. Шириев В.М. Гормональная терапия при дисфункции яичников у коров /В.М. Шириев, В.И. Лопарев, В.А. Титова //Ветеринария. – 2000. – №10. – С. 34 – 36.

110. Яновский И.И., Турченко А.Н. Влияние гормональных препаратов на воспроизводительную функцию коров // Сборник науч. Трудов Досково сельхозинститута. – 1973. – Т. 8. – Вып. 1. – С. 65-68

111. Яролинская М.И. Значение Кисспептина в регуляции функции репродуктивной системы / М.И. Яролинская, Н.Ф. Ганбарли, Э.К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV. – Вып.6. – С. 4-18.

112. Юдин В.С., Зернов В.С., Ескин Г.В. Влияние биологически активного препарата Сат-Сом на спермопродукцию сельскохозяйственных животных и птицы //Материалы международной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию со дня рождения профессора Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров. – Воронеж, 2012. – С. 533-538.

113. Юдин В.С. Эффективность применения ветеринарного препарата Сат-Сом хрякам-производителям / В.С. Юдин, А.В. Филатов, К.А. Селезнева // Зоотехния. – 2013. - № 6. – С. 30-32.

114. Яновский И.И. Влияние гормональных препаратов на воспроизводительные функции коров/ И.И. Яновский, А.Н. Турчинко // Сб. научн. тр./ Донской с/х ин-т. – 1973. Т. 8. – Вып.1. – С. 65-68.

115. Adams G.P. Association between surges of follicle-stimulating hormone and the emergence of follicular waves in heifers/ G.P. Adams, R.L. Matteri, J.P. Kastelic et al.// J. Reprod. Fertil. – 1992. – Vol. 94. – P. 177-188.

116. Amstalden M. Central infusion of recombinant ovine leptin normalizes plasma insulin and stimulates a novel hypersecretion of luteinizing hormone after

short-term fasting in mature beef cows / M. Amstalden, M.R. Garcia, R.L. Stanko e.a // Biol. Reprod. – 2002. – Vol. 66. – N. 5. – P. 1555-1561.

117. Amstalden M. Effects of leptin on gonadotropin-releasing hormone release from hypothalamic-infundibular explants and gonadotropin release from adenohypophyseal primary cell cultures: further evidence that fully nourished cattle are resistant to leptin / M. Amstalden, P.G. Harms, T.H. Welsh // Anim Reprod Sci. – 2005. – Vol. 85. – P. 41-52.

118. Armstrong D.G., Gong J.G., Webb R. Interactions between nutrition and ovarian activity in cattle: physiological, cellular and molecular mechanisms / D.G. Armstrong, J.G. Gong, R. Webb // Reprod. Suppl. – 2003. – Vol. 61. – P. 403-414.

119. Austin E.J. Alterations in intrafollicular regulatory factors and apoptosis during selection of follicles in the first follicular wave of the bovine oestrous cycle / E.J. Austin, M. Mihm, P.G. Knight, J.L.H. Ireland // Biol. Reprod. – 2001. – Vol. 64. – P. 839-848.

120. Baker T.G., Hunter R.H.F. Oogenesis and Follicular Growth in the Cow: Implications for Superovulation. With 1 Reads .In book: Control of Reproduction in the Cow. – 1978. – P. 34-49. DOI: 10.1007/978-94-009-9753-0_2

121. Batista A.M. The expression and localization of leptin and its receptor in goat ovarian follicles / A.M. Batista, D.M. Silva, M.J. Rego, F.L. Silva, E.C. Silva // Anim Reprod Sci. - 2013. – Vol. 141. – P. 142-147.

122. Beam S.W. Energy balance and ovarian follicle development prior to first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat / S.W. Beam, W.R. Butler // Biol. Reprod. – 1997. – Vol. 56. – N. 1. – P. 133-142.

123. Beam S.W. Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows / S.W. Beam, W.R. Butler // J. Reprod. Fertil. – 1999. – Vol. 54. – P. 411-424.

124. Britt Jack H. Oocyte development in cattle: physiological and genetic aspects / Jack H. Britt // R. Bras. Zootec. – 2008. – Vol. 37. – P. 110-115
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-35982008001300013>

125. Boird D.T. Gonodotrophic control of follicular development and function during the oestrous cycle of the ewe / D.T. Boird // J. Reprod. Fert. – 1981. – V. 30. – P. 119-133.

126. Burke C.R. Use of a small dose of estradiol benzoate during diestrus to synchronize development of the ovulatory follicle in cattle/ C.R. Burke, M.L. Day, C.R. Bunt, K.L. Macmillan // J. Anim Sci. – 2000. – Vol. 78. – N. 1. – P. 145-151.

127. Butler W.R. Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle/ W.R. Butler // J. Animal Repr. Sci. – 2000. – Vol. 60-61. – P. 449-457.

128. Butler W. R. Inhibition of ovulation in the postpartum cow and the lactating sow / W. R. Butler // Livest. Prod. Sci. – 2005. – Vol. 98. – P. 5-12.

129. Caraty A. Biphasic response in the secretion of gonadotrophin-releasing hormone in ovariectomized ewes injected with oestradiol / A. Caraty // The Journal of Endocrinology. – 1989 – Vol. 123. – P. 375-382.

130. Cavestany D. Effect of prepartum diet on postpartum ovarian activity in Holstein cows in a pasture-based dairy system / D. Cavestany, C. Vinales, M.A. Crowe // Anim Reprod Sci. – 2009. – Vol. 114 – P. 1-13.

131. Christensen A. Hormonal Regulation of Female Reproduction / A. Christensen, G.E. Bente, R. Cabrera, H.H. Ortega, N. Perfito, T.J.Wu and Micevych // Horm Metab Res. – 2012. – Vol. 44. – N. 8. – P. 587-591.

132. Crowe M.A. Resumption ovarian cyclicity in postpartum dairy cows/ M.A. Crowe// Reprod. Dom. Anim. – 2008. – Vol. 43. – Supp. 1.5. – P. 20-28.

133. Staples C.R. Influence of supplemental fats on reproductive tissues and performance of lactating cows / CR Staples, JM Burke, WW. Thatcher // J Dairy Sci. 1998. – Vol. 81. – P. 856-871.

134. Bachelot A., Binart N. Reproductive role of prolactin / A. Bachelot, N. Binart// Reproduction. – 2007. – Vol. 133. – N. 2. – P. 361-369.

135. Berndtson A.K., Vincent S.E., Fortune J.E. Low and high concentrations of gonadotropins differentially regulate hormone production by theca interna and granulosa cells from bovine preovulatory follicles tson / A.K.

Berndtson, S.E. Vincent, J.E. Fortune // Biol Reprod. – 1995. – Vol. 52. – N. 6. – P. 1334-1342.

136. Bergfeld, E.G.M. Changing dose of progesterone results in sudden changes in frequency of LH pulses and secretion of 17 β -estradiol in bovine females / E.G.M. Bergfeld, F.N. Kojima, A.S. Cupp, M.E. Wehrman, K.E. Peters, V. Mariscal, T. Sanchez, and J.E. Kinder. // Biol. Reprod. – 1996. – Vol. 54. – P. 546-543.

137. Britt J.H. Prospects for controlling reproductive processes in cattle, sheep and swine from recent findings in reproduction / J.H. Britt // J. Dairy Sci. – 1979. – V. 62. – N. 4. – P. 651-655.

138. Chase C.C. Patterns of ovarian growth and development in cattle with a growth hormone receptor deficiency / C.C. Jr. Chase, C.J. Kirby, A.C. Hammond, T.A. Olson // J. Anim Sci. – 1998. – Vol. 76. – N. 1. – P. 212-219.

139. Chebel R.C. Reproduction in dairy cows following presynchronization and resynchronization/ R.C. Chebel, J.E.P. Santos, R.L.A. Cerri et al.// J. Dairy Sci. – 2006. – Vol. 89. – P. 4205-4219.

140. Chagas L.M. Invited review: New perspectives on the role of nutrition and metabolic priorities in the sub fertility of high-producing dairy cows / L.M. Chagas, J.J. Bass, D. Blache, C.R. Burke, J.K. Kay, D.R. Lindsay, M.C. Lucy, G.B. Martin, S. Meier, F.M. Rhodes, J.R. Roche, W.W. Thatcher and R. Webb // J. Dairy Sci. – 2007. – Vol. 90. – P. 4022-4032.

141. Christensen A. Hormonal Regulation of Female Reproduction / A. Christensen, G.E. Bente, R. Cabrera, H.H. Ortega, N. Perfito, T.J. Wu and Micevych // Horm Metab Res. – 2012. – Vol. 44. – N. 8. – P. 587-591.

142. Cole H.H., Hart G.H. Cex hormones in the blod serum of mares. «Amer. J. Physiol.», №1, 1930.

143. Creve T., Lehn-Jensen H. Embryo transplantation in cattle: non-sirgical transfer of 6 1/2 7 1/2 - day old embryos to lactating dairy cows under farm conditions / T. Creve, H. Lehn-Jensen // Acta veter.scand. – 1979. Vol. 20. – Fact. 1. – P. 135-144.

144. Crowe M.A. Resumption ovarian cyclicity in postpartum dairy cows / M.A. Crowe // *Reprod. Dom. Anim.* – 2008. – Vol. 43. – Suppl. 5. – P. 20-28.
145. Crowe, M.A. Effects of stress on postpartum reproduction in dairy cows. / M.A. Crowe, E.J. Williams // *J. Anim. Sci.* – 2012. – Vol. 90. – P. 1722-1727.
146. Cushman R.A. Alteration of activation, growth, and atresia of bovine preantral follicles by long-term treatment of cows with estradiol and recombinant bovine somatotropin / R.A. Cushman, J.C. DeSouza, V.S. Hedgpeth // *J. Dairy Sci.* – 1993. – Vol. 76. – N. 4. – P. 1014-1027.
147. Day, M.L. Current concepts on the control of puberty in cattle / M.L. Day, L.H. Anderson // *J. Anim. Sci.* – 1998. – Vol. 76. – Suppl. 3. P 1–15.
148. Dawuda P.M. Mechanisms linking under-nutrition and ovarian function in beef heifers / P.M. Dawuda, J.R. Scaife, J.S. Hutchison, K.D. Sinclair // *Anim Reprod Sci.* – 2002. – Vol. 74. – P. 11-26.
149. Danielle Scheetz. Smith and James J. Ireland. Granulosa cells are refractory to FSH action in individuals with a low antral follicle count. / Scheetz Danielle, K. Folder Joseph, W. Yeorge // *Reproduction, Fertility and Development.* – 2012. – Vol. 24. – P. 327-336.
150. DeLaSota R L. Effects of recombinant bovine somatotropin (somatotribove) on ovarian function in lactating and nonlactating dairy cows / R L DeLaSota, M C Lucy, C R Staples, W W Thatcher // *J. Dairy Sci* – Vol. 76. – P. 1002-1013.
151. De Rensis F. Heat stress and seasonal effects on reproduction in the dairy cow a review / F. De Rensis, R.J. Scaramuzzi *Theriogenology.* – 2003. – Vol. 60. – N. 6. – P. 1139-51.
152. Denicol A.C. Low progesterone concentration during the development of the first follicular wave reduces pregnancy per insemination of lactating dairy cows/ A.C. Denicol, G.Jr. Lopes // *J Dairy Sci.* – 2012. – Vol. 95. – N. 4. – P. 1794-806. doi: 10.3168/jds.2011-4650.

153. Diskin M.G. Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle / M.G. Diskin // *Animal Reproduction Science*. – 2003. – Vol. 78. – P. 345–370.

154. Downey B. Regulation of the estrous cycle in domestic animals: A review / B. Downey // *Canad. Veter. J.* – 1980. – V. 21. – N. 11. – P. 301-306.

155. Drugociu G. Nervous typology of cows as a determining factor of sexual and productive behavior / G. Drugociu, L. Runceanu, R. Nicorici, V. Hritcu, S. Pascal // *Anim. Breed.* – 1977. – Vol. 45. – P. 2975–2985.

156. Dunn T.G. Nutrition and the post-partum interval of the ewe, sow and cow. Part XIV: Biennial symposium on embryo survival in beef heifers / T.G. Dunn, C.C. Kaltenbach // *Anim. Sci.* – 1980. – Vol. 69. – P. 411-417.

157. Eichenlaub-Ritter U. Expression in in-vivo and in-vitro growing and maturing oocytes: focus on regulation of expression at the translational level / U. Eichenlaub-Ritter, M. Peschke // *Hum Reprod Update*. – 2002. – Vol. 8. – P. 21–41.

158. Etherington W.G. Reproductive performance of dairy cows following treatment with cloprostenol 26 and/or 40 days postpartum: A field trial / W.G. Etherington, S.W. Martin, B.N. Bonnett // *Theriogenology*. – 1988. – Vol. 29. – P. 565-577.

159. Evans N. Estradiol requirements for induction and maintenance of the gonadotropin-releasing hormone surge: implications for neuroendocrine processing of the estradiol signal / N. Evans // *Endocrinology*. – 1997. – Vol. 138. – P. 5408-5414. doi: 10.1210/endo. 138. 12.5558.

160. Fonseca F.A. Reproductive traits of Holsteins and Jerseys. Effects of age, milk yield, and clinical abnormalities on involution of cervix and uterus ovulation, estrous cycles, detection of estrus, conception rates and days open / F.A. Fonseca, J.H. Britt, B.T. McDaniel et al./ *J.Dairy Sci.* – 1983. – Vol. 66. – P.1128-1147.

161. Forde N. Oestrous cycles in *Bos Taurus* cattle/ N. Forde, M.E. Beltman, P. Lonergan, M. Diskin, J.F. Roche // *Anim Reprod Sci.* – 2011. – Vol. 124. – P. 163-169.

162. Gazal, O.S. Gonadotropin-releasing hormone secretion into third ventricle cerebrospinal fluid of cattle: correspondence with the tonic and surge release of luteinizing hormone and its tonic inhibition by suckling and neuropeptide / O.S. Gazal, L.S. Leshin, R.L. Stanko, M.G. Thomas, D.H. Keisler, L.L. Anderson, G.L. Williams // *Y. Biol. Reprod.* – 1998. – Vol. 59. – P. 676–683.

163. Garnsworthy P.C. Nutrition, metabolism, and fertility in dairy cows: 3. Amino acids and ovarian function / P.C. Garnsworthy, J.G. Gong, D.G. Armstrong, J.R. Newbold, M. Marsden, et al // *J. Dairy Sci.* – 2008. – Vol. 91 – P. 4190-4197.

164. Gaytan F. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary / F. Gaytan // *J. Clin. Endocrinol. And Metab.* – 2003. – V. 2. – P. 879-887.

165. Ginther O.J . Role of low circulating FSH concentrations in controlling the interval to emergence of the subsequent follicular wave in cattle / O.J. Ginther, D.R. Bergfelt, M.A. Beg and K. Kot // *Reproduction.* – 2002. – Vol. 124. – P. 475-482.

166. Ginther O.J. Dose-response study of intrafollicular injection of insulin-like growth factor-I on follicular fluid factors and follicle dominance in mares / O.J. Ginther, E.L. Gastal, M.O. Gastal // *BiolReprod.* – 2004. – V. 70. – P. 1063-1069.

167. Gong JG, Bramley TA, Webb R. The effects of recombinant bovine somatotropin on ovarian function in heifers: follicle populations and peripheral hormones / J.G. Gong, T.A. Bramley, R. Webb // *Biol Reprod.* – 1991. – Vol. 45. – P. 941-94.

168. Grunert E. Gedanken zum Einsatz von Hormonen bei Fertilitätsstörungen des Rindes / E. Grunert // *Tierzucht.* – 1977. – Vol. 29. – N. 11. – P. 474-476.

169. Grumbach M. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Kronenberg H., Melmed S., Polonsky K, Larsen P, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Eleventh Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. – P. 969-1166.
170. Gumen A. Follicular size and response to ovsynch versus detection of estrus in Anovular and Ovular Lactating Dairy Cows / A. Gumen, J.N. Guenther, M.C. Wiltbank. // *J. Dairy Sci.* – 2003 (2004). – Vol. 86. – № 10. – P. 3184-3194.
171. Hamilton S.A. Characterization of ovarian follicular cysts and associated endocrine profiles in dairy cows / S.A. Hamilton, H.A. Garverick, D.H. Kesler et al. // *Biol. Reprod.* – 1995. – Vol. 53. – N. 4. – P. 890-898.
172. Hansen P.J. Effects of heat stress on mammalian reproduction / P.J. Hansen // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2009. – Vol. 364. – N. 1534. – P. 3341-3350. doi: [10.1098/rstb.2009.0131](https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0131)
173. Hernandez-Medrano J.H. Nutritional Influences on Folliculogenesis / J.H. Hernandez-Medrano, B.K. Campbell, R. Webb // *Reprod Domest Anim.* – 2012. – Vol. 47. – P. 274-282.
174. Hunter R.H.F. Pre-ovulatory arrests and peri-ovulatory redistribution of competent spermatozoa in the isthmus of the pig oviduct / R.H.F. Hunter // *J. Reprod. Fertil.* – 1984. – Vol. 72. – P. 203-211.
175. Hull K.L. Autoregulation of central and peripheral growth hormone receptor mRNA in domestic fowl / K.L. Hull, S. Harvery // *J Endocrinol* February. – 1998. – Vol. 156. – P. 323-329. doi: [10.1677/joe.0.1560323](https://doi.org/10.1677/joe.0.1560323)
176. Huo LJ, Fan HY, Zhong ZS, Chen DY, Schatten H, Sun QY. Ubiquitin-proteasome pathway modulates mouse oocyte meiotic maturation and fertilization via regulation of MAPK cascade and cyclin B1 degradation. *Mech Dev.* 2004;121:1275–87. Suppl 4:274-82. doi: [10.1111/j.1439-0531.2012.02086.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02086.x).
177. Ireland J.J. Development of non-ovulatory antral follicles in heifers: changes in steroids in follicular fluid and receptors for gonadotrophins / J.J. Ireland, J.F. Roche // *Endocrinology.* – 1983 a. – Vol. 112. – P. 150-156.

178. Ireland J.J. Growth and differentiation of large antral follicles after spontaneous luteolysis in heifers: Changes in concentrations of hormones in follicular fluid and specific binding of gonadotrophin to follicles / J.J. Ireland, J.F. Roche // *J. Anim. Sci.* – 1983 b. – Vol. 57. – P. 157-167.

179. Ireland J. Follicle numbers are highly repeatable within individual animals but are inversely correlated with FSH concentrations and the proportion of good-quality embryos after ovarian stimulation in cattle / J. Ireland, F. Ward, F. Jimenez-Krassel, J.L.H. Ireland, G.W. Smith, P. Lonergan // *Hum Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1687-1695.

180. Ireland J.J. Does size matter in females? An overview of the impact of the high variation in the ovarian reserve on ovarian function and fertility, utility of anti-Mullerian hormone as a diagnostic marker for fertility and causes of variation in the ovarian reserve in cattle / J.J. Ireland, G.W. Smith, D. Scheetz, F. Jimenez-Krassel, J.K. Folger, J.L.H. Ireland, F. Mossa, P. Lonergan // *Reprod Fertil.* – 2011. – Vol. 23. – P. 1-14.

181. Jaškowski J.M. Wstępne badania nad wykorzystaniem implantów norgestometu (Crestar, Intervet) w terapii tzw. krów problemowych / J.M. Jaškowski, Z. Kaźmierczak, K. Urbaniak, T. Nowak // *Życie Wet.* – 2000. – Vol. 75. – P. 46-48.

182. Karsch F. Steroid feedback inhibition of pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone in the ewe / F. Karsch // *Biology of Reproduction.* – 1987. – Vol. 36. – P. 1207-1218.

183. Kamimura S. Postpartum resumption of ovarian activity and uterine involution monitored by ultrasonography in Holstein cow / S. Kamimura, T. Ohgi, M. Takahaahi, T. Tsukamoto // *J. Vet. Sci.* – 1993. – Vol. 55. – N. 4. – P. 643-647.

184. Kesner J.S. Evidence that estradiol induces the preovulatory LH surge in cattle by increasing pituitary sensitivity to LHRH and then increasing LHRH release / J.S. Kesner, E. M. Convey and C.R. Anderson. // *Endocrinology.* – 1981 a. – Vol. 108. – P. 1386-1391.

185. Kesner J.S. Negative feedback as an obligatory antecedent to the estradiol-induced luteinizing hormone surge in ovariectomized pigs / J.S. Kesner, E.A. Price-Taras, R. R. Kraeling // *Biol. Reprod.* – 1989. – Vol. 41. – N. 3. – P. 409-413.
186. Kenyon A.G. Ovarian responses and embryo survival in recipient lactating Holstein cows treated with equine chorionic gonadotropin / A.G. Kenyon, G. Jr. Lopes, L.G. Mendonca // *Theriogenology.* – 2012. – Vol. 77. – N. 2. – P. 400-411. doi: 10.1016/j.theriogenology.2011.08.014. Epub 2011 Sep 29.
187. Khurshid A.S. Management of some ovarian disorders in post-partum crossbred cows / A.S. Khurshid and A. Anjum // *Online Veterinary Journal (Vet Scan.* – Vol. 7. – N. 1. – 2012. – P.111.
188. Kinder J.E. Endocrine basis for puberty in heifers and ewes / J.E. Kinder, E.G.M. Bergfelt, M.E. Wehrman, K.E. Peters, F.N. Kojima, *J. Reprod // J. Reprod. Fertil.* – 1995. – Suppl. 49. – P. 393-407.
189. Kuhn M. Characterization of days dry for United States Holsteins / M. Kuhn, J. Hutchinson // *J. Dairy Sci.* – 2005. – Vol. 88. – N. 3. – P. 1147-1155
190. Lavoie V. Effect of prostaglandin F_{2α} on the estrus cycle corpora lutea and progesterone of hysterectomised cows / V. Lavoie, G. Poncelet, D. Han // *J. Anim. Sci.* – 1975. – V. 41. – № 1. – P. 166-171.
191. Larsen J.L. Prolactin inhibition of pregnant Mare's serum stimulated follicle development in the Rat Ovary / J.L. Larsen, A. Bhanu and W.D. Odell // *Endocr Res.* – 2009. – Vol. 16. – N. 4. – P.449-459.
192. Lamming G., Darwash A. The use of milk progesterone profiles to characterize components of subfertility in milked dairy cows / G. Lamming, A. Darwash // *Anim. Reprod. Sci.* – 1998. – V. 52. – P. 175-90.
193. Lamming G.E. The use of milk progesterone radioimmunoassay in the diagnosis and treatment of subfertility in dairy cows/ G.E. Lamming, D.C. Bulman // *Brit. Vet. J.* – 1976. – Vol. 132. – P. 506-517.

194. Levin J. In vivo release of luteinizing hormone-releasing hormone estimated with pushpull cannulae from the mediobasal hypothalami of ovariectomized, steroid-primed rats / J. Levin // *Endocrinology*. – 1980. – Vol. 107. – P. 1782-1790. doi: 10.1210/endo-107-6-1782.
195. Liang C.G., Su Y.Q., Fan H.Y. Mechanisms regulating oocyte meiotic resumption: roles of mitogen-activated protein kinase / C.G. Liang, Y.Q. Su, H.Y. Fan // *Mol Endocrinol*. – 2007. – Vol. 21. – P. 2037-2055.
196. Mapletoft R.J. Control of ovarian function for assisted reproductive technologies in cattle / R.J. Mapletoft, G.A. Bó, P.S. Baruselli. // *Anim. Reprod.* – 2009. – Vol. – N. 1. – P. 114-124.
197. McNeilly, A.S. (1980a) Prolactin and the control of gonadotrophin secretion in the female / A.S. McNeilly // *J. Reprod. Fert.* – Vol. 58. – P. 537-549.
198. Mendonca L.G. Effects of resynchronization strategies for lactating Holstein cows on pattern of reinsemination, fertility, and economic outcome / L.G. Mendonca, S.T. Dewey, G. Jr. Lopes // *Theriogenology*. – Vol. 77. – N. 6. – P. 1151-1158. doi: 10.1016/j.theriogenology.2011.10.021. Epub 2012 Jan 26.
199. Mihm M. Endocrine regulation of ovarian antral follicle development in cattle / M. Mihm, E.C.L. Bleach // *Anim. Reprod. Sci.* – 2003. – Vol. 78. – N. 3-4. P. 217-237.
200. Millar R.P. Kisspeptin antagonists: unraveling the role of kisspeptin in reproductive physiology / R.P. Millar, A.K. Roseweir, J.A. Tello, R.A. Anderson, J.T. George // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 1364. – P. 81–89.
201. Moran C. Puberty in heifers: a review / C. Moran, J.F. Quirke, J.F. Roche // *Anim. Reprod. Sci.* – 1989. – Vol. 18. – P.167-182.
202. Moenter S. The estradiol-induced surge of gonadotropin-releasing hormone in the ewe/ S. Moenter, A. Caraty, F. Karsch // *Endocrinology*. – 1990. – Vol. 127. – P. 1375-11384. doi: 10.1210/endo-127-31375.

203. Moenter S. Pattern of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion leading up to ovulation in the ewe: existence of a preovulatory GnRH surge / S. Moenter, A. Caraty, Locatelli // *Endocrinology*. – 1991. – Vol. 129. – P. 1175-1182. doi: 10.1210/endo-129-3-1175.

204. Moenter S. Dynamics of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion during the GnRH surge: insights into the mechanism of GnRH surge induction / S. Moenter, R. Brand, F. Karsch // *Endocrinology*. – 1992. – Vol. 130. – P. 2978-2984. doi: 10.1210/endo.130.5.1572305

205. Moreira F. Effects of presynchronization and bovine somatotropin on pregnancy rates to a timed artificial insemination protocol in lactating dairy cows/ F. Moreira, C. Orlandi, C.A. Risco et al. // *J. Dairy Sci.* – 2001. – Vol. 84. – P. 1646-1659.

206. Monniaux D (2012). Superovulatory responses and embryo production in ruminants: lessons from ovary. Proceedings of the 28th Annual Meeting A.E.T.E: 7-40.

207. Murphy M. G. Effect of dietary intake on pattern of growth of dominant follicles during the oestrous cycle in beef heifers / M.G. Murphy, W.J. Enright, M.A. Crowe, K. McConnell, L.J. Spicer & M.P.J. F. Boland Roche // *Journal of Reproduction and Fertility*. – 1991. – Vol. 92. – N. 2. – P. 333-338.

208. Nakanishi T. Possible role of mouse poly(A) polymerase mGLD-2 during oocyte maturation / T. Nakanishi, H. Kubota, N. Ishibashi, S. Kumagai, et al. // *Dev Biol*. – 2006. – Vol. 289. – P. 115-126.

209. Nilsson E. Basic fibroblast growth factor induces primordial follicle development and initiates folliculogenesis / E. Nilsson, J.A. Parrott and M.K. Skinner // *Mol Cell Endocrinol*. – 2001. – Vol. 175. – P. 123-130.

210. Nilsson E. Kit ligand and basic fibroblast growth factor interactions in the induction of ovarian primordial to primary follicle transition / E. Nilsson, K. Skinner Michael // *Mol Cell Endocrinol*. 2004 – Vol. 214. – N. 1-2. – P. 19-25.

211. Opsomer G. Analysis of ovarian dysfunction in high yielding dairy cows after calving based on progesterone profiles / G. Opsomer, M. Coryn, H. Deluyker, A. de Kruif // *Reprod. Dom. Anim.* – 1998. – Vol. 33. – P.193-204.

212. Opsomer G. Risk factors for postpartum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: A field study/ G. Opsomer, Y.T. Gröhn, J. Hertl et al. // *Theriogenology.* – 2000. – Vol.53. – P. 841-857.

213. Perez C.C. Follicular growth patterns in repeat breeder cows / Perez CC, I Rodriguez, F Espana, J Dorado, M Hidalgo, J Sanz // *Veterinary Medicine – Czech.* – 2003. – Vol. 48. – P. 1-8.

214. Pielecka-Fortuna J. Kisspeptin acts directly and indirectly to increase Gonadotropin-Releasing hormone neuron activity and its effects are modulated by estradiol / J. Pielecka-Fortuna, Z. Chu, S. Moenter // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149. – N. 4. – P. 1976-1986.

215. Pfaffl M. “Development and validation of an externally standardised quantitative insulin-like growth factor-I RT-PCR using lightcycler SYBR green I technology,” in *Rapid Cycle Real-Time PCR*, S. Meuer, C. Wittwear, and K. Nakagawara, Eds., pp. 281–291, Springer, Berlin, Germany, 2001. View at Google Scholar.

216. Quennell J.H. Basic fibroblast growth factor expression in isolated small human ovarian follicles / J.H. Quennell, Stanton J-A.L. and P.R. Hurst // *Molecular Human Reproduction.* – 2004. – Vol. 10. – N. 9. – P. 623-628.

217. Rauh N.R. Calcium triggers exit from meiosis II by targeting the APC/C inhibitor XErp1 for degradation / N.R. Rauh, A. Schmidt, J. Bormann, E. A. Nigg, T.U. Mayer // *Nature.* – 2005. – Vol. 437. – P. 1048-1052.

218. Rensis D.E. Heat stress and seasonal effects on reproduction in the dairy cow-a review / D.E. Rensis, R.J. Scaramuzzi // *Theriogenology.* – 2003. – Vol. 60. – N. 6. – P. 1139-1151.

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

220. Richards M.W. Effect of varying levels of post-partum nutrition and body condition at calving on subsequent reproductive performance in beef cattle / M.W. Richards, J.C. Spitzer, M.B. Warner // J. Anim. Sci. – 1986. – Vol. 62. – P. 300-306.

221. Rhodes F.M. Sequential changes in ovarian follicular dynamics in Bos Indicus heifer before and after nutritional anestrus / F.M. Rhodes, L.A. Fitzpatrick, K.W. Entwistle, G. De'ath // J. Reprod. Fertil. – 1995. – Vol. 104. – P. 41-49.

222. Roche J.F. Postpartum anoestrus in dairy and beef cows / J.F. Roche, M.A. Crow, M.P. Boland / Animal Reproduction Science. – 1992. – Vol. 28. – Iss. 1-4. – P. 703-712. [https://doi.org/10.1016/0378-4320\(92\)90123-U](https://doi.org/10.1016/0378-4320(92)90123-U)

223. Roche J.F. Reproductive management of postpartum cows// J.F. Roche, D. Mackey, M.D. Diskin / Animal Reproduction Science. – 2000. – Vol. 60-61. – P.703-712. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(00\)00107-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(00)00107-X)

224. Roth Z. Effect of Treatment with Follicle-Stimulating Hormone or Bovine Somatotropin on the Quality of Oocytes Aspirated in the Autumn from Previously Heat-Stressed Cows / Z. Roth, A. Arav, R. Braw-Tal, A. Bor, and D. Wolfenson // J. Dairy Sci. – 2002. – Vol. 85. – P. 1398-1405.

225. Roche J.F. The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency / Roche J.F. // Anim. Reprod Sci. Roche J.F. – 2006. – Vol. 96. – N. 3-4. – P. 282-296.

226. Robincon J.J. Nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle / J.J. Robincon, C.J. Ashworth, J.A. Rooke, L.M. Mitchell, T.G. McEvoy // Anim Reprod Sci. – 2006. – Vol. 78. – P. 345-370.

227. Russe I. Oogenesis in cattle and sheep/ I.Russe // Bibl Anat. – 1983. – Vol. 24. – P. 77 – 92.

228. Rukkwamsuk T. Relationship between tri-acylglycerol concentrations in the liver and first ovulation in postpartum dairy cows / T. Rukkwamsuk, T. Wensing, T.A.M. Kruij // Theriogenology. – 1999. – Vol. 51. – P. 1113-1142.

229. Russe I. Oogenesis in cattle and sheep / 1. Russe // *Bibl. Anat.* – 1983. – Vol. 24. – P. 77-92.
230. Saito, T. and Specific receptors for prolactin in the ovary / T. Saito and B.B. Saxena // *Acta Endocrinol. Copenh.* – 1975. – Vol. 80. – P. 126–137.
231. Savio J. D. Pattern of growth of the dominant follicles during the oestrous cycle of heifers / J. D. Savio, L. Keenan, M. P. Boland, and J. F. Roche. // *J. Reprod. Fertil.* – 1988. – Vol. 83. – P. 663-671.
232. Savio J. D. Development of dominant follicles and length of ovarian cycles in postpartum dairy cows/ J.D. Savio, M.P. Boland, J.F. Roche// *J. Repr. Fertil.* – 1990. – Vol. 88. – P. 581-591.
233. Sakaguchi M. Postpartum Ovarian Follicular Dynamics and Estrous Activity in Lactating Dairy Cows / M Sakaguchi, Y. Sasamoto, T. Suzuki et al. // *J. Dairy Sci.* – 2004. – Vol. 87. – P. 2114-2121.
234. Scheetz D. Granulosa cells are refractory to FSH action in individuals with a low antral follicle count / D. Scheetz, K. Joseph Forger, G.W. Smith // *Reproduction, Fertility and Development.* – 2012. – Vol. 24. – P. 327-336. doi.org/10.1071/RD11020
235. Selk G.E. relationships among weight change, body condition and reproductive performance of range beef cows / Selk, R.P. Wettemann, K.S. Lusby // *J. Anim. Sci.* – 1988. – Vol. 66. – P. 3153-3159.
236. Seifi H.A. Effects of anionic salts supplementation on blood pH and mineral status, energy metabolism, reproduction and production in transition dairy cows / H.A. Seifi, M. Mohri, N. Farzaneh // *Res Vet Sci.* – 2010. – Vol. 89. – P. 72-77.
237. Silvas E., Moldovan H. Cencerati privind oportunitatea interventurilor profilactice – curative in perioada puerperala: La vacecimpozionul «Probleme de ameliorare, tehnologie de crestere s' patologie la taurine si ovine». 1980. – P. 152 – 158.

238. Sirois J. Ovarian follicular dynamics during the estrous cycle monitored by real-time ultrasonography / J. Sirois and J.E. Fortune // *Biol. Reprod.* – 1988. – Vol. 39. – P. 308-107.

239. Sinclair K.D. Ovulation of the first dominant follicle arising after day 21 postpartum in suckling beef cows / K.D. Sinclair, R. Revilla, J.F. Roche // *J. Anim. Sci.* – 2002. – Vol. 75. – P 115-126.

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

241. Slama K. Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in Japanese quail / K. Slama, K. Koudela, J. Tenora, A. Mathova // *Experientia.* – 1996. – Vol. – 52. – N. 7. – P. 702-706.

242. Smith S.M. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress / S.M. Smith, W.W. Vale // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2006. N. 8. – 4. – P 383-395.

243. Staples C.R. Relationship between ovarian activity and energy status during the early postpartum period of high producing dairy cow / C.R. Staples, W.W. Thatcher, J.H. Clark // *J. Dairy Sci.* – 1990. – Vol. 73. – P. 938-947.

244. Stevenson J.S. Treatment of cycling and noncycling lactating dairy cows with progesterone during Ovsynch / J.S. Stevenson // *J. Dairy Sci.* – 2006. – Vol. 89. – P. 2567-2578.

245. Townson, D.H.; Tsang, P.C.W.; Butler, W.R. et al. Relationship of fertility to ovarian follicular waves before breeding in dairy cows / D.H. Townson, P.C.W. Tsang, W.R. Butler, et al. // *Journal of Animal Science.* 2002. – Vol. 80. – N. 4. –P. 1053-1058.

246. Yusuf, M. Reproductive performance of repeat breeders in dairy herds / M. Yusuf, T. Nakao, G. Gautam, S. T. Long, C. Yoshida, K. Koike & A.

Hayashi // *Theriogenology*. – 2010. – Vol. 73. – P. 1220-1229.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.01.016>.

247. Wolfenson D. Impaired reproduction in heat stressed: basic and applied aspects / D. Wolfenson, Z. Roth, R. Meidan // *Anim Reprod Sci*. – 2000. – Vol. 60. – P. 535-547.

248. Wolfenson, D. Effect of heat stress on follicular development during the estrous cycle in lactating dairy cattle. / D. Wolfenson et. al. // *Biol. Reprod*. – 1995. – N. 52. – P. 1106-1113.

249. Wolfenson, B. Seasonal and acute heat stress effects on steroid production by dominant follicles in cows. / B. Wolfenson et. al. // *Anim. Reprod. Sei*. – 1997. – N. 47. – P. 9-19.

250. Wrathall J.H.M. Production of immunoactive inhibin by bovin granulose cells in serum-free culture: effects of exogenous steroids and FSH / J.H.M. Wrathall, P.G. Knight // *Domest. Anim. Endocrinol*. – 1993. – Vol. 10. N. 4. – P. 289-304. doi: 10.1016/0739-7240(93)90033-8

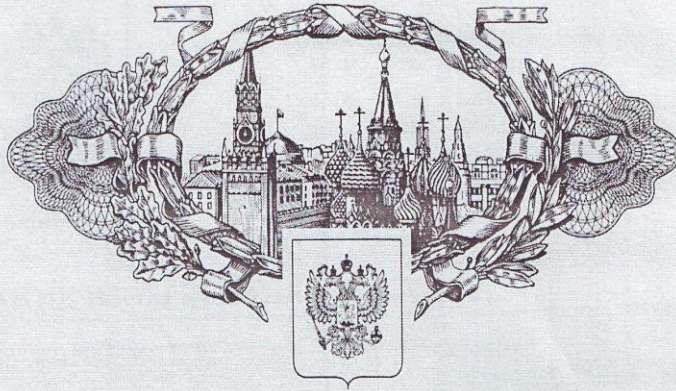
251. Zemjanis R. Production, reproduction, veterinarian. – Am. Assn. bovine practitioners Annual conference 11 (Proceedings). – 1976. – 57-60.

252. Господинов Г. и др. Приложение на гравохормона за скъсяване на сервис периода и влиянието му върху инереуията на гонадотропините хормони и белтъчно свързания йод в кръвта на кравата. – *Ветер. – Мед. Науки*. – 1978. – В. 15. – № 9. – С. 79-85.

253. Господинов Г.М. Проучване върху и терапиятана анафродизията прикравите/ Г.М. Господинов, Г.В. Гюльбинов, И. М. Джурова// *Ветер. – мед. науки*. – 1983. – Т.20. – № 8. – С. 61-66.

ПРИЛОЖЕНИЕ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2531939

**СПОСОБ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОЛОВОЙ
ЦИКЛИЧНОСТИ И ПЛОДОВИТОСТИ КОРОВ ПРИ
ГИПОФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ**

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 № 2013148966

Приоритет изобретения 05 ноября 2013 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 02 сентября 2014 г.

Срок действия патента истекает 05 ноября 2033 г.

*Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Л.Л. Кирий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 531 939**⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 35/16 (2006.01)

A61K 35/50 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013148966/15, 05.11.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.11.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.11.2013

(45) Опубликовано: 27.10.2014 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2306944 C1, 27.09.2007. ВУ 16512
C1, 30.10.2012. JP 10072370 A, 17.03.1998.
МАХОТКИНА Г. Использование СЖК для
стимуляции половой функции у коров//
Морфофункциональные изменения в
организме животных при воздействии
внешних факторов, 1987. с. 68-71

Адрес для переписки:

394087, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114Б,
ВНИВИПФиТ, патентно-информационный
отдел, патентоведу

(72) Автор(ы):

Нежданов Анатолий Григорьевич (RU),
Михалёв Виталий Иванович (RU),
Скориков Владимир Николаевич (RU),
Панфилова Анастасия Олеговна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский
ветеринарный институт патологии,
фармакологии и терапии Российской
академии сельскохозяйственных наук (ГНУ
ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии) (RU)(54) СПОСОБ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОЛОВОЙ ЦИКЛИЧНОСТИ И ПЛОДОВИТОСТИ КОРОВ
ПРИ ГИПОФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

(57) Реферат:

Заявленное изобретение относится к области
ветеринарии предназначено для восстановления
половой цикличности и плодовитости коров при
гипофункции яичников. Способ включает
однократное парентеральное введение
гонадотропного препарата ГСЖК - фоллигона
в дозе 1000 ИЕ на 7 день от начала лечения на
фоне предварительных инъекций 2,5%-гопрогестерона в дозе 4 мл на 1, 3 и 5 дни
терапевтического курса, 2%-го синестрола в дозе
2 мл на 1 и 3 день и элеовита в дозе 5 мл на 1 и 7
день лечения. Заявленное изобретение
обеспечивает нормализацию гормонального-
метаболического статуса и восстановление
функциональной активности яичников у коров.
2 табл., 2 пр.

RU 2 531 939 C 1

RU 2 531 939 C 1