

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Саратовский государственный
аграрный университет им. Н.И. Вавилова»**

На правах рукописи

**Клинико-экспериментальные исследования по
применению препарата Митрек для лечения
коров при хроническом эндометрите**

Панков Иван Юрьевич

06.02.06. - ветеринарное акушерство и биотехника
репродукции животных

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель: доктор
ветеринарных наук,
профессор Семиволос А.М.

С А Р А Т О В 2 0 1 8

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы	4
Степень разработанности темы	4
Цель и задачи исследований	5
Объект исследования	5
Предмет исследования	5
Научная новизна	5
Теоретическая и практическая значимость работы	6
Методология и методы исследования	6
Степень достоверности и апробация результатов.	6
Положения, выносимые на защиту	7
Публикации	7
Объем и структура диссертации	8
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Распространение эндометритов у коров и наносимый ими экономический ущерб	9
1.2. Этиопатогенез эндометритов у коров	16
1.3. Методы терапии и профилактики эндометритов у коров	23
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Материалы и методы исследований	39
2.2. Результаты собственных исследований	44
2.3. Разработка метода лечения коров при эндометрите препаратом «Митрек»	44
2.3.1. Организация доклинических исследований по определению токсичности препарата «Митрек» на лабораторных	44

	животных	
2.3.2.	Параметры острой пероральной токсичности препарата «Митрек» на мышах	48
2.3.3.	Параметры острой пероральной токсичности препарата «Митрек» на крысах	56
2.3.4.	Изучение субхронической токсичности препарата «Митрек» на крысах	62
2.3.5.	Изучение субхронической токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения «Митрек» на коровах	75
2.4.	Распространение акушерско-гинекологической патологии у коров в хозяйствах Саратовской области	84
2.5.	Бактериологические исследования содержимого матки коров при хроническом эндометрите	92
2.5.1.	Видовой состав микрофлоры экссудата матки коров при хроническом эндометрите и чувствительность выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам	92
2.6.	Терапевтическая эффективность применения препаратов при хроническом эндометрите у коров	98
2.6.1.	Терапевтическая и экономическая эффективность препарата «Митрек» при хроническом гнойно-катаральном эндометрите у коров	98
3.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
4.	РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ	110
5.	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	111
6.	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	112
7.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	113
	ПРИЛОЖЕНИЕ	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Ведущим фактором, сдерживающим интенсификацию воспроизводства стада, является широкое распространение среди коров акушерско-гинекологической патологии, что неизбежно приводит к бесплодию и яловости, преждевременной выбраковке самок. Значительное место (28,26-30,0%) среди акушерско-гинекологической патологии занимают хронические эндометриты (Д. В. Шестаков, 2000; М. В. Назаров соавт., 2003; Ю. Г. Попов, 2009; А. М. Белобороденко с соавт., 2012; Е. С. Муравина (2013). R. Kasimanickam et al., 2004).

Этиология эндометритов очень разнообразна, но ведущая роль принадлежит микроорганизмам: бактериям, грибам, вирусам (С. С. Дегтярева, И. С. Коба, А. Н. Турченко, 2006; Т. Е. Григорьева, 2012; В. И. Михалёв, 2012; S. J. LeBlanc, T. Osawa, J. Dubuc, 2011).

Последние годы характеризуются интенсивными научными изысканиями по разработке новых, высокоэффективных лекарственных средств, преимущественно антимикробного действия. К сожалению, проводимые исследования не привели к существенному снижению заболеваемости коров эндометритами.

Несмотря на критические замечания, методы этиотропной терапии, основанные на применении препаратов, содержащих антибиотики и химиотерапевтические средства, которые воздействуют на микрофлору матки, продолжают оставаться основным направлением борьбы с эндометритами у коров (В.Г. Гавриш, 2000; Р.С. Козлов, 2006; Д.А. Ерин, 2011; И.С. Головань, Л.Г. Войтенко, 2014).

Степень разработанности темы. Изучением распространения различных форм эндометритов занимались Племяшов К. В. (2010), Нежданов А. Г. (2012), В. И. Михалёв (2012). Разработке методов лечения и профилактики эндометритов у коров посвящены работы многих ученых (К.Д. Валюшкин, 2001; И.Г. Конопельцев, 2011; В. А. Калашников, 2004; Е.В. Громько, М.В.

Назаров, Л.И. Сидоренко, С.В. Тихонов, 2008; K. N. Galvão, L. F. Greco, J.M. Vilela, 2009; J.M. Dubuc et al., 2011).

Проблема широкой распространённости хронических эндометритов у коров, ограниченный выбор методов терапии при данном заболевании и определило выбор темы диссертационной работы.

Цели и задачи исследований. Целью настоящей работы являлось изучение распространения эндометритов у коров в хозяйствах Саратовской области, клиничко-экспериментальные исследования по обоснованию применения нового метода лечения коров при хроническом эндометрите.

Для решения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- изучить острую и субхроническую токсичность препарата «Митрек» на лабораторных животных;
- изучить субхроническую токсичность применения препарата «Митрек» на коровах;
- изучить распространение акушерско-гинекологической патологии у коров в хозяйствах Саратовской области;
- клиническая и ультразвуковая оценка состояния матки, яичников у клинически здоровых и больных эндометритом коров;
- установить терапевтическую и экономическую эффективность применения препарата «Митрек» для лечения коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом.

Объект исследований. Лабораторные животные, коровы с хронической формой эндометрита.

Предмет исследования. Научное обоснование применения препарата «Митрек» для лечения коров при хроническом эндометрите.

Научная новизна. Впервые:

- изучены параметры острой пероральной токсичности препарата «Митрек» на мышах;
- изучены параметры острой пероральной токсичности препарата «Митрек» на крысах;

- изучена субхроническая токсичность препарата «Митрек» на крысах;
- изучена субхроническая токсичность лекарственного препарата для ветеринарного применения «Митрек» на коровах;
- установлена терапевтическая и экономическая эффективность лечения коров при хроническом эндометрите препаратом «Митрек».

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан и предложен производству метод лечения коров с хроническим эндометритом, основанный на внутриматочном введении препарата «Митрек». Полученные данные вносят существенный вклад в использование препаратов для лечения коров с различными формами эндометритов. Высокая терапевтическая эффективность применения препарата «Митрек» установлена в производственных условиях АО «ПЗ «Мелиоратор» Марковского района Саратовской области.

Полученные в ходе исследований данные использованы:

- ветеринарными специалистами СПК «Колхоз Красавский» Лысогорского района Саратовской области для лечения коров при хроническом эндометрите;
- в научно-исследовательской работе аспирантов биологического и ветеринарного профиля;
- в учебном процессе ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова» при изучении дисциплины «Ветеринарное акушерство и гинекология».

Методология и методы исследования. Методологической основой изучения препарата «Митрек» для лечения коров, больных хроническим эндометритом, является комплексный подход к изучаемой проблеме с использованием современных методов исследования (клинические, лабораторные, УЗИ, микробиологические, гематологические, биохимические и статистические).

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения, заключение и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы. Экспериментальные

исследования выполнены на сертифицированном современном оборудовании. Обоснованность и достоверность результатов исследований подтверждена статистической обработкой полученных данных.

Материалы диссертационной работы доложены на 1 Всероссийской научно-практической конференции «Разработки и инновации молодых исследователей» ФГБОУ ВО «Волгоградский ГАУ» (Волгоград, 2017); на международной научно-практической конференции «Ветеринарная медицина. Современные проблемы и перспективы развития» ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ им. Н. И. Вавилова» (Саратов, 2018); международной научно-практической конференции «Современное состояние животноводства: проблемы и пути их решения» НИИСХ Юго-Востока (Саратов, 2018).

Основные материалы диссертационной работы включены в тематику курсовых работ, программу по дисциплине «Ветеринарное акушерство и гинекология» для студентов очного и заочного обучения по специальности 36.05.01. - Ветеринария.

Положения, выносимые на защиту:

- параметры острой и субхронической пероральной токсичности препарата «Митрек» на мышах, крысах и коровах;
- распространение акушерско-гинекологической патологии у коров в хозяйствах Саратовской области;
- видовой состав микрофлоры экссудата матки коров при хроническом эндометрите;
- чувствительность микрофлоры матки коров при хроническом эндометрите к антибиотикосодержащим препаратам;
- терапевтическая и экономическая эффективность препарата «Митрек» для лечения коров при хроническом гнойно-катаральном эндометрите.

Публикации. Основные результаты исследований опубликованы в 8 научных работах, в том числе 4 работы - в рецензируемых научных журналах, общим объемом 2,27 печ. л. и 1,39 печ. л. принадлежит лично соискателю.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах текста в компьютерном исполнении, содержит 32 таблицы, 11 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 219 источников, из которых 156 отечественных, 65 иностранных авторов и приложения.

1. Обзор литературы

1.1. Распространение эндометритов у коров и наносимый ими экономический ущерб

Сроки продуктивного использования коров сокращаются из-за их выбраковки по причине акушерско-гинекологической патологии. Значительное место среди акушерско-гинекологических заболеваний у коров занимают эндометриты, которые приводят к длительному бесплодию, причиняя хозяйствам значительный экономический ущерб. Наиболее часто данная патология регистрируется среди коров молочных пород (И.С. Коба, А.Н. Турченко, 2001; Л.Г. Войтенко, 2000; К.Д. Валюшкин, 2001; И.Г. Конопельцев, 2004; В. А. Калашников, 2004; В. И. Михалёв, 2012; А.М. Белобороденко и др., 2012; А.Г. Нежданов, 2012; Е.С. Муравина, 2013; I. M. Sheldon et al., 2006; K. N. Galvão, L. F. Greco, J.M. Vilela, M.F., 2009; J.M. Dubucet al., 2011).

Студенцов А.П., Шипилов В.С. и др. (1986) в зависимости от клинического проявления острого послеродового эндометрита разделяют его на следующие формы: катаральный, гнойно-катаральный, гнойный, фибринозный, некротический и гангренозный. По их мнению, у коров наиболее часто встречается гнойно-катаральный эндометрит.

После проведения акушерско – гинекологической диспансеризации 13,4 тысяч коров, Черемисинов Г.А., Ткаченко Ю.Г. (1991) диагностировали послеродовой гнойно – катаральный эндометрит у 31,2% отелившихся самок.

Мерзляков С.В. (2006) показал, что послеродовым эндометритом болеет 18,3% животных, у 9,7% при этом регистрируют гнойно – катаральную форму, а у 4,8% фибринозную.

По данным Борисовой Т.Б. (1995) основной патологией послеродового периода у коров является острый эндометрит, который регистрируется у 52,8% коров после отела и в 71,6% случаях протекает в гнойно – катаральной форме.

Семиволос А.М., Авдеенко В.С. (2014) сообщают, что уровень заболеваемости эндометритом у отелившихся коров в хозяйствах Саратовской области составляет 33-48%.

Клиническими исследованиями установлено, что послеродовой эндометрит у коров – первотелок регистрируется значительно чаще (42,3%) по сравнению с полновозрастными животными- 23,2% (Д.В. Шестаков, 2000).

Исследованиями Головань И.С., Войтенко Л.Г.(2014) установлено, что в Ростовской области у коров в лактационный период хронический эндометрит возникает у 28,26%, а субклинический – 33,33% коров. Авторы пришли к заключению, что степень распространения эндометритов зависит от породы животных. Среди коров голштинской породы эндометрит установлен у 36,5%, айширской – 34,2%, бурой швицкой – 29,3% самок.

По данным Турченко А.Н., Коба И.С. (2009) на основании многолетних исследований пришли к выводу, что послеродовой эндометрит является преобладающей послеродовой патологией у коров, распространенность которого в хозяйствах Краснодарского края составляет от 31,6 до 67,3%. По сведениям авторов, катаральный эндометрит регистрируется в среднем у 20,9% животных, гнойно – катаральный - 60%, фибринозный - 12,1%, некротический - 6,9%.

О широком распространении симптоматологического бесплодия у коров в хозяйствах Краснодарского края указывает и Громыко Е.В.(2010). По данным автора симптоматологическое бесплодие регистрировали у 35 - 65,0% бесплодных коров. Причем, наиболее часто возникали острые гнойно-катаральные эндометриты (27,1- 37,2%). Установлено влияние сезона года на распространение эндометритов. Так в весенний период времени (март-май) эндометриты возникали у 61,8% коров, что объясняется снижением питательной ценности кормов, нарушением метаболических процессов в организме животных и снижением их естественной резистенции. Тогда как с августа по ноябрь отмечается резкое снижение возникновения эндометритов у коров (до 39,%).

По материалам Коба И.С., Турченко А.Н. (2001) у коров 11 хозяйств 7 районов Краснодарского края после отела послеродовые эндометриты возникают в среднем у 50,5% животных. Кроме того, авторы отмечают сезонный характер возникновения данной патологии. Так чаще всего коровы заболевают в зимне-весенний период (57,5-61,3%), а в летний - только 37,5-45,3%.

По данным Ильинского Е.В. (1983) в хозяйствах Краснодарского края по причине бесплодия и яловости коров, ежегодные потери достигают 110-120 тыс. телят, не менее 130-150 тыс. тонн молока и 20-22 тыс. тонн мяса.

Причем, при бесприязном содержании коров на животноводческих комплексах Краснодарского края, хроническая форма эндометрита встречается у 24,8 % животных, тогда как при привязном содержании коров хронический эндометрит регистрировали только у 10,6 % самок. Частота возникновения хронической формы эндометрита у коров существенно возрастает - с 30 по 200 день после родов. Авторы отмечают, что с 30 по 100 день после отела хронический эндометрит возникает у 38,8%, от 100 до 200 дней – у 35,3%, а в более поздние сроки (200 дней) – только у 25,9 % самок (М.С. Дубовикова, И.С. Коба, Н.И. Крюков, 2016).

После анализа данных ветеринарной отчетности Родин И.А. (2002) пришел к выводу, что в хозяйствах Краснодарского края коровы заболевают послеродовым эндометритом в 15 – 52% случаях.

По материалам Л.Г. Войтенко (2000), Варовой Л.Е., Войтенко Л.Г.(2017) послеродовой эндометрит регистрируется у 22,8 - 42% коров хозяйств Ростовской области.

По данным Григорьевой Т.Е. (2012) в хозяйствах Чувашии послеродовой эндометрит регистрируется у 12 – 40% отелившихся коров.

Возникновение у коров эндометритов после родов в различных хозяйствах Центрально-Черноземного региона РФ по результатам экспериментальных исследований, проведенных Шапошниковым И.Т. (2013) колеблется в пределах от 21 до 70%. Автор также указывает на высокую

заболеваемость коров данной послеродовой патологией в хозяйствах промышленного типа с высокой концентрацией животных.

Исследования, проведенные Ю.А. Долженковым (2009) в Воронежской области, свидетельствуют о высокой заболеваемости отелившихся коров острым эндометритом, который диагностируется в среднем у 37,5% животных.

Племяшов К.В. (2010) установил, что эндометриты у коров в Ленинградской области встречаются довольно часто и регистрируются от 36 до 52% самок после отела.

Заболеваемость коров послеродовым эндометритом в хозяйствах Московской области по данным Панкова Б.Г. (2003) находится в пределах от 5,6 до 60,8%.

Бочкарев В.Н. и др. (2000) в хозяйствах Костромской области эндометрит регистрировали у 25 – 31 % коров.

Белобороденко А.М. (1990) отмечает, что в климатических условиях Западной Сибири эндометрит регистрируется у 26,1 – 29,8 % коров.

Мясникова Н.Г. (2011) сообщает, что заболеваемость коров послеродовым эндометритом в хозяйствах Смоленской области за 9 лет исследований составила от 15,6 до 17,0%.

Исследования, проведенные Ериным Д.А. (2011) свидетельствуют, что послеродовой эндометрит у коров в Орловской, Белгородской и Воронежской областях регистрируется у 30,2-48,2% отелившихся коров. Анализ, проведенный автором, показывает, что степень проявления данной послеродовой патологии находится в прямой зависимости от уровня молочной продуктивности коров. При удое среднегодовом 3500-4000 кг молока эндометриты возникали у 30,2-32,1%. При удое в 4500-5000 кг эндометриты регистрировали у 34,9-35,4%, 5500-6000 –39,1-41,9% и при удое свыше 6500 кг – 48,2%.

В хозяйствах Ставропольского края симптоматическое бесплодие встречается у 28,6% коров, в 41,6% случаях, которое связано с воспалением эндометрия (С.Н. Слипченко, 1994).

В хозяйствах Новосибирской области по материалам Смертиной Е.Ю. (2000) послеродовые воспаления матки коров установлены у 15,6% самок.

В хозяйствах Бурятии послеродовые эндометриты диагностируются у 50% новотельных коров (Ю.К. Хоженоева и А.В. Муруева, 2000).

Воспаление слизистой матки коров в зоне Дальнего востока регистрируется в среднем у 62,8% коров (Н.Н. Гавриленко, 2009).

Фирсов Г.М. (2004) анализируя заболеваемость акушерско – гинекологическими заболеваниями, пришел к выводу, что на сельскохозяйственных предприятиях Волгоградской области послеродовая патология встречается у 60,7% коров, при этом на долю эндометрита приходится 41,1% случаев.

Сеин О.Б. и др. (1995) отмечают, что в хозяйствах Курской области эндометриты встречаются у 50-55% бесплодных коров.

Кулемин С.В. (2000) при проведении акушерско – гинекологической диспансеризации на сельскохозяйственных предприятиях Республики Мордовии эндометрит установил у 46,7% коров, имевших различную патологию половых органов.

В хозяйствах Свердловской области по данным Таранова Л.А. (2000) послеродовой эндометрит диагностируется у 17,3 – 23,5% коров.

По наблюдениям Ахмадова В.Т. (2009) послеродовой эндометрит в условиях Чеченской республики регистрируется у 37% животных.

По данным С.Ф. Чучалина (2005) заболеваемость послеродовым эндометритом в Кировской области у полновозрастных коров составляет 24%, у коров - первотелок 32,7%. Автор отмечает, что наибольшее количество заболевших эндометритом животных регистрируется в весенний период (до 38%), а минимальное - осенью (24,4%).

Несколько иные данные по распространению послеродового эндометрита у коров Кировской области получила Муравина Е.С. (2013). По сведениям автора послеродовой эндометрит регистрируется после отела только у 14-16,8%, но при стойловом содержании коров эндометриты регистрировались у 40,2 - 42,9%, что в 2,5 – 2,8 раз выше.

Косенко М.В. (1991) установил, что заболеваемость коров эндометритом в хозяйствах Львовской области Украины составляет 27,2 – 30,2%.

По данным Валушкина К.Д. (2001) в хозяйствах Республики Беларусь послеродовой эндометрит ежегодно регистрируют у 18 – 70 % отелившихся коров.

В Республике Таджикистан острый послеродов гнойно – катаральный эндометрит регистрируют у 28,5 - 41,1% коров (Х.А. Юсупова, 2012).

Основными болезнями матки у высокопродуктивных коров молочных пород по мнению и многих зарубежных ученых являются послеродовой метрит, клинический и субклинический эндометрит (D. Tainfurier.,1981; T. Martinezetal., 1984; I.M. Sheldonetal., 2006; K.N. Galvão, L.F. Greco, J.M. Vilela, 2009).

Заболевания матки воспалительного характера снижают оплодотворяемость самок, увеличивают интервал между отелом и возникновением беременности, способствуют преждевременной выбраковке самок, что причиняет большой экономический ущерб производителям молока (Bartlett et al., 1986; Gilbert R.O et al., 2005).

Метрит затрагивает около 20,0% лактирующих молочных коров, но в некоторых фермерских хозяйствах колеблется от 8% до 40% (Curtis et al., 1985; Goshen and Shpigel 2006; Hammon et al., 2006; Huzzey et al. al., 2007).

Хронический эндометрит также поражает около 20,0% лактирующих молочных коров, а иногда достигает и 30% (M. LeBlanc et al., 2002; Mc Dougall et al., 2007; B. Galvão et al., 2009; J. Dubuc, et al, 2011).

Наиболее распространенной считают субклиническую форму эндометрита, которая регистрируется от 30 до 70% коров молочных коров (Kasimanickam et al., 2004, 2005; Gilbertetal., 2005; Hammonetal., 2006; Barlundetal., 2008; Galvãoetal., 2009).

Многие зарубежные исследователи отмечают, что клинические, хронические и субклинические эндометриты являются серьезной проблемой для успешного ведения воспроизводства стада и причиняют значительный

экономический ущерб молочному скотоводству (Bartlett et al., 1986; Sheldon and Dobson 2004; Gilbert et. 2005).

По данным LeBlancSJ, OsawaT, DubucJ. (1985, 2011) эндометриты у коров молочных пород регистрируются от 5 до 68%. Однако по мнению Curtis, C.R. et al. (1985), DeBoerMW, LeBlancS.J., DubucJ, MeierS, HeuwieserW, ArltS.(2014) наиболее объективными следует считать распространение клинически выраженных эндометритов(острых и хронических) в пределах 12-18%, а субклинического эндометрита 15-20% .

Тогда как Bartlett P.C. et al. (1986), Sheldon , I.M. and Dobson H .(2004)KasimanickamR. etal. (2004) регистрировали хронические эндометриты у 30,0% лактирующих коров.

GamcikP. etai. (1993) сообщает, что эндометриты в Чехословакии наблюдается у 21,2% коров, а по данным Bergera G. (1983) эндометриты в Германии регистрируют у 20,7% коров.

Lee L.A. et al. (1989) установили, что в США эндометрит регистрируется у 25% коров. Причем, после выздоровления оплодотворяемость коров при осеменении оказывалась на 70% ниже по сравнению с осеменением клинически здоровых животных.

Бесплодие животных, вызванное эндометритом, наносит огромный экономический ущерб производству, и, по мнению А.П.Студенцова с соавт. (1986) он существенно больше, чем суммарный экономический ущерб от других заболеваний. Экономический ущерб складывается из затрат на сперму при безрезультативных осеменениях, содержание и кормление, лечение животных, недополучения телят, молока и мяса, преждевременной выбраковки коров по причине бесплодия.

Переболевание коров эндометритом влечет за собой увеличения продолжительности бесплодия на 29-42 дня и уменьшения индекса осеменения на 0,64-1,53, оплодотворяемость снижается на 17,7-23,3%, выхода молодняка на 7-11% и молочной продуктивности на 24,0% (А.Г. Нежданов с соавт., 1994) .

Баландин Ю.С. и др. (1982) провели исследования, которые показали, что каждая корова, от которой в течение года не был получен приплод, наносит хозяйству экономический ущерб в размере 600-650 рублей.

В Кировской области в 2012 году экономический ущерб от эндометритов у коров составил свыше 25,8 млн. руб., по причине удлинения сервис - периода свыше 184,8млн. руб., вследствие недополучения приплода - 72,4 млн. руб., что суммарно составляет 283 млн. рублей (Е.С. Муравина,2013).

В ряде европейских стран (Италия, Германия, Голландия, Финляндия) ежегодно выбраковывается около 20-30% коров, переболевших эндометритом, поскольку таких самок практически невозможно оплодотворить (F. Dawson, 1963).

Таким образом, обобщая представленные различными авторами результаты исследований, можно сделать заключение о том, что на сельскохозяйственных предприятиях различных форм собственности России, зарубежных государств, эндометриты у коров имеют широкое распространение, что неизбежно приводит к длительному бесплодию и, как следствие, существенному экономическому ущербу.

1.2. Этиопатогенез эндометритов у коров

Все этиологические факторы воспаления в матке согласно имеющимся литературным данным отечественных и зарубежных ученых можно разделить на две группы: предрасполагающие и непосредственные.

К непосредственным причинам неспецифического послеродового эндометрита у коров относятся механические травмы родовых путей и контаминация слизистой оболочки матки условно-патогенной микрофлорой. К факторам, способствующим возникновению воспаления слизистой матки относятся неблагоприятные условия кормления, содержания животных, снижение резистентности организма, сопутствующие заболевания.

К сожалению, в ряде случаев невозможно точно определить, что стало непосредственным, а что сопутствующим фактором возникновения эндометрита. Поэтому этиологические факторы возникновения патологических процессов в матке необходимо рассматривать комплексно.

По мнению большинства ученых, инфицирование репродуктивных органов условно – патогенной микрофлорой, является основной причиной возникновения неспецифического воспаления слизистой оболочки матки. Микробиологические исследования проб содержимого матки у коров, больных послеродовым эндометритом показали, что во всех случаях было обнаружено наличие микроорганизмов (В.В. Безбородин, 1997; А.Н. Турченко, 2001; Л.А. Таранова, 2000; С.С. Дегтярева, И.С. Коба, А.Н. Турченко, 2006; И.А. Головань, Л.Г. Войтенко, 2017 и др.).

Гончаров В.П. и Карпов В.А. (1991) конкретно указывают, что в 90% случаев возникновение воспалительных процессов в матке обусловлено наличием условно-патогенных и патогенных бактерий и грибов.

Войтенко Л.Г. (2000), Шестаков Д.В. (2000), Merkt Н. (1993) отмечают, что при остром послеродовом эндометрите у коров в содержимом матки из бактерий преобладают стафилококки, вульгарный протей, стрептококки, кишечная и синегнойная палочки.

По данным Ерина Д.А. (2011) в экссудате матки коров при эндометрите чаще выделяют культуры кишечной палочки, фекального стрептококка, вульгарного протей и цитробактерий.

Слипченко С.Н. (1994) указывает, что в условиях хозяйств Ставрополья золотистый стафилококк является основным возбудителем гнойно-катаральной формы эндометрита у 50,2% коров. Причем, в 81,7% случаев микрофлора обладала патогенными свойствами.

По данным Дегтяревой С.С. (2008) в содержимом матки коров при послеродовым эндометрите в 10% случаев микробный пейзаж представлен монокультурами бактерий, в 76% их ассоциациями, в 14% имеет место ассоциации бактерий с плесневыми и дрожжевыми грибами. Выделенные

культуры в 35,5% случаях обладали гемолитическими и 18,3% плазмокоагулирующими свойствами, а 51% культур обладали патогенными свойствами.

В экссудате матки первотелок после нормального отёла в 71,4 - 100% обнаруживают условно-патогенные микроорганизмы, которые представлены стафилококками, стрептококками, кишечной палочкой и грибами. Из содержимого матки каждой больной коровы выделяется не более двух видов микроорганизмов. Через 14 суток после отёла происходит снижение количества патогенных микроорганизмов с 55,6% до 33,3%, а микробная обсеменённость содержимого матки наоборот увеличивается в 4,2 раза (А.В. Петляковский, 2003).

LeBlanc S.J., Osawa T., Dubuc J. (2011) также пришли к заключению, что клинические эндометриты у коров вызывает преимущественно смешанная бактериальная инфекция, которая попадает в полость матки: *Escherichia coli*, *Trueperella*. A. *Pyogenes*) Madoz LV et all. (2014), *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium necrophorum* и *Proteus* spp (L.V. Madoz, M.J. Giuliadori, A.L. Migliorisi, M. Jaureguiberry, R.L. de la Sota (2014). Причем *E. coli* является наиболее распространенным изолированным видом бактерий в первые 7 дней после родов, а *T. pyogenes* является доминирующей бактерией в полости матки, но наиболее часто ассоциируются с возникновением эндометритов у коров после отела, тогда как при субклиническом эндометрите матка не содержит ассоциированной бактериальной инфекции (R.C. Lefebvre, A.E. Stock, 2012).

Исследования, проведенные Конопельцевым И.Г. (2004) показали, что воспаление в матке развивается после проникновения в ее полость условно - патогенной и патогенной микрофлоры. Согласно сведениям автора из экссудата матки при эндометрите у коров выделяются стафилококки (23,2%), кишечная палочка (23,2%), стрептококки (27,5%), споровые анаэробы (13,9%), вульгарный протей (11,1%) и синегнойная палочка (1,1%). Доминирующей

была смешанная культура микроорганизмов (95,7%) и только в 8,3% случаях эндометрит имеет микозную этиологию.

Скоморова М.Н. (2010) на основании проведенных микробиологических исследований пришла к заключению, что условно-патогенная микрофлора, относящаяся к родам: *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Staphylococcus* является основной причиной возникновения послеродовых эндометритов у коров. Данные возбудители как показывают исследования автора в 55,76-63,38% находились в ассоциации друг с другом или с другими микроорганизмами.

При микробиологическом исследовании содержимого матки от 60 коров с острым послеродовым эндометритом Калашниковым В.А. (2004) выделено 132 культуры микроорганизмов 11 видов: *Proteus vulgaris* - 37 (28,0%), *E. coli* - 28 культур (21,2%), *Staphylococcus xylosus* - 14 (10,6%), *Enterococcus faecalis* - 10 (7,6%), *Citrobacter freundii* - 8 (6,1%), *Klebsiella pneumonia* - 8 (6,1%), *Enterococcus faecium* - 8 (6,1%), *Enterobacter sp.* - 6 (4,5%), *Candida sp.* - 6 (4,5%), *Bacillus sp.* - 5 (3,8%) и *Staphylococcus saprophyticus* - 2 (1,5%). От коров с хроническим эндометритом (n = 30) было выделено 69 культур микроорганизмов 10 видов: *E. coli* - 21 культура (30,4%), *P. vulgaris* - 8 (11,6%), *S. xylosus* - 10 (14,5%), *E. faecalis* - 6 (8,7%), *S. agalactiae* - 6 (8,7%), *C. freundii* - 5 (7,2%), *Enterobacter sp.* - 4 (5,8%), *S. saprophyticus* - 4 (5,8%), *Staphylococcus epidermidis* - 4 (5,8%), *Staphylococcus pyogenes* - 1 (1,5%).

Исследования, проведенные Смертиной Е.Ю. (2007) показали, что в 94,5% случаев у коров при послеродовом эндометрите присутствует бактериальная и грибковая микрофлора, изоляты которой в 38,1% случаев проявляют патогенные свойства.

Бактериологические исследования, проведенные Коба И. С., Решетка М. Б., Дубовиковой М. С. (2016) показали, что в экссудате из матки коров с хроническим эндометритом наиболее часто выделяли *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Edwardsiella tarda*, *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*. Из микроскопических грибов выделяли дрожжевые - *Candida albicans*. Кроме того, в 65,2% случаев из содержимого матки выделяли

ассоциации бактерий и грибов, а в 34,8% - монокультуры микроорганизмов. По данным авторов ассоциация культур бактерий была представлена следующими видами: *E. coli* + *Candidaalbicans* – 61,1%, *P. mirabilis*+*Candidaalbicans*–8,4%, *Staphilococcus. aureus* + *E. coli*-1,9%, *E. K. pneumonia* + *Candidaalbicans* -13,2%; *P. vulgaris* + *Candidaalbicans*- 15,4%. Патогенными свойствами для лабораторных животных обладали 28,9% культур.

Мясникова Н.Г. (2011) микробиологическими исследованиями установила при послеродовом эндометрите контаминацию полости матки стафилококками, эшерихиями, протеями, псевдомонами и грибами.

LeBlancS.J, OsawaT., DubucJ. (2011)пришли к заключению, что эндометрит у коров вызывает преимущественно смешанная бактериальная инфекция которая попадает в полость матки: *Escherichia coli*, *Trueperella. A. Pyogenes* . Тогда как Madoz L.V. et all.(2014)обнаруживали *Prevotella melaninogenica* , *Fusobacterium necrophorum* и *Proteus spp.*

ГоревЭ.Л. (1981) на основании проведенных микробиологических исследований считает, что условно - патогенная микрофлора постоянно присутствует в каудальной части шейки матки и во влагалище коров, поэтому после выведения плода, оперативном или самопроизвольном отделении последа, данные микроорганизмы попадают в полость матки в первые 48 часов после родов.

По материалам Чучалина С.Ф. (2004), ХмыловаА.Г., Киржаева Ф.С. (2009) длительное содержание коров в животноводческих помещениях, в том числе и больных в помещениях без моционабольных животных, неизбежно создают условия для перенасыщения окружающей среды основными патогенными микроорганизмами, которые способны вызывать развитие эндометрита.

Воскобойник В.Ф. (1991), Нежданов А.Г. (1994, 2012), Кузьмич Р.Г. (2000), связывают возникновение послеродового эндометрита у коров с нарушением миотропной функции миометрия.

Аналогичной точки зрения придерживается Гаврилов Б.Б. (2004). Автор утверждает, что в возникновении воспаления матки у коров важную роль играет ослабление моторики матки в 15-170 раз, в связи с чем целесообразно применение методов и средств, которые стимулируют миотропную функцию матки.

По мнению Кулакова В.И., Шуршалиной А.В. (2005), Bettocchi S., Ceci O., Nappi L., DiVenere R., Masciopinto V., Pansini V., Pinto L., Santoro A., Cormio G. (2002) в современных условиях немаловажную роль в развитии воспалительных заболеваний репродуктивных органов, и, прежде всего, хронического эндометрита, играет урогенитальная инфекция. Особая роль отводится хламидиям, микоплазмам, уреоплазмам, цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса и вирусу Эпштейна—Барр.

Хроническое течение воспаления связывается с одной стороны, с персистенцией в тканях инфекции, являющейся источником постоянного антигенного раздражения, своего рода пусковым и поддерживающим воспалительную реакцию механизмом, а с другой стороны, с иммунными нарушениями в организме (Л.П. Сизякина, Н.Г. Алубаева, 2011; S.Bettocchi, O.Ceci, R.DiVenere, M.V.Pansini, A.Pellegrino, F.Marello., L.Nappi, 2002).

По мнению Чередкова С.Н. и др. (1984) послеродовой эндометрит в 82,0% случаев возникает на фоне субинволюции матки.

Ильинский Е.В. с соавт. (1996) не отрицая важнейших факторов в возникновении неспецифического воспаления эндометрия у коров травмирования родополовых путей, экзо - или эндогенного инфицирования тканей матки различной микрофлорой (диплококки, кишечная палочка, стрептококки, синегнойная палочка, грибы, их ассоциациями в 71% случаев), придают большое значение снижению на 24,6-25,7% и ниже показателей иммунобиологической и неспецифической реактивности, снижению локального иммунитета, а также деструктивным изменениям слизистой матки.

По данным Новикова О.Г. (2002) отмечается высокая степень возникновения эндометритов у коров после аборта (до 82,6%). Кроме того,

автор наблюдал высокую заболеваемость коров послеродовым эндометритом при задержании последа (86,9%).

Исследования, проведенные Бледных Л.В. (2011) показали, что после оперативного отделения задержавшегося последа послеродовой острый гнойно – катаральный эндометрит возникает у 63,4 – 81,8 % коров.

По материалам Плетенева Н.В. (2004) заболеваемость коров острым гнойно-катаральным эндометритом после нормального отёла составляет 8,9%, а после патологических родов - 91,4%, а по данным Родиной Ю.А. (2000) послеродовой эндометрит вследствие патологических родов регистрируется у 41,8% коров.

Ряд авторов отмечают тесную связь заболеваемости коров эндометритом и состоянием молочной железы (Л.К. Попов с соавт., 1998; В.И. Слободяник с соавт., 2003). Такую связь воспалительных процессов вымени и матки авторы объясняет общностью систем крово и лимфо-обращения данных органов и функциональной связью через нервно-гуморальную регуляцию.

Нежданов А.Г., Слободяник В.И., Зинькевич В.Г. (1999) установили закономерную связь между отсутствием воспалительных процессов в молочной железе коров в сухостойный период и послеродовой патологии. При возникновении маститов начинали возникать послеродовые эндометриты у 33,3-61,1% коров.

Многие исследователи связывают возникновение эндометритов с погрешностями в кормлении и содержании животных. Наиболее существенным предрасполагающим фактором в возникновения различных форм послеродового эндометрита у коров является нарушение обмена веществ, вызванное недостатком микроэлементов, витаминов и каротина в рационе (Р.Г. Кузьмич, 2000; 2002; Т.О. Дмитриева, 2011).

На основании многолетних научных изысканий Белобороденко А.М. с соавт. (2012) пришли к заключению о возникновении эндометрита из-за длительной гиподинамии, поскольку снижение двигательной активности

приводит к сердечной недостаточности, а также нарушениям механизма регуляции сосудистого тонуса и репродуктивной системы.

Значительно меньше литературных данных относительно возникновения хронических эндометритов. Многие авторы единодушны во мнении, что запоздалое и неэффективное лечение коров с острыми формами послеродовых эндометритов приводит к возникновению хронических эндометритов.

Не случайно K.L.Hopkins, E.dePinna, J. Wain (2010) связывают возникновение хронических эндометритов после длительного медикаментозного лечения острых форм эндометритов у коров, когда происходят характерные и существенные структурные изменения эпителия стенки матки, осложняющие возможность оплодотворения самок. Причем, неправильное медикаментозное лечение может вызвать развитие из острой формы течения эндометрита в хроническую.

Таким образом, воспаление слизистой оболочки матки имеет полиэтиологическую природу. Основными причинами возникновения послеродовых эндометритов является контаминация репродуктивных органов патогенными и условно – патогенными микроорганизмами, погрешности в кормлении и содержании животных, дисфункция эндокринных желез, ослабление резистентности организма, различные патологические состояния внутренних органов и нарушение процессов метаболизма.

1.3. Методы терапии и профилактики эндометритов у коров

Технология лечения и профилактики эндометритов у коров должна осуществляться на основании учета факторов, вызывающих патологические процессы в половых органах после родов и должна быть комплексной, включающей не только этиотропную, симптоматическую, но и патогенетическую терапию. Значительная часть методов лечения эндометритов у коров основана в настоящее время на широком использовании антимикробных и

химиотерапевтических средств. Доминирующее место занимают антибиотикосодержащие препараты.

Широкий спектр лекарственных средств с антимикробными свойствами не всегда губительно действует на возбудителя, что связано с появлением в природе устойчивых штаммов микроорганизмов к действию химиотерапевтических препаратов. Нельзя забывать и об экологической безопасности применения антимикробных препаратов, которые могут оказывать отрицательное воздействие на организм человека и животных, а также ухудшать качество продукции животноводства. Поэтому разработка и внедрение высокоэффективных, экологически безопасных лекарственных препаратов для терапии при различной патологии репродуктивного аппарата самок сельскохозяйственных животных, имеет важное научно-практическое значение (А.И. Варганов и др., 1995; В.Г. Гавриш с соавт, 2000; Е.С. Муравина 2013).

В условиях производства очень широкое распространение для лечения и профилактики эндометрита у коров получили этиотропные лекарственные средства: антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны, производные хиноксалина, а так же их композиционные и комплексные препараты на их основе. Поскольку при воспалении происходит снижение проницаемости слизистой оболочки матки в очаге воспаления, то парентеральное введение данных антимикробных средств не является целесообразным.

Самое широкое применение получило введение антибактериальных лекарственных средств непосредственно в полость матки в виде жидких, гелеобразных и твердых средств.

Так Гнетовым А.Н. (2008) были получены положительные результаты по лечению коров, больных эндометритом при использовании комплексного антибактериального препарата норедин, содержащего норфлоксацин, диоксидин и дистиллированную воду. Эффективность терапии коров с острой формой эндометрита при применении данного препарата составила 88,0%. Кроме того, при применении коровам норедина (внутриматочно, однократно)

через 6-8 часов после оперативного или самопроизвольного отделения последа профилактировало возникновение эндометрита у 77,50 - 90,85% самок.

Внутриматочное введение препарата «Эндометраг - Био» на основе бензетония хлорида, который обладает широким спектром антимикробного действия и пропранолола гидрохлорида, усиливающего сократительную функцию гладкой мускулатуры матки при остром послеродовом эндометрите в дозе 0,3 мл/кг с интервалом 48 часов, способствовало выздоровлению 78,87% животных с существенным сокращением дней бесплодия и повышением индекса осеменения.

Экспериментальными исследованиями Агринская Е.П. (2011) доказала, что «Эндометраг-Био» не обладает тератогенным, мутагенным и эмбриотоксическими свойствами, малотоксичен, а входящий в состав бензетония хлорид, обладает низкой биодоступностью и не обнаруживается в сыворотке крови и молоке через 36 часов после последнего введения, что положительно сказывается на сроках по ограничению использования молока и мяса животных. Использование данного препарата для профилактики эндометритов сопровождалось уменьшением дней бесплодия до 47,7 дней.

Громько Е.В., Назаров М.В., Сидоренко Л.И., Тихонов С.В. (2008) в опытах на 120 коровах, больных острым и хроническим эндометритом в качестве метода терапии применяли внутриматочное введение животным препарата комплексан в дозе (75 мл) по схеме: первое введение в начале лечения, а затем с интервалом 72 ч. до выздоровления. Для лечения животных контрольных групп использовали препарат эндометраг согласно наставления, а для повышения сократительной функции миометрия вводили 2 %-ный раствор синэстрола по 2 мл внутримышечно, однократно, а в дальнейшем 4-5кратно - окситоцин в дозе 40-50 ЕД. Для повышения у больных животных резистентности, применили средства патогенетической терапии: внутрибрюшинно, трехкратно, с правой стороны в области «голодной» ямки теплый стерильный раствор поливета (37⁰С) в дозе 120 мл с интервалом 24 часа. Клиническое выздоровление коров при острой форме эндометрита наступило у 96,7% животных, а время от отела

до плодотворного осеменения сократилось на 11,5 дня. Терапевтическая эффективность использования комплексана в сочетании с раствором поливета при хроническом эндометрите составила 93,3% или на 10,6 % выше по сравнению с контролем.

При клинических испытаниях препарата хинасепт-гель Попов Ю.Г. (2009) пришел к заключению, что препарат очень прост в применении по сравнению с аналогами, не обладает токсичностью для животных, не раздражает эндометрий и слизистую влагалища. Его терапевтическая эффективность при остром эндометрите у коров составила 98,4%, а профилактическая - 85,2%.

Дубовикова М.С., Новикова Е.Н. (2016) для лечения коров, больных хроническим эндометритом, разработали антибактериальный препарат флориназол с внутриматочным введением, в состав которого входит флуконазол, обладающий фунгицидными свойствами. При испытании данного препарата для лечения коров при хроническом эндометрите в дозе 100 мл с интервалом 48 часов, терапевтическая эффективность составила 80%. После использования препарата флориназол в комплексной схеме, в комбинации с окситоцином, ПДЭ, простагландином F_{2α}, витаминным препаратом элеовит, приводило к выздоровлению 91,6 % животных, а срок лечения составил 1,7 дня.

Наиболее перспективными в ветеринарной практике зарекомендовали антибактериальные препараты с пенообразующим эффектом в полости матки.

Ерин Д.А. (2011) в своих исследованиях использовал препарат на пенообразующей основе - динопен. Автор считает, что данное средство обладает четко выраженной антимикробной активностью в отношении выделенных культур возбудителей эндометрита. При внутриматочном введении динопена коровам с послеродовым эндометритом в дозе 50 мл с 24-часовым интервалом, экссудат с патогенной и условно-патогенной микрофлорой более полно выводится из полости матки и по этой причине выздоровление наступает у 87,5-90,5% коров. Сервис – период при этом составил 64,1- 64,5 дней. Применение коровам препарата динопен в дозе 60 мл на животное, однократно сразу после оперативного отделения последа или

через 6-8 ч после его самопроизвольного отделения снижает заболеваемость коров послеродовым эндометритом в 1,67-2,45 раза. Оплодотворяемость повышается на 7,2-10,3%, индекс осеменения на 0,3-0,35, а продолжительность бесплодия уменьшается на 10,9-11,7 дней.

Юсупов Х.А. (2012) для лечения острого катарально-гнойного эндометрита у коров использовал препарат бромметрин путем двукратного внутриматочного введения по одной свече с интервалом 24 – 48 ч. С профилактической целью, автор рекомендует использовать данный препарат однократно сразу после отделения последа, аборта или родовспоможения.

Асоев П. (2011) исследуя препарат бромметрин при терапии коров с острым эндометритом, пришел к выводу, что бромметрин обладает четко выраженными бактерицидными свойствами и противовоспалительным действием. Использование данного препарата позволило добиться выздоровления у 88,6% животных, а в комплексной схеме лечения – 92,8%.

По мнению Esposito G., Irons P.C, Webb E.C., Chapwanya A. (2014) введение системных антибиотиков остается спорным и их использование в широких масштабах следует избегать. Внутриматочное применение тетрациклина, пенициллина, хлорамфеникола, гентамицина, сульфонамидов, нитофуразона и хлоргексидина является доступным, применяется на большом поголовье коров, но ни один из них не имеет желаемой терапевтической эффективности (Purohit G.N., 2008).

Полянцев Н.И. с соавт. (1990) разработали и испытали новый йодсодержащий препарат на основе эмульгированного геля «Йодметрагель». Данный препарат кроме антимикробного воздействия, обеспечивает нейтрализацию микробных и тканевых токсинов и на слизистой оболочке матки образуется защитная пленка.

Высокой профилактической эффективностью обладает препарат «Комплексан», содержащий в своем составе резорцин, сульфаниламид и антибиотик. Препарат вводится внутриматочное, трехкратно, на третий день после отела. Согласно проведенным исследованиям, при его применении

профилактическая эффективность составляет 96,7%, а оплодотворение у животных в среднем наступает через 54,2 дня после родов (Е.В.Громыко, 2010).

Ноздрин Г.А., Леденева О.Ю., Ноздрин А.Г., Иванова А.Б., Плотникова Т.В. (2003) предложили использовать для лечения коров с гнойно-катаральным хроническим эндометритом суппозитории ветомгина. После внутриматочного введения ветомгина 2 раза в день наступило выздоровление и повышение оплодотворяемости у животных в 1-ю и 2-ю охоту соответственно на 25 и 75 %, а продолжительность сервис-периода у животных опытных групп по сравнению с контролем уменьшилось соответственно на 31,7 и 45,0 дней. Под влиянием ветомгина активизируются и окислительно-восстановительные процессы. Препарат обладает выраженным антимикробным и противовоспалительным действием, нормализует микробиоценоз репродуктивных органов, оказывает антитоксическое действие, повышает иммунный статус организма, что в целом создает условия для быстрого выздоровления животных.

Коба И.С., Дегтярева С.С. (2008) предложили в качестве этиотропных средств применять разработанные ими препараты эндотон, фупендин, бромацид с выраженными антимикробным, фунгицидными и регенеративными свойствами. Проведенные авторами исследования доказали более высокую терапевтическую эффективность данных препаратов при эндометрите бактериальной и микозной этиологии по сравнению с другими, традиционно используемыми лекарственными средствами.

О высокой терапевтической эффективности внутриматочного введения препарата цефаметрин коровам с гнойно-катаральной формой эндометрита указывает Войтенко Л.Г.(2014).

После внутриматочного введения на 1-е, 3-и и 5-е сутки после выявления эндометрита препарата Витагин-1-П отмечается более быстрое выздоровление больных животных и восстановление половой цикличности (П. Асоев, 2012).

Следует обратить внимание на мнение А.Н. Турченко, В.А. Антипова (2003). Исходя из анализа отечественной и зарубежной литературы, результатов

собственных исследований, они обращают внимание на то, что терапевтическая эффективность многих лекарственных средств не может быть длительное время высокой и постоянной. Лекарственные препараты, содержащие нитрофураны или антибиотики на первом этапе применения оказываются достаточно эффективными при лечении коров, больных эндометритами, а при дальнейшем использовании их терапевтическая эффективность постепенно снижается, что связано с ростом резистентности микроорганизмов.

Наиболее распространенным методом лечения коров при острых и хронических эндометритах является либо внутриматочная (В.Я. Никитин с соавт., 1999; K.N. Galvão et al., 2009; T. Goshen and Shpigel 2006; R. Kasimanickam et al., 2005; S. J. LeBlanc et al., 2002) или системное (G.S. Lewis, 2004; M. Drillich, 2006; I.M. Sheldon, 2006) введение антибиотиков.

Однако в настоящее время в Соединенных Штатах не существует утвержденного антибиотика для внутриматочного введения молочным коровам, но существует три одобренных антибиотика для системного введения для лечения метритов у молочных коров: цефтиофура гидрохлорид (Excenel®, Pfizer Animal Health, Мэдисон, Нью-Джерси) и цефтиофура без кристаллической кислоты (Excede®, Pfizer Animal Health, Madison, NJ), которые представляют собой цефалоспорины третьего поколения (Liqueamycin LA-200, Pfizer Animal Health) и окситетрациклин длительного действия. Внутримышечное применение Excenel в дозе 2,2 мг / кг (2 мл / 100 фунтов) массы тела, а препарата Excede в дозе 6,6 мг / кг (1,5 мл / 100 фунтов) массы тела, позволило получить от коровы на 1,438 кг больше молока и добиться оплодотворения на 29 дней раньше. Чистая прибыль в день при этом составила 74,7 долл. США.

Необходимо иметь виду, что терапевтическая эффективность лекарственных препаратов при лечении коров с различными формами эндометрита в значительной степени зависит от чувствительности микрофлоры к применяемым препаратам.

Множественная лекарственная устойчивость патогенных, условно-патогенных микроорганизмов, циркулирующих в популяциях животных и способных вызвать у них развитие патологии, является следствием не рационального, не контролируемого, без учета чувствительности микроорганизмов применения антибактериальных препаратов и представляет серьезную общебиологическую проблему (Л.Ф. Зыкин, 2006).

Доля резистентных одновременно к 10 и более антибактериальным препаратам культур, выделенных из патматериала от больных и павших животных разных видов в последние годы, превышает 50%. При этом от 8,7% до 34,7% культур оказываются устойчивыми к 16-20 препаратам. Мало того, появляются штаммы микроорганизмов, усиленно размножающиеся в присутствии бактериальных средств, что приводит к низкой эффективности проводимой антибактериальной терапии (Л.И. Ефанова, 2009).

Установлено, что антибактериальная эффективность препаратов разных групп в настоящее время колеблется от 1-10% (пенициллин, эритромицин, стрептомицин и др.) до 50-80% (фторхинолоны, нитрофураны, гентамицин, полипептидные антибиотики и др.), что требует изыскания все новых и новых средств антибактериальной терапии как путем создания новых полусинтетических антибиотиков, так и изыскания иных продуцентов антибиотиков и новых лекарственных форм, так и конструирования комплексных (из 2-3 и более) препаратов, ротации антибактериальных средств с учетом антибиотикограммы (Р.С. Козлов, 2006).

Войтенко Л.Г. (2000), Войтенко с соавт.(2012) экспериментальными исследованиями установили полное отсутствие чувствительности к пенициллину у 47,5 %, полимиксину, стрептомицину - 22,5 %, тетрациклину - 12,5 %, неомицину - 27,5 % выделенных культур из содержимого матки. Низкую чувствительность проявили 20,0% культур к полимиксину (20,0%), пенициллину - 30,0%, стрептомицину - 22,5%, неомицину - 15,0%; тетрациклину и эритромицину - 27,5 %, среднечувствительными к пенициллину были 7,5%, полимиксину - 37,5 %, тетрациклину - 30,0%, эритромицину - 5,0%,

стрептомицину - 42,5%, неомицину - 27,5%; высокочувствительными к пенициллину оказались 7,5 % культур, к полимиксину и эритромицину -17,5 %, тетрациклину и неомицину - 30,0%, стрептомицину - 12,5%.

Проведенные Ефановой (2010) микробиологические исследования показали, что наиболее эффективными в отношении микрофлоры, с множественной лекарственной устойчивостью являются сочетания: энрофлоксацин+фуразолидон (87,5%), гентамицин+энрофлоксацин (75%), неомицин+фуразолидон (60%); малоэффективными - полимиксин+фуразолидон (40%), полимиксин+гентамицин (33,3%), рифампицин+доксциклин (25%). В 2 случаях (16,7%) культуры оказались устойчивыми ко всем испытанным сочетаниям препаратов.

В контексте сказанного, Турченко А.Н., Крюков Н.И., Коба И.С (2007), Коба И.С., Дегтярева С.С. (2008), Турченко А.Н., Горпинченко Е.А., Коба И.С.(2008), Коба И.С., Турченко А.Н. (2009) рекомендуют использовать схемы комплексной терапии при различных формах эндометрита у коров микозной или бактериальной этиологии. Наиболее высокая терапевтическая эффективность (90%) достигнута при использовании эндотона в сочетании с каролином и микробиостимом.

О важности определения чувствительности микрофлоры к применяемым лекарственным препаратам для лечения животных указывают SanG. P.et all. (2004), Tatman-Otkun, M., S.et all.(2005), Toleman, M. A. et all (2007), Gulmez, D. A. et all. (2010).

В мировой практике отмечается рост заболеваний людей инфекциями, которые попадают в организм человека с продуктами питания животного происхождения. К сожалению, такие заболевания нередко сопровождаются летальным исходом. С каждым годом широкое и нередко бесконтрольное использование антибиотикосодержащих лекарственных средств, приводит к появлению устойчивых форм микроорганизмов, что становится серьезной проблемой в здравоохранении и ветеринарии, требующей своего скорейшего разрешения. Международные организации: МЭБ, EFSA, ВОЗ разработали и

предложили различные рекомендации, ориентированные на усиление надзора за резистентностью микрофлоры к применяемым антибиотикам (Collignon P., 2009; Hopkins K.L. et al., 2010).

По сведениям некоторых авторов (А.В. Забровская с соавт., 2011; S. Meakin et al., 2008) каждый год в странах ЕС от болезней, которые возникают от заражения антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов после употребления в пищу молока или мяса умирают до 25 тыс. человек

Aubry-Damon Y., Grenet K. et al. (2004) считают, что устойчивость к антибиотикам может быть приобретенной и природной. Природная характеризуется устойчивостью бактерий к антигрибковым лекарственным средствам, а микоплазм и псевдомонад - к β -лактамам антибиотикам. Приобретенная устойчивость к антибиотикам возникает, как правило, после многократного воздействия антибиотиков на популяцию микрофлоры.

По мнению Collignon P. (2009) образование у микроорганизмов устойчивости к антибиотикосодержащим препаратам происходит за счет продуцирования у них особых ферментов - пенициллиназ (β -лактамаз), которые гидролизуют β -лактамное кольцо антибиотиков. Такое свойство ферментов приводит к резкому снижению бактерицидной (антимикробной) активности и тем самым способствует появлению штаммов микроорганизмов с высокими резистентными свойствами.

По данным Всемирной организации только кардинальное уменьшение применения антибиотиков и антибиотикосодержащих препаратов в различных отраслях животноводства, может способствовать снижению антибиотикоустойчивой микрофлоры. Особую опасность представляет широкое использование стимуляторов роста для животных (Moore M., Rose J.M., 2009).

К более тщательному контролю резистентности микроорганизмов, постоянному надзору за применением антибиотиков в животноводстве призывает в своих рекомендациях и инструкциях Международное

эпизоотическое бюро. Не случайно указанные инструкции и рекомендации были добавлены во Всемирный ветеринарный кодекс.

В Соединенных Штатах 80% продаваемых антибиотиков используется в животноводстве. Большинство этих антибиотиков дается клинически здоровым животным методом их смешивания с кормом с целью профилактики различных заболеваний и создания более благоприятных условий жизни и стимуляции роста животных (М.Мооре., J.M. Rose, 2009). Такая практика применения антибиотиков в животноводстве в течение многих лет в большой степени вызывает возникновение антибиотикоустойчивых микроорганизмов (Н. Herzog, 1998; D. Ferber, 2002; В. Ligon, 2005).

Поскольку всасывающая способность слизистой оболочки матки у здоровых коров всегда ниже по сравнению с животными, больных эндометритами, то и активные компоненты лекарственных препаратов быстрее и в большем количестве всасываются и попадают в молоко, мясо и находятся в организме в течение 3-8 суток. Поэтому такое молоко, мясо, а также продукты их переработки не могут использоваться в пищу человеком (А.Г. Нежданов, 1994; S.Golbs, R.Horn, 1989).

Очень оригинальный метод лечения коров при остром и хроническом эндометрите впервые предложили в 1981 году Варганов А.И. и Опекунов К.А. Авторы получили положительные результаты при внутриматочном введении коровам культуры палочки Додерлейна. Вагинальные лактобациллы проявляют явные антагонистические свойства против *Pseudomonasaeruginosa*, *E.coli*, *Staphilococcus aureus*, *Proteus vulgaris*. Разработанный препарат на основе лактобацилл стали именовать биосаном, а его терапевтическая эффективность при эндометрите у коров достигала 85-100%.

После перорального введения коровам с острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом споробактерина в суточной дозе 500 млрд. клеток одновременно с концентрированным кормом, выздоровление наступило у 89,2 - 95,2 %- животных, а оплодотворение наступало у 94,4 - 95,2 % коров (Л.Г. Войтенко, 2000).

По данным Багманова М.А. (1996) после лечения коров с клиническими формами острого послеродового эндометрита препаратом “Хорио-фаг”, состоящего из экстракта плаценты с бактериофагами, терапевтическая эффективность предлагаемого метода составила 86,8%.

Тетеревым И.И. (1995) для лечения заболеваний матки разработан препарат биогель-10. Данный препарат состоит из натрия карбоксилметилцеллюлозы, спирта этилового ректифицированного и прополиса. По мнению автора биогель – 10 достаточно эффективный препарат для лечения коров при эндометритах.

Клинические исследования по лечению коров с гнойно-катаральной формой эндометрита препаратом биогель – 10 показали, что восстановление воспроизводительной способности наступило у 86,3% самок (А.И. Варганов и др., 1995, 1996, 1997, 1998).

Разработанные Петляковским А. В. (2003) схемы комплексной терапии хронических эндометритов у коров, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, с сочетанным применением антимикробных препаратов и вибромассажа, позволили добиться в эксперименте выздоровления и плодотворного осеменения 80-100% коров. Длительность лечения и сервис — период сократились соответственно на 3,4 и 15,7 дня.

Положительные результаты были получены при лечении и профилактике эндометритов препаратами из трав крапивы и пастушьей сумки. По мнению авторов (Н.Ю. Терентьева, М.А. Багманов, 2003) фитопрепараты ускоряют инволюцию половых органов в результате активизации обменных процессов в организме и сократительной функции миометрия.

Шевкопляс В.Н. (2001) предложил для лечения коров при остром и хроническом эндометрите фитопрепарат, состоящий из настоек и вытяжек растений. Данный препарат обладает этиотропным и патогенетическим действием. Стимулирует неспецифическую резистентность организма, регенеративные процессы в очаге воспаления, оказывает миотропное, антимикробное, противовоспалительное воздействие и локальный иммунитет

матки. По материалам автора, терапевтическая эффективность препарата при остром послеродовом эндометрите составила 93,3%, а при хронической форме несколько ниже (86,7%), но во всех случаях на 6,6% выше по сравнению с общепринятым в хозяйстве способе лечения.

Грига О.Э.(2006) считает наиболее целесообразным способом лечения коров при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите внутриматочное введение лекарственных средств на основе масляной вытяжки зверобоя продырявленного и тысячелистника обыкновенного.

В качестве антитоксической терапии коров при эндометритах Гавриш В.Г. (1995), Гавриш В.Г. и Андрюхин Ю.Е. (2000) предложили интрааортальное или внутривенное введение раствора, состоящего из спирта этилового, физиологического раствора, камфоры, глюкозы и аскорбиновой кислоты. Наиболее целесообразным следует считать двукратное применение данного препарата.

Варганову А.И. и др. (1990) удалось добиться 90,0%-го выздоровления коров, больных эндометритом и 50,0% -ой эффективности с целью профилактики данной патологии матки в комбинации с внутритазовым введением раствора новокаина и этакридин лактата.

Двукратное введение иммунной сыворотки крови на 3-10 день возникновения острого гнойно-катарального эндометрита с интервалом 48 часов позволило добиться выздоровления 93,3% коров (Б.В. Рыжов, 1995).

Из немедикаментозных способов терапии и профилактики послеродовых осложнений заслуживают внимания средства и методы, предусматривающие использование физических факторов воздействия (Иноземцев В.П., 1995).

Применение низкоинтенсивного лазерного излучения с помощью прибора СТП трансректальным методом позволило добиться клинического выздоровления 81% коров с гнойно-катаральным эндометритом, 78% - при хроническом и 87,0% при субклиническом эндометрите (Стрельцов И.М. и др., 2001).

Петров В.А.(2000) получил высокий терапевтический эффект за счет воздействия прибором ПЭРТ-4М и его модификаций на БАТ коров с гнойно-катаральной формой эндометрита. Выздоровление наступило у 79,6% коров.

Назаров М.В. соавт. (2003), Гаврилов Б.Б. (2004) предложили для восстановления воспроизводительной способности коров, больных острым и хроническим эндометритом использовать прибор "Стимул-3", который основан на электропунктурной рефлексотерапии. При этом авторы использовали электроды собственной модификации.

На основании проведенных экспериментальных исследований Р.Г. Кузьмич (1999) пришёл к выводу, что использование переменного магнитного поля позволяет добиться выздоровления 73,0% коров с послеродовым эндометритом и данный метод можно считать экологически безопасным.

Казеев Г.В (2000) рекомендует применять такие виды акупунктуры, как уринопунктура, лактопунктура, гомеопатическая акупунктура, криопунктура. При облучении лазером шейки матки в течение 2-3 дней по 1-2 минуты с помощью аппарата «Орион-МВ» с вагинальным излучателем, эффективность терапии при скрытом эндометрите составляет 93,9%, хроническом – 85,7%, а клиническом – 89,5%.

Дорохин С.В. и др. (2001) одним из наиболее эффективных методов лазеротерапии считают лазеропунктуру. При изучении сравнительной терапевтической эффективности лазеропунктурного воздействия на БАТ больных эндометритом коров установили сокращение сроков выздоровления на 2,8 дня, а число дней бесплодия на 15,6.

О целесообразности и преимуществах использования рефлексотерапии для лечения острых и хронических форм эндометритов у коров по сравнению с медикаментозными препаратами сообщает Петров А.М. (2005, 2006).

Несколько иной точки зрения придерживаются Григорьева Т.Е. и Сергеева Н. С. (2016). Клинического выздоровления 90% коров и повышения оплодотворяемости самок на 21% при остром эндометрите удалось добиться

только в результате сочетанного применения иглопунктуры по 11 БАТ, эдометромага-био и гамавита.

Поскольку акушерско-гинекологические заболевания часто возникают от йодной недостаточности и нарушения функции щитовидной железы, то Егунова А.В. (2001) рекомендует для профилактики и послеродовых заболеваний использовать йодсодержащие препараты.

Придавая важное значение профилактике острых послеродовых и хронических эндометритов, Войтенко Л.Г. с соавт.(2015) предлагают внутриматочно вводить коровам цефаметрин в дозе 80 мл.

Гавриш В. Г. (2000) разработан йодсодержащий пенообразующий суппозиторий «Йодопен», который предлагает использовать с профилактической и терапевтической целью коровам при различных формах эндометрита.

Для профилактики и лечения острого послеродового воспаления слизистой оболочки матки у коров Турченко А.Н.(2001) рекомендует использовать 5%-ную эмульсию йодвисмутсульфатазол-фурациллина на масляной основе, а также препараты жирформ-БМ, тиксотропин и руфэдин. По данным автора данные лекарственные средства обладают четко выраженной антимикробной активностью, противовоспалительным и регенеративным действием для применения, а поэтому имеют перспективу использования в ветеринарной практике для лечения коров при различной акушерско-гинекологической патологии.

Risco С.А. и Hernandez J. (2003) использовали после отела для профилактики эндометритов у коров цефтиофура гидрохлорида и ципионата эстродиола. Удалось добиться снижения послеродовых заболеваний у коров на 24,6%, а повышение оплодотворяемости на 8,4% по сравнению с животными контрольной группы.

Анализ имеющейся литературы свидетельствует, что несмотря на определенные недостатки применяемых антибиотикосодержащих препаратов при лечении эндометритов у коров, на сегодняшний день этиотропная терапия

продолжает оставаться основным направлением терапии заболеваний матки у коров воспалительного характера и разработка новых лекарственных средств этиотропного воздействия представляет большой научный интерес и практическую значимость в области ветеринарного акушерства и гинекологии.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы исследований

Научно-исследовательская работа выполнялась с 2006 по 2018 гг. Экспериментальные исследования проводили в СПК «Колхоз Красавский» Лысогорского района, АО «ПЗ «Мелиоратор» Марксовского района Саратовской области, на кафедре: «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова», ООО «Нита-Фарм» г. Саратов, ОАО «Тепелево» Дальнеконстантиновского района Нижегородской области.

Токсикологические свойства лекарственного препарата для ветеринарного применения «Митрек» изучали с использованием рандомизированных исследований на лабораторных животных: 48 белых беспородных крысах-самцах, массой тела 190-240 г и 30 белых беспородных мышцах-самцах массой 19-22 г, а также 15 клинически здоровых коровах (две опытные и контрольная группы коров по 5 голов в каждой) на базе Международного научно-исследовательского центра охраны здоровья человека, животных и окружающей среды (ООО МНИЦ «ОЗОС»), вивария ФГБНУ «ВНИИП ИМ. К.И. СКРЯБИНА», г. Москва.

Для перевода объемных единиц в весовые (мкг/кг) использовали плотность препарата 0,90 г/см³.

При изучении острой токсичности на мышцах и крысах были испытаны дозы 18000 и 22500 мг/кг в виде суспензии (0,25 и 0,20 мл на 10 г массы тела мышей и 2,5 и 2,0 мл на 100 г массы тела крыс).

Для изучения субхронической токсичности препарата «Митрек» на белых беспородных крысах-самцах были испытаны дозы 4500 и 2250 мг/кг (1/5 и 1/10 от максимально возможной).

Препарат «Митрек» для лабораторных животных вводили однократно с помощью внутрижелудочного зонда.

Животным контрольной группы мышей вводили питьевую воду в дозе

0,25 мл на 10 г, а крысам - 2,5 мл на 100 г.

В течение всего периода введения препарата вели наблюдение за общим состоянием и поведением лабораторных животных, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью. На 1, 3 и 7 сутки опыта регистрировали массу тела животных.

На следующие сутки после последнего введения препарата (8 сутки опыта) половину животных из каждой группы подвергали эвтаназии и проводили забор пробы крови (в пробирки с антикоагулянтом и без антикоагулянта) для определения гематологических и биохимических показателей. Через 10 суток после последнего введения препарата «Митрек» (17 сутки опыта) подвергали эвтаназии вторую половину животных и отбирали пробы крови для оценки степени возможных токсических процессов после многократного применения препарата.

Определяли основные морфологические и биохимические показатели крови лабораторных животных. При подсчете лейкоцитарной формулы мазки крови окрашивали по Романовскому-Гимза с использованием набора для фиксации и окраски препаратов для гематологических и цитологических исследований Наемосcraftix (Россия). Окрашенные мазки исследовали под микроскопом Levenhuk D670T (США).

Проводили макроскопическое исследование органов лабораторных животных (кожи, печени, легких, почек, сердца, селезенки, желудка и кишечника). Отбирали пробы органов у всех животных каждой группы и определяли массу органов, рассчитывали массовые коэффициенты.

Функциональное состояние ЦНС оценивали по визуальным наблюдениям за двигательной активностью и реакциям на внешние раздражители.

Для изучения хронической токсичности препарата «Митрек» на коровах сформировали две опытные и одну контрольную группы коров по 5 голов в каждой. Внутриматочное введение препарата животным осуществляли с помощью одноразового шприц-дозатора с объемом 20 мл.

Во время проведения исследований вели наблюдение за состоянием животных и их поведением. На 1, 5 и 15 сутки опыта определяли показатели температуры тела, пульса и дыхания подопытных животных, а также частоту сокращений рубца. Температуру тела измеряли у животных электротермометром ректально. Артериальный пульс исследовали методом пальпации *a. coccygea media*. Частоту дыхательных движений оценивали по движению грудной клетки и живота. Моторную функцию преджелудков определяли пальпацией голодной ямки (подсчитывали число сокращений рубца за 2 минуты).

Ежедневно вели наблюдение за состоянием кожи вымени коров (наличие воспалительных явлений, гиперемии, отека, язв, трещин), а также наружных половых органов. Определяли внешний вид, прием корма и воды, поведение, подвижность и координацию движений, состояние кожи вымени и видимых слизистых оболочек. На 1, 5 и 15 сутки осуществляли: взвешивание, измерение температуры тела, частоты пульса, дыхания, сокращений рубца. На 1, 5 и 15 сутки проводили забор проб крови для исследования гематологических показателей (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула) с помощью автоматизированного гематологического анализатора PCE 90-vet, Китай. Набор для фиксации и окраски препаратов для гематологических исследований - производства Наемосcraftix, Россия.

Определение биохимических показателей (билирубин общий, билирубин прямой, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, общий белок, ЩФ) проводили на биохимическом анализаторе Biosystems A-15, Испания.

Кроме того, материалом для исследования служили коровы симментальской, голштинской и красно-пестрой пород средней упитанности 4-6 летнего возраста, массой тела 450-542 кг, с молочной продуктивностью 4651-5786 кг за лактацию. Распространение акушерско-гинекологических заболеваний у коров изучали на 1143 коровах.

Диагноз на заболевания репродуктивных органов у коров ставили на основании анализа первичного зоотехнического учета, результатов

вагинального, ректального и эхографического исследований с использованием ультразвукового ветеринарного сканера Easi-skan с рабочей частотой – 4,5-8,5 МГц; производства Великобритании.

При проведении эхографических исследований коров с различным функциональным состоянием яичников и матки использовали малогабаритный, ультразвуковой диагностический ветеринарный сканер Easi-skan, производства Великобритании.

Содержимое матки для микробиологических исследований брали из шейки матки рукой от коров с хронической формой эндометрита.

Микробиологические исследования по выделению изолятов проводили по общепринятым методикам в испытательном центре ФГБУ «Саратовская межобластная ветеринарная лаборатория» Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору с использованием биохимических дифференцирующих пластин ПБДЭ и ПБДС НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород. Посевы проб проводили на МПБ, МПА, МПА с 5% дефибринированной кровью барана, МПА с 7,5% натрия хлорида, МПА с 1%-ной глюкозой, средой Эндо, средой Сабуро. Чашки Петри с посевами помещали в термостат при 38°C для культивирования микроорганизмов.

Видовую принадлежность микроорганизмов устанавливали, руководствуясь «Определителем бактерий» Берги (1980), рекомендациями Н.Н. Михайлова (1983), В.М. Карташовой с соавторами (1988), а грибов - «Атласом грибов патогенных для сельскохозяйственных животных и птиц» (1953). Идентификацию проводили с учетом морфологических, культуральных и биохимических свойств микроорганизмов по общепринятым методикам (Сидоров М.А. 1982).

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к лекарственным препаратам: «Митрек», «Эндометраг - Т», «Сепранол» и «Тилозинокар» проводили на среде АГВ методом диффузии в агар дисков с антибиотиками.

Для изучения эффективности различных препаратов при лечении коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом сформировали по принципу аналогов 4 опытные группы коров по 20 голов в каждой.

Коровам первой группы вводили препарат «Митрек» внутриматочно, в дозе 1 шприц-дозатор, однократно.

Коровам второй опытной группы внутриматочно вводили препарат «Тилозинокар» трехкратно, в дозе 20 мл\100 кг массы тела с интервалом 48 часов.

Животным третьей опытной группы внутриматочно вводили препарат «Эндометромаг Т» трехкратно, в дозе 100 мл с интервалом 48 часов.

Коровам четвертой опытной группы внутриматочно вводили препарат «Сепранол» по 2 суппозитория (предварительно растворив в 150 мл воды), трехкратно с интервалом 24 часа.

Животных контрольной группы лечению не подвергали.

Оптимальное время для искусственного осеменения коров определяли с помощью системы «MooMonitor», а наблюдения за коровами и учет результатов оплодотворения осуществляли в течение 90 дней.

При проведении исследований соблюдались принципы биоэтики. Все болезненные манипуляции с животными проведены в соответствии с регламентирующими стандартами:

Национальный стандарт Российской Федерации (ГОСТ 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики». Москва «Стандартинформ», 2010 г.

European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.

Макрофотографии получали с помощью фотоаппарата Canon Rower Shot A 510. Цифровой материал обрабатывали с использованием биометрических методов обработки в программе Stat Graphics plus V 5.0.1 на компьютере системы «Пентиум-4» с вычислением критерия Стьюдента.

2.2. Результаты собственных исследований

2.3. Разработка метода лечения коров при хроническом эндометрите препаратом «Митрек»

2.3. 1. Организация доклинических исследований по определению токсичности препарата «Митрек» на лабораторных животных

Проведение настоящих исследований включало выполнение комплекса мероприятий, которые являются общепринятыми и обязательными для постановки опытов и их выполнения. Предметом для исследования служил препарат «Митрек», который относится к антибактериальным лекарственным препаратам.

В качестве действующего вещества содержится цефепим в форме бензатиновой соли и вспомогательные компоненты: кокосовое масло, гидрогенизированное касторовое масло, эмульгин и цетомакрогол (рис.1).

Бактерицидное действие цефепима заключается в том, что он препятствует синтезу клеточной стенки бактерии, тормозит ферменты карбоксипептидазы и транспептидазы и вызывает нарушение осмотического баланса, что приводит к гибели бактерии на этапе роста. Данный антибиотик устойчив к действию фермента пенициллиназы.

Экспериментальные животные: белые беспородные крысы-самцы массой 190 – 240 г; белые беспородные мыши массой 19-22 г.

Поставщик лабораторных животных: филиал «Андреевка» Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Научный центр биомедицинских технологий» Российской академии медицинских наук. Адрес: 141551, Московская область, Солнечногорский район, п. Андреевка.

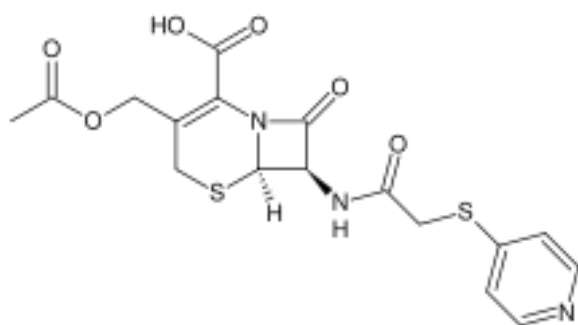


Рис.1. Химическая формула цефепирина (C₁₇H₁₇N₃O₆S₂)

Клиническое состояние животных: поставщик лабораторных животных предоставил документы, свидетельствующие о последнем контроле состояния здоровья животных (Ветеринарное свидетельство №0860637 от 15.06.17, №0859705 от 22.06.17 и Сертификат №05936 от 15.06.17, №05990 от 22.06.17).

Крысы и мыши были разведены специально для выполнения тематики наших исследований и ранее не участвовали в опытах.

Аклиматизация: животные были помещены в комнату карантинирования и адаптации на 10 суток. Во время этого периода осуществляли ежедневный осмотр внешнего состояния животных. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы включены не были.

Содержание животных: после карантинного периода животные были переведены в экспериментальный зал вивария.

Клетки: крыс и мышей содержали в поликарбонатных клетках, покрытых стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением, по 6 и 10 голов.

Подстил: в качестве подстила использовали древесные опилки.

Корм: животных кормили ad libitum комбикормом полнорационным экструдированным для лабораторных животных (крыс, мышей, хомяков) ГОСТ Р 51849-2011 Р.5 (поставщик ООО «Лабораторкорм», г. Москва).

Вода: животных поили ad libitum из стандартных поилок для грызунов

водопроводной водой, соответствующей ГОСТу «Вода питьевая» (ГОСТ 51232-98).

Условия окружающей среды: температура и влажность экспериментальной секции вивария постоянно контролировались (гигрометры психрометрические ВИТ-2, свидетельство о поверке от 06.2015 г) и вручную документировались один раз в день. Температурный и влажностный режим находился в пределах нормы: температура воздуха 18-22°C; относительная влажность 50-65%.

Распределение по группам: животные распределялись по группам рандомизировано. В качестве критерия принималась масса тела, таким образом, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения более чем на 10% (весы ВК-3000, свидетельство о поверке №4325 от 06.09.2016 г).

Анализ данных оу: при анализе полученных данных проводили биометрическую обработку с определением средних значений и стандартной ошибки отклонения. Для определения достоверности межгрупповых различий статистическую обработку данных проводили в два этапа: сначала проводили проверку гипотезы о равенстве дисперсий контрольной выборки и каждой из тестовых выборок (критерий Фишера, 0.05 пороговая вероятность), а затем проверяли гипотезу о равенстве средних значений выборок (критерий Стьюдента, приближение Крамера-Уэлча, 0.05 пороговая вероятность).

Обоснование выбора доз, кратности и методов введения: выбор доз, кратности и методов введения препарата определялись согласно Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Р.У. Хабриев, Москва, 2005 г.) и Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств (А.Н. Миронов, Москва, 2012 г.).

Вопросы биоэтики. При проведении исследований применялись следующие меры по ограничению боли и страданий экспериментальных животных:

- использование наиболее гуманных и оперативных методов и манипуляций;

- использование незамедлительных мер для предотвращения боли и дистресса у животных.

Все болезненные манипуляции с животными проведены в соответствии с регламентирующими стандартами:

European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.

Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. – Washington, D.C. 1996.

Регулирующие стандарты. Исследования проводились в соответствии со следующими регулирующими стандартами:

ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

ГОСТ 51232-98. Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества.

Национальный стандарт Российской Федерации (ГОСТ 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики». Москва «Стандартинформ», 2010 г.

Приказ МЗиСР РФ №708н от 23 августа 2010 г. «Правила лабораторной практики в Российской Федерации».

Приказ МЗ СССР № 1045-73 от 6.04.73 г. «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально биологических клиник (вивариев)».

Приказ МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения».

Приказ МЗ СССР № 163 от 10 марта 1966 г.; 1 января 1979 г. введены в действие «Временные суточные нормы гранулированных комбикормов для лабораторных животных», утвержденные МЗ СССР 4. 12. 1978 г.

Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Рецкий, М.И. Токсикология. Часть 1. Учебное пособие для вузов/ М.И. Рецкий, Н.Н. Каверин, М.Н. Аргунов // Воронеж, 2006.- 54 с.

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая//под ред. А.Н. Миронова, изд-во: Гриф и К, Москва, 2012.

Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/Под общей редакцией член-корреспондента РАМН, профессора Хабриева Р.У.- 2 изд., перераб. и доп.-М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 832 с.

Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 13.07.2015 г).

2.3.2. Параметры острой пероральной токсичности препарата «Митрек» на мышах

Применение мышам препарата митрек в дозе 18000 мг/кг не сопровождалось гибелью животных (табл.1). Признаков интоксикации у мышей, получивших дозу 18000 мг/кг, не выявлено. Общее состояние животных 2 опытной группы было удовлетворительным, изменений в поведении не отмечено. Аппетит и жажда не были изменены, судороги не наблюдались, координация движений не была нарушена. Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной. Целостность кожного покрова не была нарушена, эластичность сохранена, гиперемия отсутствовала. Окраска видимых слизистых оболочек соответствовала норме. Частота и глубина дыхательных движений, а так же ритм сердечных сокращений не были изменены.

Таблица 1- Схема опыта по изучению острой пероральной токсичности препарата «Митрек» на мышах

Группа	Количество животных	Доза, мг/кг	Доза, мл/10 г
1 опытная	10	22500	0,25
2 опытная	10	18000	0,20
Контрольная	10	H ₂ O (питьевая)	0,25

Введение животным опытной группы большей дозы препарата «Митрек» - 22500 мг/кг вызвало падеж двух особей группы на третьи сутки. Общее состояние мышей, павших на третьи сутки эксперимента, было угнетенным с первых суток после введения препарата, шерстный покров был взъерошен. Состояние остальных животных данной группы было удовлетворительным во все периоды наблюдений, изменений в поведении не отмечали: аппетит и жажда не были изменены, судороги не наблюдались, координация движений не была нарушена, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной. Целостность кожного покрова не была нарушена, эластичность сохранена, гиперемия отсутствовала. Окраска видимых слизистых оболочек соответствовала норме. Частота и глубина дыхательных движений, а так же ритм сердечных сокращений не были изменены. Каловые массы темно-коричневого цвета, плотной консистенции, характерной овально-продолговатой формы со специфическим запахом.

На начальном этапе эксперимента показатели массы тела животных первой и второй опытных групп достоверно не отличались от живой массы контрольной группы мышей, что свидетельствует об однородности сформированных групп.

При анализе результатов исследований, приведенных в таблице 2 видно, что наиболее существенную, но недостоверную разницу массы тела мышей, получавших дозы 22500 и 18000 мг/кг отмечалась через 24 часа опыта: $20,70 \pm$

1,07 и $21,90 \pm 0,86$ г против $24,10 \pm 0,79$ г у мышей контрольной группы. В другие периоды взвешиваний достоверных отличий в показателях массы мышей опытных и контрольной групп выявлено не было.

**Таблица 2 - Динамика массы тела животных, г
(n=10)**

№ животного	Группа		
	контроль	1 опытная (22500 мг/кг)	2 опытная (18000 мг/кг)
0-е сутки			
1	22	22	20
2	21	19	21
3	20	21	20
4	20	22	19
5	21	21	22
6	20	19	22
7	19	20	21
8	21	21	20
9	22	22	20
10	20	20	21
Хср ± Δ	20,60 ± 0,69	20,70 ± 0,83	20,61 ± 0,68
1-е сутки			
1	26	20	21
2	24	19	23
3	24	20	21
4	24	24	20

5	23	22	24
6	24	20	23
7	24	20	21
8	22	20	22
9	25	22	22
10	25	20	22
Хср ± Δ	24,10 ± 0,79	20,70 ± 1,07	21,90 ± 0,86
3-и сутки			
1	26	23	23
2	24	-	25
3	24	21	23
4	23	27	22
5	24	23	26
6	24	23	24
7	22	-	22
8	25	20	24
9	25	26	24
10	22	22	25
Хср ± Δ	23,90 ± 0,92	23,13 ± 1,97	23,80 ± 0,94
7-е сутки			
1	29	27	25
2	26	-	27
3	27	23	27
4	27	31	24

5	28	26	28
6	26	27	27
7	25	-	26
8	31	23	25
9	29	29	25
10	27	24	27
Хср ± Δ	27,50 ± 1,27	26,25 ± 2,40	26,10 ± 0,92
9-е сутки			
1	31	28	27
2	26	-	27
3	30	25	29
4	27	32	26
5	30	28	29
6	26	29	28
7	26	-	27
8	33	25	26
9	31	30	27
10	27	25	29
Хср ± Δ	28,70 ± 1,85	27,75 ± 2,18	27,50 ± 0,84
14 –е сутки			
1	31	27	29
2	28	-	28
3	32	27	30
4	28	33	29

5	34	30	31
6	29	30	29
7	26	-	29
8	35	24	28
9	33	33	28
10	29	26	29
Хср ± Δ	30,50 ± 2,11	28,75 ± 2,75	29,00 ± 0,67

Более наглядно динамика живой массы мышей в течение эксперимента представлена на рисунке 2.

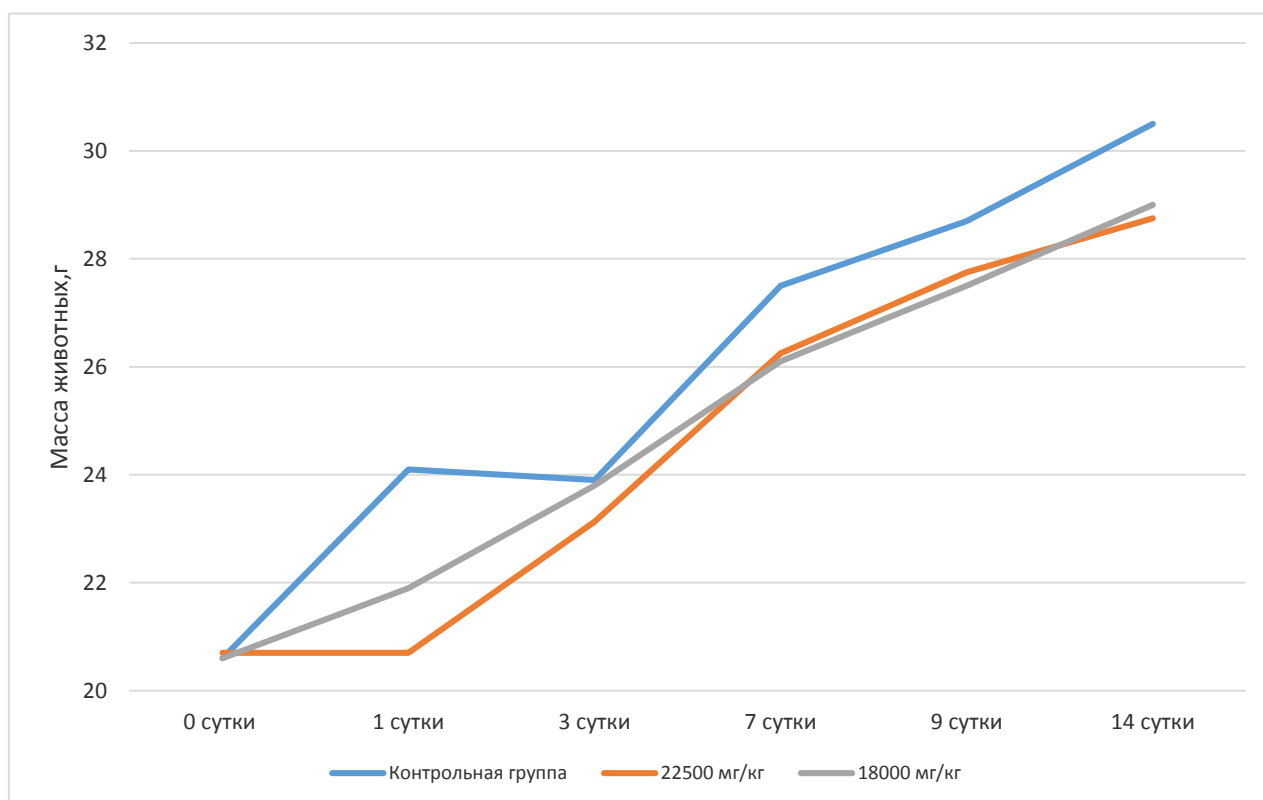


Рис. 2 - Динамика массы тела животных

За все время опыта не выявлено статистически достоверных отличий показателей увеличения массы тела мышей опытных групп по сравнению с животными контрольной группы (табл.3).

Таблица 3 - Показатели изменения массы тела животных разных групп по сравнению к исходным данным, %

№ животного	Группа		
	контрольная группа	1 опытная (22500 мг/кг)	2 опытная (18000 мг/кг)
1	40,91	22,73	45,00
2	33,33	-	33,33
3	60,00	28,57	50,00
4	40,00	50,00	52,63
5	61,90	42,86	40,91
6	45,00	57,89	31,82
7	36,84	-	38,10
8	66,67	14,29	40,00
9	50,00	50,00	40,00
10	45,00	30,00	38,10
Хср ± Δ	47,97 ± 8,13	37,04 ± 12,83	40,99 ± 4,73

Из материалов исследований по изучению безопасности перорального введения в разных дозах испытуемого препарата белым беспородным мышам видны существенные отличия по опытным и контрольной группам мышей (табл. 4).

Таблица 4 - Результаты перорального введения препарата «Митрек» в различных дозах белым беспородным мышам

Доза, мг/кг	Общее количество животных (павших/выживших)
22500	2/8
18000	0/10
Контрольная группа	0/10

Следует отметить, что доза 18000 мг/кг массы тела мыши является максимально безопасной для однократного перорального введения лабораторным животным данного вида (безопасной), а доза 22500 мг/кг, согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

2.3.3. Параметры острой пероральной токсичности препарата «Митрек» на крысах

Клинические наблюдения показали, что общее состояние животных всех опытных групп, получавших дозы 22500 и 18000 мг/кг согласно схеме опыта (табл. 5) на всем протяжении эксперимента было удовлетворительным, изменений в поведении крыс не наблюдали, аппетит и жажда животных соответствовали норме. Нарушений координации движений, а также судорог не отмечали, тонус скелетных мышц соответствовал норме. Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной. Шерсть подопытных животных была гладкой, блестящей, без алопеций, целостность кожного покрова не была нарушена, гиперемия отсутствовала. Окраска видимых слизистых оболочек соответствовала норме. Частота и глубина дыхательных движений, а также ритм сердечных сокращений не были изменены. Каловые массы животных были темно-коричневого цвета, плотной консистенции, характерной овально-

продолговатой формы со специфическим запахом, их количество соответствовало объему потребленного корма.

Таблица 5- Схема применения препарата «Митрек» на крысах

Группа	Количество животных	Доза, мг/кг	Доза, мл/100 г
1 опытная	6	22500	2,5
2 опытная	6	18000	2,0
Контрольная	6	H ₂ O (питьевая)	2,5

На начальном этапе эксперимента показатели массы тела животных первой и второй опытных групп достоверно не отличались от живой массы контрольной группы крыс, что свидетельствует об однородности сформированных групп.

В ходе проведения эксперимента не установлено достоверной разницы в показателях живой массы крыс опытных и контрольной групп.

Животные, получившие препарат в дозах 22500 и 18000 мг/кг, равномерно набирали живую массу в течение опыта (табл. 6 и рис. 3).

Показатели прироста массы тела крыс опытных групп в процентом выражении по сравнению с исходными данными оказались также статистически не достоверными (табл. 7).

**Таблица 6 - Результаты изменения массы тела крыс
различных групп, г**

№ животного	Группа		
	Контрольная	1 опытная (22500 мг/кг)	2 опытная (18000 мг/кг)
0 сутки			
1	192	207	205
2	190	195	208
3	202	193	200
4	192	210	196
5	193	195	205
6	200	197	195
Хср ± Δ	194,83 ± 5,16	199,50 ± 7,50	201,50 ± 5,58
1-е сутки			
1	201	203	209
2	192	198	212
3	216	190	202
4	202	211	206
5	204	191	207
6	201	198	200
Хср ± Δ	202,67 ± 8,12	198,50 ± 8,20	206,00 ± 4,64
3-и сутки			
1	222	231	218
2	207	208	231
3	231	218	219

4	229	231	223
5	221	204	221
6	232	207	220
Хср ± Δ	223,67 ± 9,83	216,50 ± 12,77	222,00 ± 4,96
7 – е сутки			
1	261	270	249
2	239	241	251
3	273	252	237
4	265	281	256
5	257	225	249
6	270	252	254
Хср ± Δ	260,83 ± 12,77	253,50 ± 20,99	249,33 ± 6,98
9-е сутки			
1	271	281	254
2	249	256	269
3	290	265	252
4	276	279	260
5	268	234	267
6	287	270	273
Хср ± Δ	273,50 ± 15,54	264,17 ± 18,26	262,50 ± 8,92
14-е сутки			
1	296	317	289
2	263	281	291
3	299	290	288

4	303	320	297
5	292	256	299
6	304	302	301
Хср ± Δ	292,83 ± 16,02	294,33 ± 25,25	294,17 ± 5,80

Рис. 3 - Динамика массы тела животных различных групп

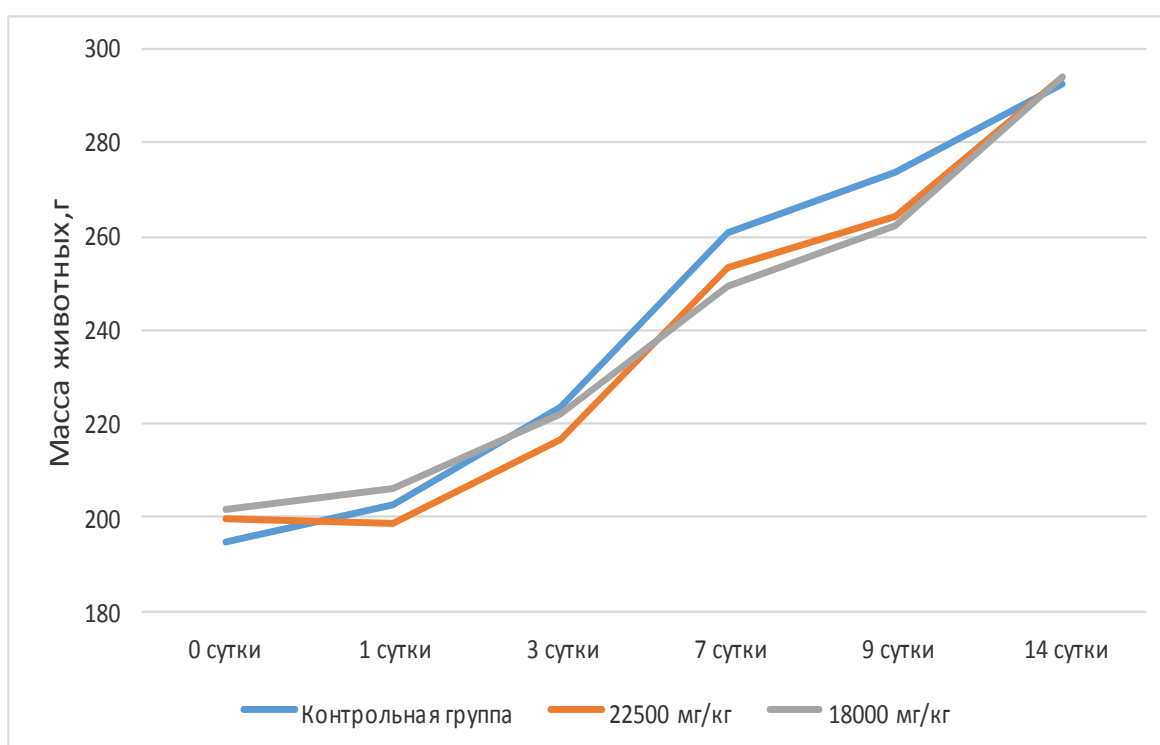


Таблица 7 - Изменение массы тела крыс относительно исходных данных, %

№ животного	Контрольная	1 опытная (22500 мг/кг)	2 опытная (18000 мг/кг)
1	54,17	53,14	40,98
2	38,42	44,10	39,90
3	48,02	50,26	44,00
4	57,81	52,38	51,53
5	51,30	31,28	45,85
6	52,00	53,30	54,36
Хср ± Δ	50,29 ± 6,98	47,41 ± 9,04	46,10 ± 6,06

После перорального введения крысам препарата «Митрек» в дозе 18000 и 22500 мг/кг не зарегистрировано ни одного случая падежа животных (табл. 8).

Таблица 8 - Результаты перорального введения препарата «Митрек» крысам разных групп

Доза, мг/кг	Общее количество животных (павших/выживших)
1 опытная 22500	0/6
2 опытная 18000	0/6
Контрольная группа	0/6

Из материалов проведенных исследований видно, что доза 2,5 мл на 100 г массы тела крысы является максимально возможной для однократного перорального введения лабораторным животным данного вида.

Таким образом, LD₅₀ препарата «Митрек» в дозе более 22500 мг/кг согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

2.3.4. Изучение субхронической токсичности препарата «Митрек» на крысах

Основные этапы исследований по изучению субхронической токсичности препарата «Митрек» на крысах осуществляли согласно схеме и дизайна эксперимента, представленных в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 - Схема опыта по изучению субхронической токсичности препарата «Митрек» на крысах

Группа	Количество животных	Доза, мг/кг	Доза, мл/100г
1 опытная	10	4500	0,50
2 опытная	10	2250	0,25
Контрольная	10	H ₂ O (питьевая)	0,50

Таблица 10 - Дизайн эксперимента

Манипуляция	Сутки эксперимента																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Введение Препарата	■	■	■	■	■	■	■											
Взвешивание	■		■				■	■										■
Учет клинического состояния, потребления корма и воды	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Эвтаназия, макроскопическое исследование органов, взятие проб крови для б/х и ОАК								■										■

При выполнении эксперимента клиническими наблюдениями за крысами опытных групп признаков интоксикации нами не выявлено.

Общее состояние крыс оставалось удовлетворительным, изменений в поведении не отмечено, аппетит и жажда не были изменены. Судороги не наблюдались, координация движений не была нарушена, тонус скелетных мышц соответствовал норме. Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной. Целостность кожного покрова не была нарушена, эластичность сохранена, гиперемия отсутствовала, окраска видимых слизистых оболочек соответствовала норме. Частота и глубина дыхательных движений, а также ритм сердечных сокращений не были изменены. Каловые массы темно-коричневого цвета, плотной консистенции, характерной овально-продолговатой формы со специфическим запахом,

количество соответствовало объему потребленного корма.

Показатели живой массы тела крыс 1 и 2 опытных и контрольной групп на первые сутки введения препарата статистически достоверно не отличались от контрольной группы, что свидетельствует об однородности сформированных экспериментальных групп животных (табл. 11).

Таблица 11 - Динамика массы тела крыс после применения различных доз препарата «Митрек», г (n=10)

№ животного	Контрольная Группа	1 опытная (4500мг/кг)	2 опытная (2250 мг/кг)
1-е сутки			
1	234	233	227
2	231	215	220
3	216	216	218
4	240	220	217
5	215	232	223
6	221	228	226
7	230	236	230
8	233	224	240
9	222	217	216
10	232	224	219
Хср ± Δ	227,40 ± 5,98	224,50 ± 5,40	223,60 ± 5,30
3-и сутки			
1	260	260	258
2	254	234	249
3	248	247	246

4	263	250	249
5	245	258	244
6	251	258	259
7	257	261	260
8	259	246	267
9	243	248	243
10	261	253	251
Хср ± Δ	254,1 ± 5,04	251,5 ± 5,94	252,6 ± 5,69
7-е сутки			
1	288	288	280
2	286	268	277
3	251	265	259
4	301	277	265
5	266	287	283
6	280	288	279
7	288	288	284
8	298	273	307
9	272	251	252
10	283	270	263
Хср ± Δ	281,30 ± 10,72	275,50 ± 8,94	274,90 ± 11,29

Более наглядно динамика массы тела животных за время эксперимента представлена на рис. 4.

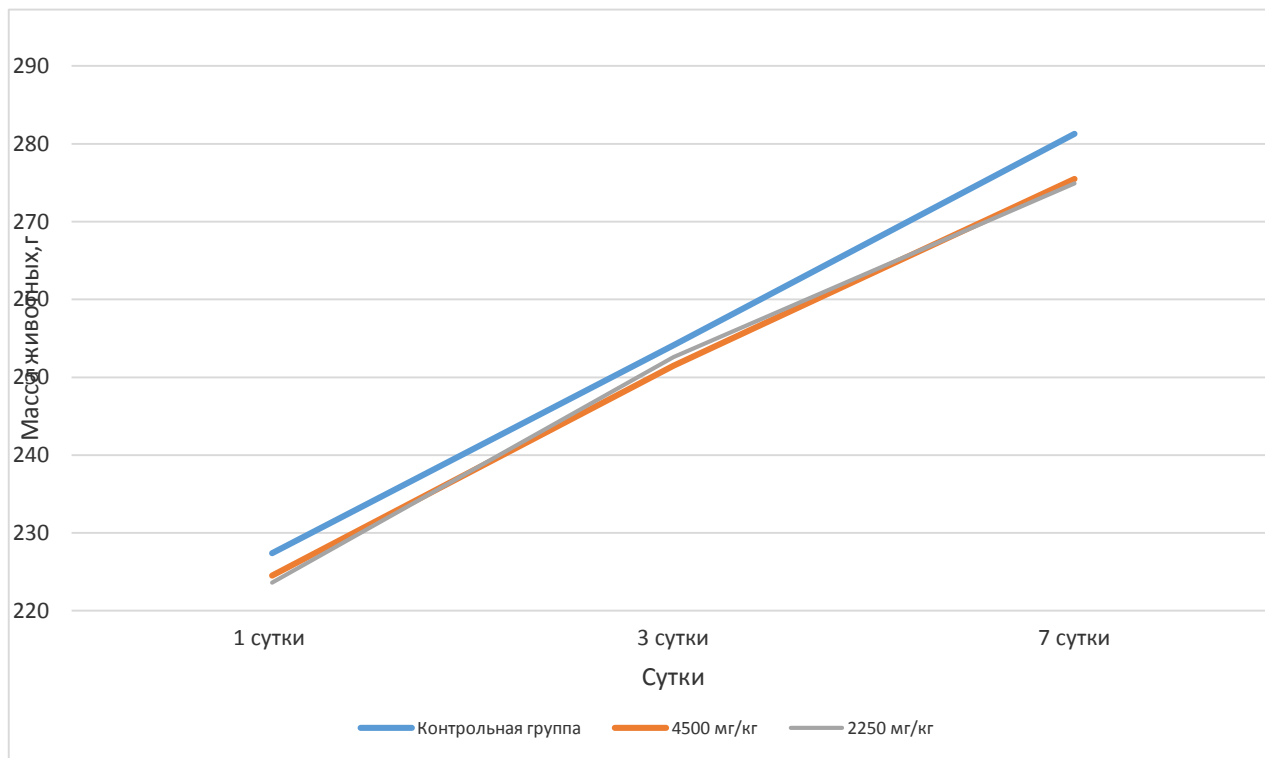


Рис. 4 - Динамика массы тела крыс после применения различных доз препарата «Митрек»

Показатели процента прироста живой массы достоверно не отличались от животных контрольной группы (табл. 12).

Таблица 12 - Изменение массы тела крыс относительно исходных данных, %

№ животного	Группа		
	контрольная группа	1 опытная (4500 мг/кг)	2 опытная (2250 мг/кг)
1	23,08	23,61	23,35
2	23,81	24,65	25,91
3	16,20	22,69	18,81
4	25,42	25,91	22,12
5	23,72	23,71	26,91
6	26,70	26,32	23,45
7	25,22	22,03	23,48
8	27,90	21,88	27,92
9	22,52	15,67	16,67
10	21,98	20,54	20,09
Хср ± Δ	23,66 ± 2,30	22,70 ± 2,19	22,87 ± 2,56

Важное значение имеет определение массовых коэффициентов органов. Масса органов животного является относительно простым, но очень наглядным показателем токсического действия препаратов при их длительном нанесении. Вычисление относительной массы каждого органа проводили по формуле:

$$S = (m / M) * 100,$$

где S – относительная масса органа,

m – масса органа, г

М – масса тела животного, г.

Результаты расчетов массовых коэффициентов опытных групп достоверно не отличались от контрольных аналогов и приведены в таблице 13.

Таблица 13 - Массовые коэффициенты органов крыс через 7 суток после введения препарата, (n=5)

Органы	Контрольная группа	Дозы, мг/кг	
		4500	2250
Печень	3,13 ± 0,64	3,10 ± 0,18	2,99 ± 0,15
Почки	0,61 ± 0,15	0,63 ± 0,02	0,65 ± 0,03
Селезенка	0,34 ± 0,11	0,34 ± 0,08	0,31 ± 0,11
Легкие	0,88 ± 0,31	0,71 ± 0,09	0,69 ± 0,10
Сердце	0,41 ± 0,10	0,38 ± 0,05	0,39 ± 0,03

Через 10 дней после последнего введения исследуемого препарата не выявлено достоверных отличий в показателях массовых коэффициентов органов (табл. 14).

Таблица 14 - Массовые коэффициенты органов крыс через 10 дней после последнего введения препарата, (n=5)

Органы	Контрольная группа	Дозы, мг/кг	
		4500	2250
Печень	3,09 ± 0,14	3,08 ± 0,26	2,92 ± 0,26
Почки	0,61 ± 0,05	0,60 ± 0,06	0,61 ± 0,08
Селезенка	0,30 ± 0,09	0,32 ± 0,11	0,29 ± 0,05
Легкие	0,70 ± 0,10	0,69 ± 0,07	0,64 ± 0,08
Сердце	0,34 ± 0,03	0,35 ± 0,05	0,36 ± 0,06

По результатам макроскопического исследования органов различий по группам животных не установлено, в связи с чем, данные некропсии крыс представлены в виде средних значений для всех групп.

При проведении наружного осмотра крыс не обнаружено выделений из естественных отверстий. Шерсть блестящая, без очагов алопеции, зубы сохранены. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, блестящие. Деформации или отека конечностей не выявлено. Развитие наружных половых органов соответствует физиологической норме.

Брюшная и грудная полости выпота не содержали. Расположение внутренних органов брюшной и грудной полостей анатомически правильные. Висцеральный и париетальный листки плевры и брюшины гладкие, тонкие, блестящие.

При макроскопическом исследовании печени изменений в строении органа не обнаружено. Форма и величина печени соответствовала норме и не отличалась от контроля. Поверхность печени гладкая, однородного темно-

красного цвета, капсула прозрачная, тонкая. Ткань печени на разрезе полнокровная, умеренно плотная.

Легкие. При всех дозах препарата строение органа соответствовало норме. В трахеях и крупных бронхах просвет не изменен, слизистая оболочка гладкая, бледного цвета, блестящая. Легкие воздушные, бледно-розового цвета, без уплотнений при пальпации.

Почки. При всех дозах препарата изменения в почках отсутствовали. Форма и величина почек не были изменены. Поверхность почек гладкая, коричневатого цвета, капсула тонкая, прозрачная, снимается легко. На разрезе органа хорошо различимы корковое и мозговое вещество.

Сердце. При всех дозах препарата строение органа соответствовало норме. Хорошо были видны протоки артериальных и венозных сосудов. Величина и форма сердца крыс контрольной группы не отличалась от животных опытных групп. В правом и левом желудочках отмечали наличие жидкой крови в незначительном количестве. Клапаны сердца тонкие, блестящие, гладкие. Сердечная мышца на разрезе имеет однородную вишнево-коричневатую окраску, умеренно - плотной консистенции.

Селезенка. Темно-вишневого цвета, умеренно плотной консистенции и обычной формы. Поверхность органа гладкая, капсула тонкая. При разрезе были видны мелкие фолликулы на темно-красном фоне селезенки.

Кожа. На поверхности кожи, а также в подкожной жировой клетчатке изменений не выявлено.

Желудок. У всех животных на 8 сутки эксперимента строение желудка соответствовало норме. Толщина стенки желудка не изменена, гиперемия отсутствует. После вскрытия органа по малой кривизне обнаружено скопление содержимого кашеобразной консистенции в пилорической части зеленовато-коричневого цвета.

Кишечник. Брыжейка и сальник всех подопытных животных не были изменены, сосуды не кровенаполнены, мезентеральные лимфоузлы не увеличены, кишечник содержал в небольшом количестве желтоватую

кашицеобразную массу, слизистая оболочка не изменена. Прямая кишка содержала несформированные коричнево-черные каловые массы.

При проведении патологоанатомического вскрытия на 17 сутки опыта не выявлено каких-либо отличий в макроскопическом строении органов крыс опытных групп по сравнению с животными контрольной группы.

Объективная оценка токсических свойств в формате настоящего опыта включала определение гематологических показателей крови крыс (табл. 15).

Таблица 15 – Морфологические показатели крови крыс через 7 дней введения препарата, (n=5)

Показатель	Контрольная группа	Дозы, мг/кг	
		4500	2250
Гематокрит, %	47,64 ± 1,85	45,80 ± 1,65	45,30 ± 2,79
Гемоглобин, г/л	152,40 ± 5,66	150,20 ± 3,44	145,60 ± 6,60
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,06 ± 0,23	7,67 ± 0,48	7,77 ± 0,29
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,82 ± 1,78	10,58 ± 2,73	6,42 ± 2,31
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	787,80 ± 174,71	856,60 ± 09,83	660,00 ± 336,52
<i>Лейкоцитарная формула</i>			
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,20 ± 1,04	1,40 ± 1,11	1,60 ± 2,08
Сегментоядерные нейтрофилы, %	20,00 ± 8,23	17,40 ± 7,27	30,60 ± 14,75
Эозинофилы, %	1,00 ± 1,76	1,00 ± 0,88	1,40 ± 1,88
Моноциты, %	9,00 ± 2,32	7,60 ± 5,24	5,60 ± 3,58
Лимфоциты, %	67,80 ± 8,21	72,6 ± 4,86	60,80 ± 17,41

В первые сутки после последнего введения препарата гематологические показатели крови крыс опытных и контрольной групп не имели достоверных различий.

Статистическая обработка результатов лейкограммы и гематологических исследований крови животных через 10 суток после последнего введения препарата также не выявила достоверной разницы среди животных различных групп (табл. 16).

Таблица 16 - Морфологические показатели крови крыс через 10 дней после последнего введения препарата, (n=5)

Показатель	Контрольная группа	Дозы, мг/кг	
		4500	2250
Гематокрит, %	48,70 ± 3,48	47,38 ± 2,93	47,82 ± 3,33
Гемоглобин, г/л	159,40 ± 10,59	153,80 ± 8,21	156,00 ± 14,29
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,43 ± 0,61	8,23 ± 0,52	8,18 ± 0,98
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,84 ± 3,10	9,14 ± 3,41	11,60 ± 2,27
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	907,80 ± 25,47	894,40 ± 44,15	877,20 ± 45,23
<i>Лейкоцитарная формула</i>			
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,40 ± 0,68	0,40 ± 0,68	0,20 ± 0,56
Сегментоядерные нейтрофилы, %	23,60 ± 3,68	29,80 ± 7,42	29,80 ± 8,79
Эозинофилы, %	1,00 ± 0,00	0,80 ± 1,04	0,60 ± 1,11
Моноциты, %	2,20 ± 4,06	3,60 ± 2,57	3,60 ± 2,08
Лимфоциты, %	72,80 ± 5,72	65,40 ± 8,67	65,80 ± 8,25

Биохимические исследования сыворотки крови крыс после 7-ми и 10-ти суточного перорального введения препарата «Митрек» показали, что практически все показатели опытных и контрольной групп крыс имели некоторые различия, но эти различия не имели достоверной разницы (табл. 17 и 18), несмотря на двукратную разницу в дозах препарата.

Таблица 17 - Биохимические показатели сыворотки крови крыс через 7 дней введения препарата, (n=5)

Показатель	Контрольная группа	Дозы, мг/кг	
		4500	2250
Билирубин общий, мкмоль/л	6,68 ± 3,28	5,20 ± 0,89	5,30 ± 1,15
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,28 ± 0,65	1,00 ± 0,52	0,98 ± 0,58
АСТ, Ед/л	163,00 ± 21,94	192,00 ± 42,93	187,40 ± 45,70
АЛТ, Ед/л	54,40 ± 10,63	53,00 ± 13,65	43,60 ± 10,48
Мочевина, ммоль/л	4,44 ± 1,22	3,90 ± 0,74	4,20 ± 0,66
Креатинин, мкмоль/л	57,20 ± 2,39	54,60 ± 8,58	53,20 ± 5,37
Общий белок, г/л	63,60 ± 2,25	65,60 ± 5,59	66,00 ± 2,32
ЩФ, Ед/л	255,20 ± 43,87	278,60 ± 72,00	252,00 ± 66,24
Альфа-Амилаза, общая, Ед/л	477,00 ± 117,69	536,60 ± 123,84	544,20 ± 75,48
Глюкоза, ммоль/л	4,62 ± 1,10	3,82 ± 1,44	3,84 ± 0,83
ЛДГ, Ед/л	1259,40 ± 366,10	1454,60 ± 534,32	1440,00 ± 74,75

Таблица 18 - Биохимические показатели сыворотки крови крыс через 10 дней после последнего введения препарата, (n=5)

Показатель	Контрольная группа	Дозы, мг/кг	
		4500	2250
Билирубин общий, мкмоль/л	2,38 ± 1,36	1,82 ± 1,32	1,60 ± 0,23
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,50 ± 0,66	0,26 ± 0,32	0,28 ± 0,16
АСТ, Ед/л	160,20 ± 40,04	270,80 ± 261,77	140,40 ± 31,29
АЛТ, Ед/л	49,20 ± 24,50	39,80 ± 18,46	28,20 ± 25,09
Мочевина, ммоль/л	7,74 ± 1,99	6,86 ± 1,58	8,96 ± 2,89
Креатинин, мкмоль/л	60,20 ± 9,83	59,00 ± 6,27	54,80 ± 8,06
Общий белок, г/л	70,60 ± 4,86	68,80 ± 4,42	69,20 ± 2,69
ЩФ, Ед/л	284,40 ± 42,34	265,20 ± 121,52	251,80 ± 66,15
Альфа-Амилаза, общая, Ед/л	656,40 ± 229,11	570,60 ± 172,60	536,40 ± 70,08
Глюкоза, ммоль/л	4,28 ± 1,55	4,58 ± 2,14	4,80 ± 0,47
ЛДГ, Ед/л	1168,40 ± 586,20	1133,20 ± 219,15	977,00 ± 476,11

Таким образом, на основании проведенных морфологических и биохимических исследований крови по изучению субхронической токсичности препарата «Митрек» на крысах можно сделать вывод, что дозы препарата «Митрек» - 4500 мг/кг и 22500 мг/кг являются не действующими (безопасными), и согласно общепринятой гигиенической классификации, препарат относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76).

2.3.5. Изучение субхронической токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения «Митрек» на коровах

При изучении субхронической токсичности лекарственного препарата «Митрек» на коровах клинические, гематологические и биохимические исследования осуществляли согласно схеме эксперимента (табл. 19).

Экспериментальными исследованиями было установлено, что длительное применение испытуемого препарата не приводит к изменению в поведении животных. Коровы опытных группы потребляли корм и воду в тех же количествах, что и животные контрольной группы. Животные были активны, беспокойство и вялость не регистрировали, состояние шерстного покрова не изменялось. На протяжении всего эксперимента гибели животных ни в одной из групп не установлено.

При ректальном исследовании коров рога матки имели одинаковые размеры, форму, ясно выраженную межроговую борозду. Ригидности матки была хорошо выражена. Яичники имели округлую или неправильно овальную форму. Величина яичников колебалась от размеров боба до голубинового яйца.

При вагинальном исследовании слизистая оболочка влагалища была равномерно блестящей, гладкой и ровной, розового или бледно-розового цвета. Истечения отсутствовали, выпадений влагалища или матки отмечено не было. Наличие отека, свищей, новообразований, ссадин и кровоизлияний не выявлено, повышения местной температуры не установлено, болезненности при пальпации не выявлено.

При ежедневном осмотре и пальпации вымени коров не было выявлено каких-либо изменений: доли были ровными и симметричными, вымя мягким и эластичным на ощупь, безболезненным, соски цилиндрической формы, одинаковой величины, повышенной чувствительности при пальпации не отмечали. Молоко, полученное от подопытных животных, не имело видимых изменений физических свойств.

Таблица 19 - Схема проведения опыта по изучению хронической токсичности препарата «Митрек» на коровах

Группа	Количество голов	Способ Введения	Продолжительность введения, Сутки	Контролируемые параметры
1 Опытная (1 шприц-дозатор)	5	внутриматочно	5	Ежедневно: внешний вид, прием корма и воды, поведение, подвижность и координация движений, состояние кожи вымени и видимых слизистых оболочек.
2 опытная (2 шприца-дозатора)	5	внутриматочно	5	На 1, 5 и 15 сутки: взвешивание, измерение температуры тела, частоты пульса, дыхания, сокращений рубца. На 1, 6 и 15 сутки проводили отбор проб крови для анализа гематологических показателей (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула) и биохимических показателей (билирубин общий, билирубин прямой, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, общий белок, ЩФ).
Контрольная	5	интактный контроль	5	

В ходе проведения эксперимента не установлено достоверной разницы показателей живой массы коров опытных группы во все периоды взвешивания по сравнению с животными контрольной группой. Так на последние (15-е) сутки опыта масса тела животных первой и второй опытных групп составляла $497,90 \pm 27,47$ и $494,44 \pm 30,06$ кг, масса тела коров контрольной группы - $494,36 \pm 27,28$ кг соответственно (табл. 20).

Таблица 20 .- Динамика живой массы тела коров различных групп, кг(n=5)

№	Контрольная группа	Первая опытная группа	Вторая опытная группа
1 –е сутки			
1	463,50	511,20	455,00
2	508,40	472,30	516,30
3	480,30	531,40	499,00
4	522,40	482,50	500,60
5	485,30	468,10	480,50
Хср ± Δ	491,98 ± 29,02	493,10 ± 33,79	490,28 ± 29,11
5-е сутки			
1	468,90	505,20	463,20
2	502,40	478,60	512,70
3	485,30	527,30	505,80
4	518,60	489,00	492,10
5	489,30	473,90	475,30
Хср ± Δ	492,90 ± 23,20	494,80 ± 27,03	489,82 ± 25,62
15 –е сутки			

1	466,30	510,30	458,20
2	506,90	475,30	521,30
3	488,20	530,20	507,20
4	524,10	488,70	501,20
5	486,30	485,00	484,30
Хср ± Δ	494,36 ± 27,28	497,9 ± 27,47	494,44 ± 30,06

Из материалов, приведенных в таблице 21 видно, что температура тела животных опытных и контрольной групп на 5 сутки опыта составила: $38,50 \pm 1,15$, $38,48 \pm 1,05$ и $38,12 \pm 0,63$ °С, частота пульса - $65,00 \pm 14,18$, $66,60 \pm 10,74$ и $57,60 \pm 6,94$ уд/мин, частота дыхания - $18,80 \pm 5,44$, $17,80 \pm 4,59$ и $17,80 \pm 5,15$ дд/мин, частота сокращений рубца – $3,40 \pm 1,11$, $3,00 \pm 1,76$ и $3,00 \pm 1,24$ сокр/2 мин.

Таблица 21 - Клинические показатели коров во время проведения эксперимента (n=5)

Группы животных	Контрольная группа	1 опытная группа	2 опытная группа	Норма
1-е сутки				
Температура, °С	$38,22 \pm 0,34$	$38,56 \pm 0,83$	$38,88 \pm 0,60$	37,5-39,5
Пульс, уд/мин	$60,40 \pm 9,64$	$61,80 \pm 8,75$	$64,60 \pm 16,08$	50-80
Дыхание, дд/мин	$19,40 \pm 6,06$	$18,80 \pm 5,07$	$16,20 \pm 6,17$	12-25
Сокращения рубца, сокр/2 мин	$2,40 \pm 0,68$	$3,00 \pm 1,52$	$2,60 \pm 0,68$	2-5
5-е сутки				
Температура, °С	$38,12 \pm 0,63$	$38,50 \pm 1,15$	$38,48 \pm 1,05$	37,5-39,5

Пульс, уд/мин	57,60 ± 6,94	65,00 ± 14,18	66,60 ± 10,74	50-80
Дыхание, дд/мин	17,80 ± 5,15	18,80 ± 5,44	17,80 ± 4,59	12-25
Сокращения рубца, сокр/2 мин	3,00 ± 1,24	3,40 ± 1,11	4,20 ± 1,36	2-5
15-е сутки				
Температура, °С	38,42 ± 0,94	38,62 ± 0,73	38,66 ± 0,65	37,5-39,5
Пульс, уд/мин	66,60 ± 10,55	64,20 ± 12,82	67,40 ± 10,30	50-80
Дыхание, дд/мин	18,60 ± 6,12	20,00 ± 3,93	18,20 ± 5,72	12-25
Сокращения рубца, сокр/2 мин	4,00 ± 1,52	2,80 ± 1,62	3,00 ± 1,76	2-5

Следовательно, клинические исследования свидетельствуют, что показатели температуры тела, частоты пульса, дыхания и сокращений рубца за время выполнения эксперимента находились в пределах физиологической нормы по всем группам коров и не имели между собой достоверных различий.

Из материалов, приведенных в таблице 22 видно, что температура тела животных опытных и контрольной групп на 5 сутки опыта составила: 38,50 ± 1,15, 38,48 ± 1,05 и 38,12 ± 0,63 °С, частота пульса - 65,00 ± 14,18, 66,60 ± 10,74 и 57,60 ± 6,94 уд/мин, частота дыхания - 18,80 ± 5,44, 17,80 ± 4,59 и 17,80 ± 5,15 дд/мин, частота сокращений рубца – 3,40 ± 1,11, 3,00 ± 1,76 и 3,00 ± 1,24 сокр/2 мин.

Полученные данные клинических исследований свидетельствуют, что показатели температуры тела, частоты пульса, дыхания и сокращений рубца за время выполнения эксперимента находились в пределах физиологической нормы по всем группам коров и не имели между собой достоверных различий.

Таблица 22 - Клинические показатели коров во время проведения эксперимента (n=5)

Группы животных	Контрольная группа	1 опытная группа	2 опытная группа	Норма
1-е сутки				
Температура, °С	38,22 ± 0,34	38,56 ± 0,83	38,88 ± 0,60	37,5-39,5
Пульс, уд/мин	60,40 ± 9,64	61,80 ± 8,75	64,60 ± 16,08	50-80
Дыхание, дд/мин	19,40 ± 6,06	18,80 ± 5,07	16,20 ± 6,17	12-25
Сокращения рубца, сокр/2 мин	2,40 ± 0,68	3,00 ± 1,52	2,60 ± 0,68	2-5
5-е сутки				
Температура, °С	38,12 ± 0,63	38,50 ± 1,15	38,48 ± 1,05	37,5-39,5
Пульс, уд/мин	57,60 ± 6,94	65,00 ± 14,18	66,60 ± 10,74	50-80
Дыхание, дд/мин	17,80 ± 5,15	18,80 ± 5,44	17,80 ± 4,59	12-25
Сокращения рубца, сокр/2 мин	3,00 ± 1,24	3,40 ± 1,11	4,20 ± 1,36	2-5
15 –е сутки				
Температура, °С	38,42 ± 0,94	38,62 ± 0,73	38,66 ± 0,65	37,5-39,5
Пульс, уд/мин	66,60 ± 10,55	64,20 ± 12,82	67,40 ± 10,30	50-80
Дыхание, дд/мин	18,60 ± 6,12	20,00 ± 3,93	18,20 ± 5,72	12-25
Сокращения рубца, сокр/2 мин	4,00 ± 1,52	2,80 ± 1,62	3,00 ± 1,76	2-5

Анализ морфологических показателей периферической крови показал (табл.23), что внутриматочное введение препарата «Митрек» в терапевтической и двукратной терапевтической дозе 1 раз в день, на протяжении 5 дней не приводит к достоверному изменению гематологических показателей крови. Данные показатели не отличаются от значений показателей контрольной группы животных на всем протяжении опыта.

Таблица 23 - Морфологические показатели крови коров (n=5)

Показатель	Контрольная группа	1 опытная Группа	2 опытная группа	Референсные значения
1-е сутки				
Гематокрит, %	39,48 ± 6,79	40,12 ± 7,41	44,64 ± 4,11	30,1-50,1
Гемоглобин, г/л	137,00 ± 15,28	140,80 ± 32,1	144,00 ± 13,22	80-150
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,51 ± 1,10	6,62 ± 1,15	6,64 ± 1,09	5,0-7,5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,80 ± 1,06	8,08 ± 1,09	8,26 ± 1,02	4-12
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	635,20 ± 26,03	664,80 ± 33,17	706,20 ± 48,99	100-800
<i>Лейкоцитарная формула</i>				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,00 ± 1,76	3,60 ± 1,88	3,40 ± 1,42	2-5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	27,60 ± 4,17	28,80 ± 6,17	27,00 ± 6,8	20-35
Эозинофилы, %	14,80 ± 4,25	13,80 ± 4,76	12,20 ± 6,04	2-20
Моноциты, %	4,40 ± 0,28	4,60 ± 0,57	4,60 ± 0,42	2-7
Лимфоциты, %	49,20 ± 5,21	49,20 ± 6,18	52,80 ± 4,15	45-75
5-е сутки				
Гематокрит, %	44,60 ± 5,95	41,64 ± 4,46	43,64 ± 6,10	30,1-50,1
Гемоглобин, г/л	143,20 ± 8,21	141,80 ± 9,01	138,60 ± 12,19	80-150
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,44 ± 1,02	5,95 ± 1,03	6,56 ± 0,96	5,0-7,5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,90 ± 1,61	9,54 ± 1,86	8,84 ± 1,81	4-12
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	695,20 ± 54,79	705,80 ± 90,4	720,60 ± 95,08	100-800
<i>Лейкоцитарная формула</i>				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,20 ± 0,32	3,60 ± 0,08	3,40 ± 0,42	2-5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	27,80 ± 4,42	26,80 ± 4,76	27,60 ± 5,93	20-35
Эозинофилы, %	13,40 ± 5,59	14,80 ± 5,78	12,40 ± 4,69	2-20
Моноциты, %	4,60 ± 1,42	3,80 ± 1,62	5,00 ± 1,96	2-7
Лимфоциты, %	51,00 ± 6,68	51,00 ± 9,41	51,60 ± 8,63	45-75
15-е сутки				
Гематокрит, %	41,27 ± 6,26	40,84 ± 5,54	40,42 ± 8,4	30,1-50,1
Гемоглобин, г/л	133,20 ± 13,26	138,00 ± 11,94	134,80 ± 6,17	80-150
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,20 ± 1,14	6,67 ± 0,98	6,34 ± 1,21	5,0-7,5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,30 ± 2,13	9,48 ± 2,14	8,85 ± 1,31	4-12

Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$697,20 \pm 68,72$	$667,20 \pm 99,82$	$716,80 \pm 67,56$	100-800
<i>Лейкоцитарная формула</i>				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$3,80 \pm 1,62$	$3,40 \pm 1,67$	$4,20 \pm 1,04$	2-5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$27,80 \pm 6,35$	$29,40 \pm 3,35$	$28,00 \pm 7,55$	20-35
Эозинофилы, %	$13,40 \pm 5,52$	$12,40 \pm 5,73$	$12,60 \pm 5,99$	2-20
Моноциты, %	$4,80 \pm 1,02$	$4,00 \pm 1,08$	$4,80 \pm 1,04$	2-7
Лимфоциты, %	$50,20 \pm 7,39$	$50,80 \pm 9,14$	$50,40 \pm 8,07$	45-75

и контрольной групп находились в пределах референсных значений.

Таким образом, доказано, что субхроническое введение препарата «Митрек» коровам в терапевтической и двукратной терапевтической дозе не оказывает отрицательного влияния на костномозговое кроветворение. Кроме того, внутриматочное введение препарата «Митрек» не вызывает ответной реакции со стороны лейкограммы периферической крови.

При исследовании влияния препарата «Митрек» на основные показатели метаболизма в хроническом эксперименте учитывали концентрацию общего билирубина и его фракций, общего белка, мочевины, креатинина, активность аланин - и аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, альфа-амилазы в сыворотке крови

Биохимические показатели крови коров опытных и контрольной групп не имели достоверных различий как через сутки, так и через 5 и 15 дней опыта (табл. 24).

Таблица 24 - Биохимические показатели крови коров различных групп, (n=5)

Показатель	Контрольная группа	1 опытная группа	2 опытная группа	Референсные значения
1 –е сутки				
Билирубин общий, мкмоль/л	$19,36 \pm 4,96$	$22,98 \pm 9,46$	$20,42 \pm 7,96$	0,5-30,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	$0,28 \pm 0,16$	$0,24 \pm 0,14$	$0,22 \pm 0,21$	0,1-0,4
АСТ, Ед/л	$55,20 \pm 18,1$	$59,40 \pm 12,92$	$56,20 \pm 17,23$	до 80
АЛТ, Ед/л	$32,60 \pm 13,04$	$36,40 \pm 12,21$	$34,00 \pm 12,72$	до 50
Мочевина, ммоль/л	$7,42 \pm 2,38$	$7,80 \pm 1,84$	$6,54 \pm 2,77$	3,5-10,3
Креатинин, мкмоль/л	$85,60 \pm 23,10$	$94,80 \pm 39,26$	$87,60 \pm 17,46$	55-162

Общий белок, г/л	69,40 ± 7,16	73,40 ± 9,72	68,20 ± 7,04	61-82
ЩФ, Ед/л	111,6 ± 34,02	110,20 ± 40,80	124,40 ± 12,31	20-155
Альфа-Амилаза, общая, Ед/л	74,20 ± 18,21	70,40 ± 13,30	66 ± 17,18	41-98
Глюкоза, ммоль/л	3,54 ± 0,71	3,72 ± 0,72	3,24 ± 0,74	2,2-4,4
ЛДГ, Ед/л	142,6 ± 45,05	156,80 ± 39,7	158,20 ± 23,93	10-300
5-е сутки				
Билирубин общий, мкмоль/л	19,68 ± 8,19	18,08 ± 6,07	19,42 ± 10,05	0,5-30,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,26 ± 0,14	0,22 ± 0,14	0,28 ± 0,10	0,1-0,4
АСТ, Ед/л	51,80 ± 19,02	52,00 ± 15,7	46,60 ± 22,06	до 80
АЛТ, Ед/л	32,60 ± 8,72	29,00 ± 13,91	34,40 ± 13,39	до 50
Мочевина, ммоль/л	7,90 ± 2,55	9,16 ± 1,29	8,00 ± 2,55	3,5-10,3
Креатинин, мкмоль/л	133,40 ± 18,63	133,40 ± 16,78	132,80 ± 17,67	55-162
Общий белок, г/л	70,40 ± 7,05	69,80 ± 7,52	71,20 ± 7,21	61-82
ЩФ, Ед/л	119,40 ± 25,05	132,20 ± 23,28	131,00 ± 11,51	20-155
Альфа-Амилаза, общая, Ед/л	67,00 ± 18,89	73,00 ± 20,86	64,40 ± 23,89	41-98
Глюкоза, ммоль/л	3,56 ± 0,89	3,66 ± 0,76	3,50 ± 0,89	2,2-4,4
ЛДГ, Ед/л	199,0 ± 79,01	185,00 ± 81,95	192,40 ± 44,73	10-300
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,23 ± 0,16	0,24 ± 0,14	0,25 ± 0,10	0,1-0,4
АСТ, Ед/л	61,80 ± 16,07	56,40 ± 17,74	62,40 ± 13,73	до 80
АЛТ, Ед/л	37,40 ± 10,30	35,00 ± 11,03	38,60 ± 10,41	до 50
Мочевина, ммоль/л	7,40 ± 2,95	8,14 ± 2,89	8,26 ± 2,51	3,5-10,3
Креатинин, мкмоль/л	114,8 ± 23,64	109,00 ± 32,24	116 ± 25,41	55-162
Общий белок, г/л	70,80 ± 8,79	68,80 ± 6,99	71,40 ± 7,63	61-82
ЩФ, Ед/л	123,4 ± 23,03	118,00 ± 33,28	114,00 ± 27,12	20-155
Альфа-Амилаза, общая, Ед/л	70,00 ± 20,01	72,60 ± 14,78	68,60 ± 23,97	41-98
Глюкоза, ммоль/л	3,38 ± 0,79	3,28 ± 0,84	3,40 ± 0,87	2,2-4,4
ЛДГ, Ед/л	183,2 ± 79,24	191,80 ± 42,37	194,40 ± 60,41	10-300

Следовательно, внутриматочное введение лекарственного препарата «Митрек» в однократной и двукратной терапевтической дозах течение 5 суток не оказывает гепато - и нефротоксического действия на организм коров.

На основании анализа результатов проведенных исследований можно сделать заключение о том, что применение коровам препарата «Митрек» не оказало отрицательного влияния на их общее клиническое состояние, морфологические, биохимические показатели крови и позволяют

рекомендовать его к апробации для лечения коров при различных формах эндометрита.

2.4. Распространение акушерско-гинекологической патологии у коров в хозяйствах Саратовской области

Проведенные клинические наблюдения и исследования коров показали, что очень широкое распространение имело задержание последа: у 33,21% коров СПК «Колхоз Красавский» и 43,07% в АО «ПЗ «Мелиоратор». Причем, полное задержание последа отмечали у 13,07% и 18,45%, неполное задержане последа фиксировали у 86,03% и 81,55% коров соответственно (табл. 25).

Таблица 25- Распространение акушерско-гинекологической патологии у коров в хозяйствах Саратовской области

Заболевание	СПК «Колхоз Красавский» (n=530)		АО «ПЗ «Мелиоратор» (n=613)	
	гол	%	гол	%
Задержание последа, %	176	33,21	264	43,07
Эндометриты, %:	278	52,45	375	61,17
острые послеродовые	94	17,73	221	36,05
Хронические	58	10,94	86	14,03
Субклинические	126	20,0	68	11,09
Субинволюция матки, %	68	12,83	129	21,04
Гипофункция яичников%	78	14,72	56	9,13
Фолликулярная киста%	9	1,70	62	10,11
Персистентное желтое тело,%	38	7,17	13	2,12

Заболевания матки воспалительного характера установлены у 52,45% коров (СПК «Колхоз Красавский») и 61,17% (АО «ПЗ «Мелиоратор») от общего поголовья обследованных животных. Такую степень распространения эндометритов у коров можно считать существенной. Доминирующими были острые формы эндометритов (17,73 и 36,05%) соответственно.

Причем, катаральная форма, как самая легкая из острых послеродовых эндометритов установлена у 5,94 % коров. При катаральной форме матка увеличена, отмечается флюктуация содержимого. Ригидность матки слабая. При ректальном или вагинальном исследовании из влагалища выделяется катаральный экссудат в количестве 100 - 300 мл. Характер экссудата и является основанием для постановки диагноза на конкретную форму эндометрита. Ухудшения общего состояния животных при этой форме воспаления матки не отмечалось.

Гнойно-катаральная форма послеродового эндометрита зарегистрирована у 26,22% коров. У коров с гнойно-катаральной формой эндометрита нередко отмечалось угнетение, снижение аппетита и молочной продуктивности. При ректальном исследовании матка всегда увеличена в 3-4 раза по сравнению с небеременным состоянием. Во время пальпации усиливается выделение экссудата с примесью катаральных и гнойных сгустков в количестве 150-300 мл. Экссудат имел неприятный запах у основания корня хвоста, а подсыхая, образовывал корочки. Утром во время отдыха коров и расслабления мускулатуры матки, на полу часто были видны выделения гнойно - катарального характера. Обычно гнойно-катаральная форма возникала, если лечение коров с катаральной формой эндометрита оказывалось малоэффективным или лечение не проводилось совсем.

Гнойная форма послеродового эндометрита установлена у 4,19% коров. У многих коров с гнойной формой эндометрита, снижается молочная продуктивность, может присутствовать угнетение, учащение пульса и повышение температуры тела.

Корень хвоста мокрый от экссудата, с очень неприятным запахом, который ощущается даже в коровнике. Во время ректального исследования матка заметно увеличена, имеет флюктуирующую консистенцию, болезненна, экссудат выделяется через приоткрытую шейку матки.

Характер экссудата и позволяет безошибочно ставить диагноз на конкретную форму эндометрита. Если коров с гнойной формой эндометрита

не подвергать лечению, то наступит не только резкое снижение молочной продуктивности, но и гибель животных.

Эхографическими исследованиями (рис.5, 6) установлено, что при острых послеродовых эндометритах полость матки заполнена большим количеством экссудата в виде четко выраженного эхопозитивного содержимого.

Клиническими наблюдениями и исследованиями не установлено некротических и гангренозных форм эндометритов.

Существенное место среди акушерско-гинекологической патологии коров занимали хронические эндометриты (10,94 % в СПК «Колхоз Красавский) и 14,03 % в АО «ПЗ «Мелиоратор»). Это больше чем распространение катаральной и гнойной форм эндометритов. У коров с данной формой воспаления матки общее состояние организма обычно не вызывало беспокойства: температура тела не повышается, угнетение отсутствует, число дыхательных движений и пульс не отличаются от клинически здоровых животных. Наиболее характерными симптомами являются: длительное бесплодие либо из-за отсутствия проявления половой цикличности, либо от непродуктивного осеменения самок. При ректальном исследовании рога матки увеличены, плотной или даже твердой консистенции, ригидность миометрия очень слабая или отсутствовала совсем. Шейка матки чаще всего закрыта и экссудат в небольшом количестве (50-150 мл) выделяется на пол стойла в утренние часы во время отдыха коров.

При эхографическом исследовании четко видно, что полость матки заполнена небольшим количеством экссудата в виде эхогенного содержимого (рис. 7).

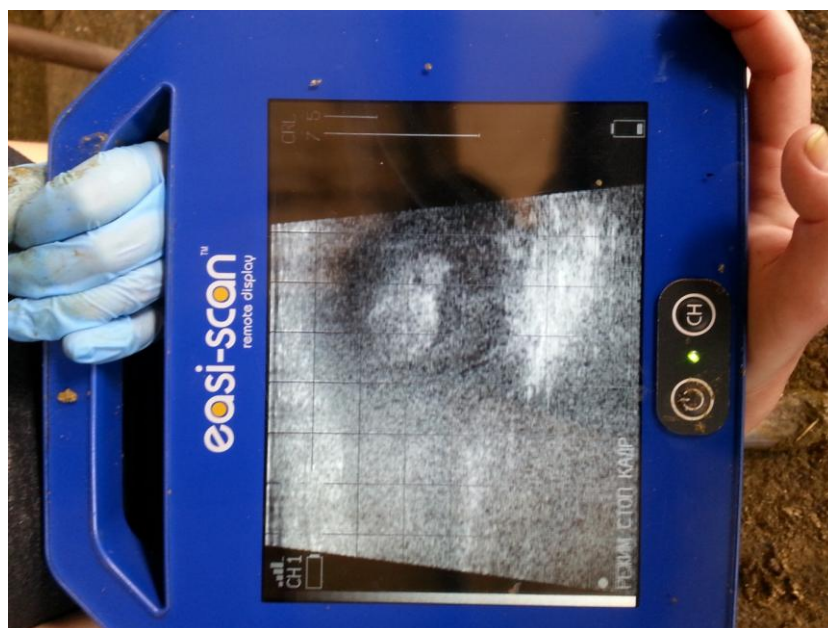


Рис. 5. Малогабаритный, ультразвуковой диагностический ветеринарный сканер Easi-skan. .

Кроме того, в СПК «Колхоз Красавский», АО «ПЗ «Мелиоратор» у коров регистрировали субклинические эндометриты. Если в АО «ПЗ «Мелиоратор» они установлены у 11,09% животных, то в СПК «Колхоз Красавский» данное заболевание регистрировали в 1,8 раза чаще (20,0%).

При субклиническом эндометрите клинические признаки заболевания отсутствовали. Самки регулярно проявляли половую цикличность, выделяемая слизь была прозрачная, их осеменяли нередко по 4-8 раз, но они не

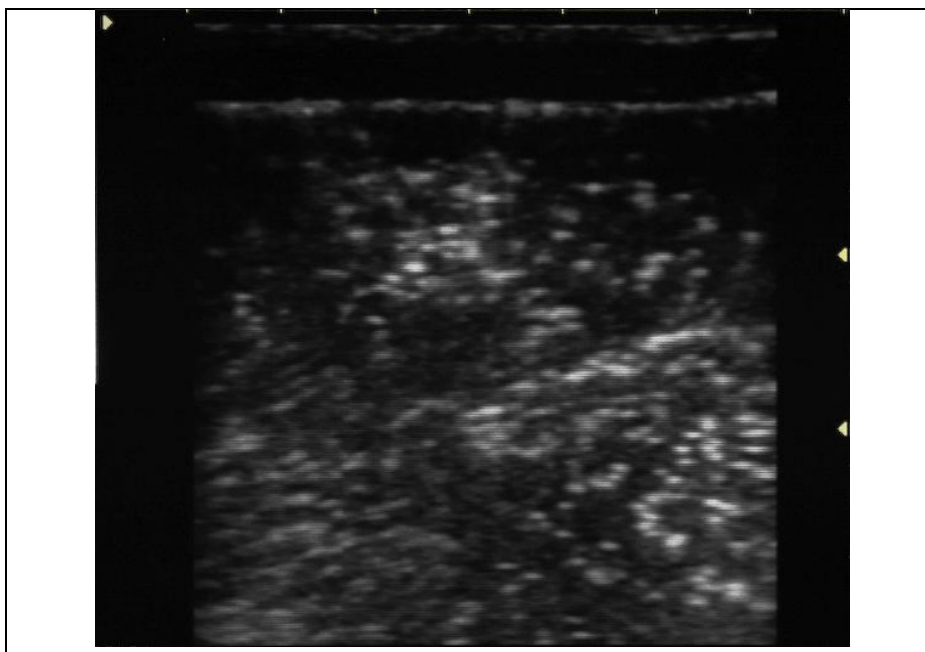


Рис. 6. Эхограмма матки коровы с острым гнойно-катаральным эндометритом. Полость матки заполнена большим количеством эхогенного содержимого.

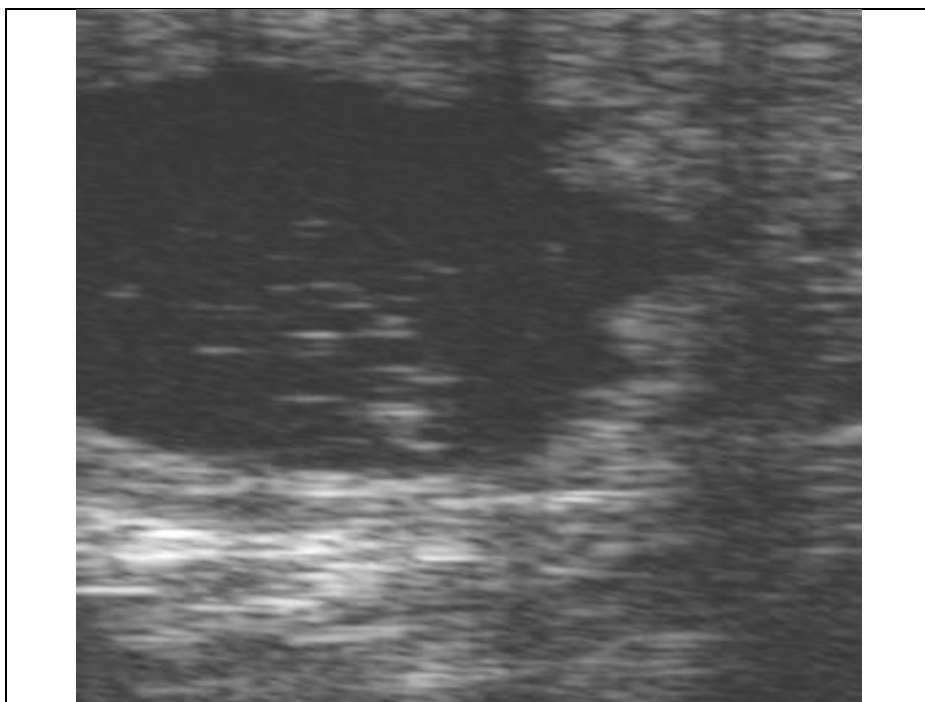


Рис.7. Эхограмма матки коровы с хроническим гнойно-катаральным эндометритом. Полость матки заполнена небольшим количеством эхогенного содержимого.

оплодотворялись. При эхографическом сканировании экссудата в матке как правило, не обнаруживали.

Большой удельный вес среди акушерско-гинекологической патологии занимали функциональные нарушения яичников (21,36 и 23,59 %) от общего поголовья обследованных животных. Причем, среди функциональных нарушений гонад чаще всего в СПК «Колхоз Красавский» регистрировали гипофункцию яичников (14,72%), а в АО «ПЗ «Мелиоратор» данное функциональное нарушение установлено у 9,13% самок.

При гипофункции яичников у коров длительное время отсутствовало проявление стадии возбуждения полового цикла. При ректальном исследовании матка и рога матки атоничны, яичники небольших размеров, их поверхность гладкая или слегка шероховатая, но во всех случаях была лишена фолликулов или желтых тел, упруго-плотной консистенции.

На эхограммах при гипофункциональном состоянии яичников не отмечали крупных фолликулов, что свидетельствовало о низком уровне фолликулогенеза, а эхогенные свойства структуры ткани яичника без крупных и средних размеров фолликулов обладали слабо выраженными эхогенными свойствами.

Значительно реже регистрировали у коров базовых хозяйств персистентное желтое тело (7,17 и 2,12 %) соответственно. При данном функциональном нарушении гонад у коров длительное время (более 30 дней) после родов или последней половой охоты отсутствовало проявление половой цикличности. На поверхности яичников отчетливо пальпировали выпячивания плотной консистенции диаметром 6-10 мм и высотой от 5 до 15 мм. На эхограммах при УЗИ четко видны желтые тела. Можно определить не только форму, но и размеры желтых тел благодаря достаточно четко выраженной эхогенности данных образований.

Самые существенные различия отмечали в распространении фолликулярных кист. Так в СПК «Колхоз Красавский» фолликулярные кисты регистрировали только у 1,70% коров, а у коров АО «ПЗ «Мелиоратор» - 10,11% или в 5,9 раза больше. Коровы с данным функциональным нарушением регулярно проявляли половую цикличность,

но после осеменения оплодотворения не наступало. Признаки полового возбуждения проявлялись более ярко и более продолжительное время по сравнению с клинически здоровыми животными. Яичники с фолликулярными кистами практически во всех случаях были увеличены в размере и на поверхности четко прощупывались фолликулообразные выпячивания упругой консистенции, которые длительное время не исчезали (рис.8, 9).

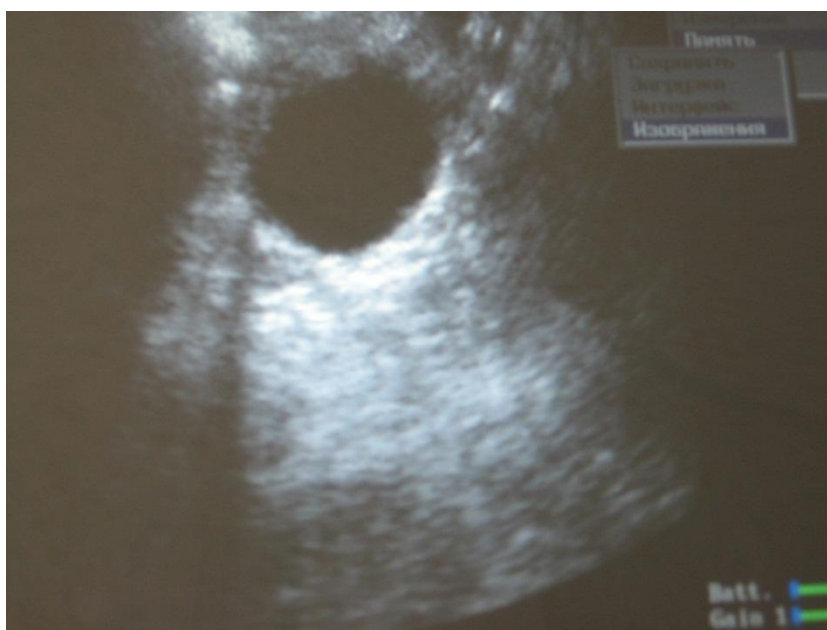


Рис. 8. Эхограмма яичника с одиночной фолликулярной кистой. Кистозная полость круглой формы.

У 12,83% (СПК «Колхоз Красавский») и 21,04% коров (АО «ПЗ «Мелиоратор») отмечали наличие субинволюции матки. При субинволюции матки самки не проявляли стадии возбуждения полового цикла, а при ректальном исследовании матка была увеличена, достигая нередко размеров, характерных для беременности в 2 и даже 3 месяца.

Как правило, матка располагалась на границе между тазовой и брюшной полостями или полностью находилась в брюшной полости, ригидность отсутствовала.



Рис. 9. Эхограмма яичника коровы. Двухкамерная фолликулярная киста яичника.

При УЗИ клинически здоровых коров в полости тела матки и рогов матки не наблюдали скопления содержимого. В яичниках обнаруживали желтые тела различных размеров и форм. И только в стадию возбуждения полового цикла отмечали в рогах и теле матки наличие слизи в виде эхогенного содержимого, а в яичниках регистрировали третичные фолликулы различных размеров.

Основными причинами возникновения акушерско-гинекологических заболеваний у коров служили: несоблюдение правил отделения задержавшегося последа, грубые манипуляции при отделении задержавшегося последа, родовспоможении с нанесением травматических повреждений слизистой матки, что способствовало попаданию микрофлоры в полость матки и возникновению воспалительного процесса, нарушения технологии искусственного осеменения, отсутствие активного моциона в стойловый период, несвоевременная диагностика заболеваний, применение лекарственных препаратов без должного научного обоснования и учета чувствительности микрофлоры матки к применяемым лекарственным средствам.

На основании проведенных клинических, эхографических и лабораторных исследований видно, что акушерско-гинекологические заболевания у коров в СПК «Колхоз Красавский» и АО «ПЗ «Мелиоратор» имеют широкое распространение и поэтому возникла острая необходимость разработки, апробации и широкого использования в ветеринарной практике новых лекарственных средств для лечения коров с хронической формой эндометрита.

2.5. Бактериологические исследования содержимого матки коров при хроническом эндометрите

2.5.1. Видовой состав микрофлоры экссудата матки коров при хроническом гнойно- катаральном эндометрите и чувствительность выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам

Для лечения коров с хроническими эндометритами, на рынке ветеринарных препаратов представлено множество антибактериальных средств. Однако их терапевтическая эффективность часто не очень высокая или количество и кратность их применения довольно высока.

Поэтому мы поставили перед собой задачу изучить чувствительность микрофлоры из экссудата матки коров при хроническом гнойно-катаральном эндометрите к препаратам, которые наиболее широко используются в ветеринарной практике для лечения коров с данной патологией: «Эндометромаг Т», «Сепранол», «Гилозинокар». Кроме того, было проведено исследование чувствительности микрофлоры к новому препарату «Митрек», разработанному в ООО «Нита-Фарм».

Микробиологические исследования содержимого матки коров в АО «ПЗ «Мелиоратор» при хроническом гнойно-катаральном эндометрите показали, что микрофлора была представлена преимущественно условно-патогенной микрофлорой: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus*

vulgaris, *Citrobacter freundii*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*, а также анаэробы.

Доминирующей была условно-патогенная микрофлора, но выявлены и патогенные виды микроорганизмов (стрептококки группы С).

Микробиологические исследования показали, что бактерицидные свойства различных препаратов имели специфические особенности (табл. 26, рис.10, 11).

Наиболее высокую зону подавления роста к большинству выделенных штаммов микроорганизмов из всех испытуемых лекарственных средств отмечали у препарата «Митрек». Его зона подавления роста составила: у *Streptococcus faecium* - $31 \pm 2,06$ мм, *Citrobacter freundii* - $30 \pm 0,00$ мм, анаэробов - $29 \pm 0,00$ мм, *Proteus vulgaris* - $28,5 \pm 1,72$ мм, *Escherichia coli* – $27,0 \pm 1,45$ мм; стрептококков группы С – $27,32 \pm 2,12$ мм, штаммов *Staphylococcus aureus* - $25,5 \pm 1,66$ мм, *Streptococcus faecalis* - $25,0 \pm 1,12$ мм.

Антибактериальная активность «Сепранола» оказалась наиболее высокой против *Escherichia coli* – $25,11 \pm 1,87$ мм и стрептококка группы С - $25 \pm 0,00$ мм (табл.27). Среди протестированных 4 изолятов *Staphylococcus aureus* в трех случаях зона задержки роста микрофлоры составила $19 \pm 0,62$ мм, из 4 штаммов *Streptococcus faecalis* три были чувствительны с зоной задержки роста $19,33 \pm 1,33$ мм.

Частота резистентности штаммов *Proteus vulgaris* составила 50% с зоной задержки $15,0 \pm 0,00$ мм. Штаммы представленных микроорганизмов: анаэробы, *Streptococcus faecium*, *Citrobacter freundii*, стрептококки группы С в 100% были чувствительны к «Сепранолу» с зоной задержки роста от $15,0 \pm 0,00$ до $21 \pm 0,00$ мм.

Зона ингибиции штаммов микроорганизмов к «Эндометромагу Т» и «Тилозиникору» составила: *Staphylococcus aureus* - $21,67 \pm 1,76$ мм и $21,25 \pm 1,22$ мм, *Escherichia coli* – $21,62 \pm 1,56$ мм и $20,67 \pm 0,72$ мм, *Proteus vulgaris* - $25 \pm 0,00$ мм и $20,5 \pm 0,75$ мм, *Citrobacter freundii* - $30 \pm 0,00$ мм и $24 \pm 0,00$ мм, *Streptococcus faecalis* - $23,67 \pm 0,66$ мм и $17,25$, *Streptococcus faecium*

- $28,5 \pm 1,14$ мм и $26,5 \pm 0,00$ мм, анаэробов - $19 \pm 0,00$ мм и $20 \pm 0,00$ мм соответственно (табл. 28 и 29). Изолят стрептококка группы С был чувствителен к препарату «Эндометраг Т» с зоной подавления $27 \pm 0,00$ мм, но не чувствителен к «Гилозинокару».

Таблица 26 - Чувствительность микрофлоры содержимого матки коров при хроническом гнойно-катаральном эндометрите к препарату «Митрек»

№ п/п	Наименование микроорганизмов	Диаметр зоны ингибиции, мм ($M \pm m$)	Количество изолятов, чувствительных к препаратам, ед	Количество изолятов, чувствительных к препаратам, %
1	Staphylococcus aureus	$25,50 \pm 1,66$	4	100
2	Escherichia coli	$27,0 \pm 1,45$	11	61,11
3	Proteus vulgaris	$28,5 \pm 1,72$	2	100
4	Citrobacter freundii	$30,0 \pm 0,00$	1	100
5	Стрептококки группы С	$27,32 \pm 2,12$	2	66,67
6	Streptococcus faecalis	$25,0 \pm 1,12$	4	100
7	Streptococcus faecium	$31,0 \pm 2,06$	2	100
8	Анаэробы	$29,0 \pm 0,00$	1	100

Таблица 27 - Чувствительность микрофлоры содержимого матки коров при хроническом гнойно-катаральном эндометрите к препарату «Сепранол»

№ п/п	Наименование микроорганизмов	Диаметр зоны ингибиции, мм ($M \pm m$)	Количество изолятов, чувствительных к препарату, ед	Количество изолятов, чувствительных к препарату, ед
1	Staphylococcus aureus	$19,0 \pm 0,62$	3	75
2	Escherichia coli	$25,11 \pm 1,87$	9	50
3	Proteus vulgaris	$15,0 \pm 0,00$	1	50
4	Citrobacter freundii	$21,0 \pm 0,00$	1	100
5	Стрептококки группы С	$25,0 \pm 0,00$	1	100
6	Streptococcus faecalis	$19,33 \pm 1,33$	3	75
7	Streptococcus faecium	$17,5 \pm 0,88$	2	100
8	Анаэробы	$15,0 \pm 0,00$	1	100

Таблица 28 -Чувствительность микрофлоры содержимого матки коров при хроническом гнойно-катаральном эндометрите к препарату «Эдометромаг Т»

№ п/п	Наименование микроорганизмов	Диаметр зоны ингибиции, мм (M±m)	Количество изолятов, чувствительных к препарату, ед	Количество изолятов, чувствительных к препарату, %
1	Staphylococcus aureus	21,67±1,76	3	75
2	Escherichia coli	21,62±1,56	13	72,22
3	Proteus vulgaris	25,0±0,00	1	50
4	Citrobacter freundii	30,0±0,00	1	100
5	Стрептококки группы С	27,0±0,00	1	100
6	Streptococcus faecalis	23,67±0,66	3	75
7	Streptococcus faecium	28,5±1,14	2	100
8	Анаэробы	19,0±0,00	1	100

Таблица 29 - Чувствительность микрофлоры содержимого матки коров при хроническом гнойно-катаральном эндометрите к препарату «Тилозинокар»

№	Наименование микроорганизмов	Диаметр зоны ингибиции, мм (M±m)	Количество изолятов, чувствительных к препарату, ед	Количество изолятов, чувствительных к препарату, ед
1	Staphylococcus aureus	21,25±1,22	4	100
2	Escherichia coli	20,67±0,72	3	16,67
3	Proteus vulgaris	20,5±0,75	2	100
4	Citrobacter freundii	24,0±0,00	1	100
5	Стрептококки группы С	-	-	-
6	Streptococcus faecalis	17,25±0,65	4	100
7	Streptococcus faecium	26,5±1,17	2	100
8	Анаэробы	20,0±0,00	1	100

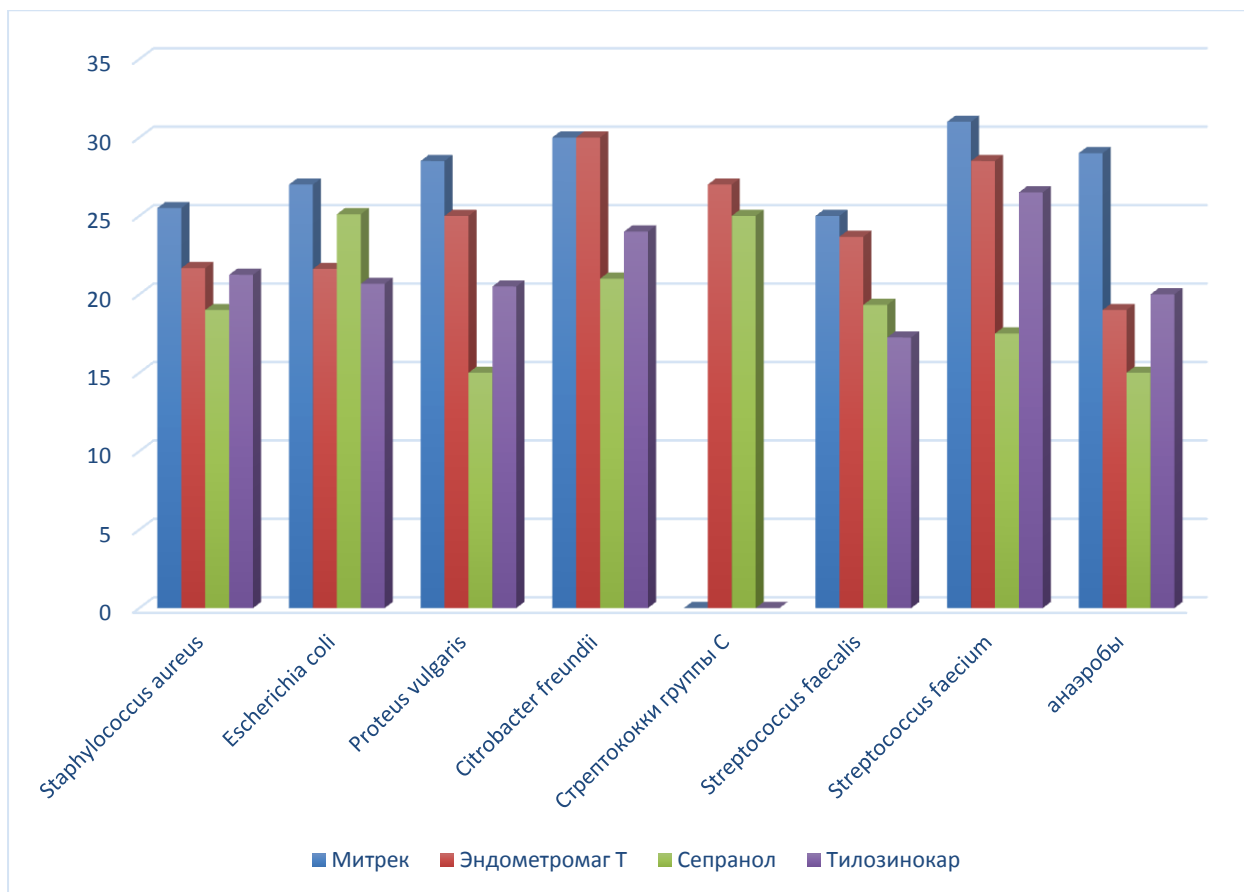


Рис 10. Зона чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в мм



Рисунок 11. Зона подавления роста микроорганизмов антибактериальными препаратами

Следует отметить, что в хозяйстве для лечения коров при эндометрите ветеринарные специалисты чаще всего использовали «Тилозинокар», что могло способствовать повышению резистентности микрофлоры к тилозину, который является действующим веществом «Тилозинокара» и «Эндометромага Т», чем и объясняется более низкая чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к данным препаратам.

Таким образом, микрофлора матки коров в АО «ПЗ Мелиоратор» при хроническом гнойно-катаральном эндометрите представлена: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*, стрептококками группы С и анаэробами. Самая высокая чувствительность условно-патогенной и патогенной микрофлоры матки установлена к препарату «Митрек».

Микробиологические исследования содержимого матки при хроническом гнойно-катаральном эндометрите у коров СПК «Колхоз Красавский» Лысогорского района Саратовской области свидетельствуют, что микрофлора была представлена: *S. Aureus*, *Pasterella*, *Diplococcus*, *Enterococcus faecium*, *Proteus vulgaris*, *E. colli*, *Candida*.

Доминирующей была условно-патогенная микрофлора, но и выявлены патогенные виды микроорганизмов (*Diplococcus*, *Enterococcus faecium*, *Pasterella*, *Proteus vulgaris*). Причем количество изолятов с патогенными свойствами у коров данного хозяйства было в 6 раз больше по сравнению с животными АО «ПЗ «Мелиоратор».

Микробиологические исследования показали, что микрофлора содержимого матки при хроническом гнойно-катаральном эндометрите оказалась чувствительной к «Митреку», «Тилозиникару» и малочувствительна «Сепранолу», «Эндометромагу Т».

Результаты полученных микробиологических исследований дают основания для проведения клинических испытаний данного препарата на коровах, больных хроническим эндометритом.

2.6. Терапевтическая эффективность применения препаратов при хроническом эндометрите у коров

2.6.1. Терапевтическая и экономическая эффективность препарата «Митрек» при хроническом гнойно-катаральном эндометрите у коров

Клинические наблюдения и исследования показали, что после применения коровам, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом различных препаратов у всех самок опытных групп регистрировали проявление стадии возбуждения полового цикла.

В опытной группе коров, которым вводили препарат «Сепранол» оплодотворение (табл. 30) по первому половому циклу наступило у 12 животных (60,0%), второму – 4 (20,0%), третьему – 8 (40,0%).

Всего за время эксперимента беременными стали 13 коров или 65,0% при довольно низком индексе осеменения - 4,1.

В опытной группе коров, для лечения которых использовали препарат «Эндометраг Т» оплодотворяемость в первую половую охоту составила только 10,0%, второму и третьему значительно выше – 50,0 и 35,0% соответственно. Всего оплодотворилось 18 коров (90,0%) с индексом осеменения - 2,6.

После лечения коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом препаратом «Тилозинокар» после осеменения в первую половую охоту оплодотворение наступило у 2-х самок (10,0%), во вторую – 6 (30,0%), третью – 8 (40,0%). Всего за время эксперимента беременными стали 16 животных или 80,0% при индексе осеменения – 3,1.

Самая высокая (100,0%) оплодотворяемость коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом достигнута при использовании препарата «Митрек» с лучшим индексом осеменения - 1,8.

Следует отметить, что в данной опытной группе самой высокой оказалась оплодотворяемость в первую и вторую половую охоту, которые

являются решающими при искусственном осеменении коров (30,0 и 60,0% соответственно).

Таблица 30 - Результаты оплодотворяемости при лечении коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом различными методами

Метод лечения	Оплодотворилось по половым циклам						Всего оплодотворилось		Индекс осемен.
	1		2		3		гол	%	
	гол	%	гол	%	гол	%			
Митрек	6	30,0	12	60,0	2	10,0	20	100	1,8
Тилозинокар	2	10,0	6	30,0	8	40,0	16	80	3,1
Эндометраг Т	1	5,0	10	50,0	7	35,0	18	90	2,6
Сепранол	1	5,0	4	20,0	8	40,0	13	65	4,1

Заслуживают внимания при изучении терапевтической эффективности установление сроков выздоровления коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом различными методами (табл. 31). При лечении коров «Эндометрагом Т» и «Сепранолом» клиническое выздоровление коров, подтвержденное эхографическим сканированием составило $21,1 \pm 0,34$ и $21,9 \pm 0,54$ дня соответственно.

После применения препарата «Тилозинокар» выздоровление у животных наступило через $19,9 \pm 0,26$ дня.

Тогда как после применения препарата «Митрек» срок выздоровления у коров оказался самым коротким - $14,7 \pm 0,21$ дня (при $P < 0,05$).

Материалы проведенных свидетельствуют, что эффективность оплодотворения коров с хроническим гнойно - катаральным эндометритом после лечения «Митреком», оказалась выше по сравнению с применением «Эндометрага Т» в 1,4; «Тилозинокара» - 1,7 и «Сепранола» - 2,3 раза.

Таблица 31 – Сроки выздоровления коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом различными методами

Метод лечения	Дни от начала лечения до первой половой охоты
Митрек	14,7±0,21 □
Тилозинокар	19,9±0,26
Эндометромаг Т	21,1±0,34
Сепранол	21,9±0,54

Примечание: * $P < 0,05$ по отношению к тилозиникару, эндометромагу т, сепранолу.

Таким образом, «Митрек» является высокоэффективным лекарственным препаратом для лечения коров с гнойно-катаральной формой хронического эндометрита.

Важно подчеркнуть, что высокая оплодотворяемость у коров достигнута после однократного применения «Митрека» по сравнению с использованием «Сепранола», «Эндометромага Т» и «Тилозинокара».

При всей значимости терапевтической эффективности применяемых препаратов, очень важна экономическая целесообразность проводимых лечебно-профилактических мероприятий (табл.32).

Экономическую эффективность лечения коров с хроническим гнойно-катаральным эндометритом препаратами «Митрек», «Эндометромаг Т», «Тилозинокар» и «Сепранол» определяли по методике, предложенной Никитиным И.Н.

Во всех случаях расчета экономической эффективности проведения терапевтических мероприятий учитывали ущерб от недополучения приплода и снижения молочной продуктивности от больных животных.

Ущерб от недополучения приплода рассчитывали по следующей формуле:

$$У_{нп} = М_{пр} \times С_{т}$$

где, $М_{пр}$ - количество недополученного приплода, голов

$С_{т}$ - стоимость телёнка, руб.

Стоимость телёнка определяли по формуле:

$$C_T = 3,61 \times C + Z_0$$

где, 3,61- количество молока, затраченное на получение одного телёнка, ц

C - цена одного центнера молока, руб.

Z₀ - затраты на искусственное осеменение, руб.

Поскольку среднее количество затраченных спермадоз в опытной группе коров, которым для лечения использовали препарат «Митрек» составил 1,8, то можно определить стоимость одного телёнка:

$$C_T = 3,61 \times 2\,500 + 255 \times 1,8 = 9\,484,0 \text{ рублей.}$$

Затем определим количество недополученного приплода (M_{пp}) по формуле:

$$M_{пp} = ДБ : 315$$

где, ДБ - количество дней бесплодия, дни

315 - количество дней необходимых для получения одного телёнка, дни.

Так как количество дней бесплодия в данной опытной группе коров составило 791. Следовательно, недополучено приплода:

$$M_{пp} = 791 : 315 = 2,5 \text{ телёнка.}$$

Ущерб от недополучения приплода в данном случае составил:

$$У_{пp} = 2,5 \times 9\,484,0 = 23\,710,0 \text{ руб.}$$

Далее рассчитывали ущерб от снижения молочной продуктивности по формуле:

$$У_{смп} = M_з \times (B_з - B_б) \times T \times C$$

где, M_з - количество заболевших животных, голов

B_б - среднесуточная молочная продуктивность больных коров, л.

B_з - среднесуточная молочная продуктивность здоровых коров, л.

T - период наблюдений за изменением продуктивности, дни

C - цена единицы продукции, руб.

Поскольку среднесуточная молочная продуктивность здоровых животных составила 18,6 литров, больных – 18,2 литра молока, период наблюдения за изменением продуктивности - 91 дней, а цена одного литра

молока составляет 25 рублей, определяем ущерб от снижения молочной продуктивности:

$$Усмп = 20 \times (18,6 - 18,2) \times 91 \times 25 = 18\,200,0 \text{ рублей.}$$

Величина общего ущерба от возникновения хронического гнойно-катарального эндометрита у коров, которых лечили препаратом «Митрек»:

$$Уобщ = Унп + Усмп$$

$$Уобщ = 23\,710,0 + 18\,200,0 = 41\,910,0 \text{ рублей.}$$

После расчета экономического ущерба по группе можно рассчитать предотвращенный ущерб.

Ущерб, предотвращенный в результате лечения животных препаратом «Митрек» рассчитывали по формуле:

$$ПУ = M_o \times K_z \times K_y - Уобщ$$

где M_o - общее поголовье восприимчивых животных в хозяйстве = 1 600 голов;

K_z - коэффициент возможной заболеваемости = 0,045;

K_y - удельная величина экономического ущерба в расчете на одно заболевшее животное = 2 792,4 руб.

$Уобщ$ - общий ущерб от возникновения хронического эндометрита по группе

$$ПУ = 1\,600 \times 0,045 \times 2\,792,4 - 41\,910 = 159\,142,8 \text{ руб.}$$

Эффективность ветеринарных мероприятий высчитывали по формуле:

$$ЭВМ = ПУ - ВЗ$$

где, ЭВМ - эффективность ветеринарных мероприятий, руб.

ПУ - предотвращенный ущерб, руб.

ВЗ - ветеринарные затраты, руб.

Поскольку на лечение 20 коров препаратом «Митрек» было затрачено 2 640 рублей, то можно установить эффективность ветеринарных мероприятий:

$$ЭВМ = 159\,142,8 - 2\,640 = 156\,502,8 \text{ руб.}$$

Затем определили эффективность ветеринарных мероприятий на рубль ветеринарных затрат по формуле:

$$ЭВМРЗ = ЭВМ : ВЗ$$

$$\text{ЭВМРЗ} = 156\,502,8 : 2\,640 = 59,3 \text{ руб.}$$

Произведенные расчеты показывают, что использование «Митрека» при лечении коров с хроническим эндометритом, позволило предотвратить ущерб в размере 159 142,8 рублей при эффективности ветеринарных мероприятий в 156 502,8 рублей, а эффективность ветеринарных мероприятий на рубль ветеринарных затрат составила 59,3 рубля.

Аналогичным образом проводили расчет экономической эффективности препарата «Эндометраг Т» по выше описанной методике. Поскольку количество спермадоз для оплодотворения коров, подвергнутых лечению препаратом «Эндометраг Т» составило 2,4 определим стоимость одного телёнка:

$$C_T = 3,61 \times 2\,500 + 255 \times 2,4 = 9\,637,0 \text{ рублей.}$$

Затем исходя из общего количества дней бесплодия можно определить количество недополученного приплода.

Так как количество дней бесплодия в группе коров, которым применяли для лечения препарат «Эндометраг Т» составило 1 161. Следовательно, недополучено приплода:

$$M_{\text{пр}} = 1\,161 : 315 = 3,7 \text{ телёнка.}$$

Ущерб от недополучения приплода в данном случае составил:

$$U_{\text{нп}} = 3,7 \times 9\,637,0 = 35\,656,9 \text{ руб.}$$

Затем можно рассчитать ущерб от снижения молочной продуктивности

Среднесуточная молочная продуктивность здоровых животных составила 18,6 литров, больных – 18,2 литра молока, период наблюдения за изменением продуктивности - 91 дней, а цена одного литра молока составляет 25 рублей. Тогда ущерб от снижения молочной продуктивности можно определить следующим образом:

$$U_{\text{смп}} = 20 \times (18,6 - 18,2) \times 91 \times 25 = 18\,200,0 \text{ рублей.}$$

Суммируя ущерб от недополучения приплода и ущерб от снижения молочной продуктивности, определяем величину общего ущерба по группе коров, которых лечили «Эндометрагом Т»:

Уобщ = 35 656,9 + 18 200,0 = 53 856,9 рублей.

Оперируя приведенными выше расчётами, высчитываем предотвращенный ущерб:

ПУ = 1 600 x 0,045 x 2 792,4 – 53 856,9 = 147 195,9 руб.

Учитывая, что затраты на лечение 20 коров «Эндометрагом Т» составили 4 668 рублей, то можно установить величину экономической эффективности ветеринарных мероприятий:

ЭВМ = 147195,9 – 4 668 = 142 527,9 руб.

После этого определяем эффективность ветеринарных мероприятий на рубль ветеринарных затрат:

ЭВМРЗ = 142 527,9 : 4 668 = 30,5 руб.

Следовательно, проведенные расчеты свидетельствует о том, что использование препарата «Эндометрага Т» для терапии коров при хроническом гнойно-катаральном эндометрите, позволило предотвратить ущерб в размере 147 195,9 рублей с эффективностью ветеринарных мероприятий в 142 527,9 рублей и эффективностью ветеринарных мероприятий на рубль ветеринарных затрат в 30,5 рубля.

Число дней бесплодия в опытной группе коров, которых лечили препаратом «Тилозинокар» составило 1 260, а среднее количество затраченных спермадоз составило 2,5 стоимость телёнка и недополучено приплода:

Ст = 3,61 x 2 500 + 637,5 = 9 662,5 руб.

Мпр = 1 260 : 315 = 4 телёнка.

Ущерб от недополучения приплода в данной группе составил:

Унп = 4 x 9 662,5 = 38 650,0 руб.

Далее рассчитывали ущерб от снижения молочной продуктивности

Поскольку среднесуточная молочная продуктивность здоровых животных составила 18,6 литров, больных – 18,1 литра молока, определяем ущерб от снижения молочной продуктивности:

Усмп = 20 x (18,6 - 18,1) x 91 x 25 = 22 750,0 рублей.

Величина общего и предотвращенного ущерба от возникновения хронического эндометрита у коров в опытной группы, которых лечили препаратом «Тилозинокар» составила:

$$\text{Уобщ} = 38\,650,0 + 22\,750,0 = 61\,400 \text{ рублей.}$$

$$\text{ПУ} = 1\,600 \times 0,045 \times 2\,792,4 - 61\,400 = 139\,652,8 \text{ руб.}$$

Так как при лечении 20 коров препаратом «Тилозинокар» было затрачено 3996 рублей, то эффективность ветеринарных мероприятий составила:

$$\text{ЭВМ} = 139\,652,8 - 3\,996 = 135\,656,8 \text{ руб.}$$

После этого определяем эффективность ветеринарных мероприятий на рубль ветеринарных затрат:

$$\text{ЭВМРЗ} = 135\,656,8 : 3\,996 = 33,9 \text{ руб.}$$

Применение препарата «Тилозинокар» обеспечило предотвращение ущерба на сумму 139 652,8 рублей при эффективности ветеринарных мероприятий в 135 656,8 рублей, а эффективность ветеринарных мероприятий на рубль ветеринарных затрат составила 33,9 рубля.

Следующим этапом расчета экономической эффективности лечения коров при хроническим эндометрите был препарат «Сепранол».

Количество дней бесплодия в опытной группе коров, которых лечили «Сепранолом» составило 1 407, а среднее количество затраченных спармадоз составило 2,7 стоимость телёнка и недополучено приплода:

$$\text{Ст} = 3,61 \times 2\,500 + 255 \times 2,7 = 9\,713,5 \text{ руб.}$$

$$\text{Мпр} = 1\,407 : 315 = 4,5 \text{ телёнка.}$$

Ущерб от недополучения приплода в данном случае составил:

$$\text{Унп} = 4,5 \times 9\,662,5 = 43\,481,25 \text{ руб.}$$

После этого можно осуществить расчет ущерба от снижения молочной продуктивности.

Если среднесуточная молочная продуктивность здоровых животных составила 18,6 литров, больных – 18,1 литра молока, то определяем ущерб от снижения молочной продуктивности:

$$\text{Усмп} = 20 \times (18,6 - 18,1) \times 91 \times 25 = 22\,750,0 \text{ рублей.}$$

Сумма общего и предотвращенного ущерба от возникновения хронического эндометрита у коров опытной группы, которых лечили «Сепранолом» составили:

$$U_{\text{общ}} = 43\,481,25 + 22\,750,0 = 66\,231,25 \text{ рублей.}$$

$$ПУ = 1\,600 \times 0,045 \times 2792,4 - 66\,231,25 = 134\,820,55 \text{ руб.}$$

Затраты на лечение 20 коров препаратом «Сепранол» составили 7 380 рублей, поэтому можно установить величину экономического эффекта:

$$ЭВМ = 134\,820,55 - 7\,380 = 127\,440,55 \text{ руб.}$$

Определяем эффективность ветеринарных мероприятий на рубль ветеринарных затрат по формуле:

$$ЭВМРЗ = 127\,440,55 : 7\,380 = 17,3 \text{ руб.}$$

Использование при лечении коров с хроническим гнойно-катаральным эндометритом препарата «Сепранол» привело к предотвращению ущерба в размере 134 820,55 рублей при эффективности ветеринарных мероприятий в 127 440,55 рублей, а эффективность ветеринарных мероприятий на рубль ветеринарных затрат составила 17,3 рубля.

Общепризнанно, что одним из наиболее объективных показателей, который характеризует эффективность лечебно-профилактических ветеринарных мероприятий в сравнительном аспекте, является суммарный индекс, который вычисляется по формулам:

$$ИС1 = (У1 \times ЗВ1) : (У1 \times ЗВ1)$$

$$ИС2 = (У2 \times ЗВ2) : (У1 \times ЗВ1)$$

$$ИС3 = (У3 \times ЗВ3) : (У1 \times ЗВ1)$$

$$ИС4 = (У4 \times ЗВ4) : (У1 \times ЗВ1)$$

где, ИС1 ----ИС4 - суммарный индекс

У1-----У4 - величина ущерба на одно переболевшее животное (руб.).

ЗВ1-----ЗВ4 - ветеринарные затраты в расчёте на одно животное (руб.).

(У1 x ЗВ1) - минимальное произведение величины ущерба и ветеринарных затрат на одно животное (руб.).

Предварительно находим минимальное произведение величины ущерба и ветеринарных затрат в расчёте на одно животное. Поскольку наименьшая величина ущерба и ветеринарных затрат оказалась в опыте с использованием препарата «Митрек», то это произведение и будет считаться минимальным:

$$(У1 \times ЗВ1) = 2\,095 \times 132 = 276\,540 \text{ рублей.}$$

Следовательно, суммарный индекс в этом случае составит:

$$ИС1 = 276\,540 : 276\,540 = 1$$

После этого можно определить величину ущерба и ветеринарных затрат при лечении коров «Эндометрагом Т»:

$$(У2 \times ЗВ2) = 2\,692,8 \times 233,4 = 628\,499,5 \text{ рубля.}$$

Таблица 32 - Экономическая эффективность лечения коров с хроническим гнойно-катаральным эндометритом различными препаратами

Показатель	Способ лечения (препарат)			
	Митрек	Эндометраг Т	Тилозинокар	Сепранол
Экономический ущерб на одно животное (руб.)	2 095	2 692,8	3 070	3 311,6
Ветеринарные затраты (руб.): всего на одну голову	2 640	4 668	3 996	7 380
	132	233,4	199	369
Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий (руб.)	156 502,8	142 527,9	135 656,8	127 440,5
Экономическая эффективность на рубль ветеринарных затрат (руб.)	59,3	30,5	33,9	17,3
Суммарный индекс	1	2,3	2,2	4,4
Предотвращённый ущерб (руб.): всего на одну голову	159 142,8	147 159,9	139 652,8	134 820,5
	7 957,1	7 357,9	6 982,64	6 741

Суммарный индекс определяем по формуле:

$$ИС2 = 628\,499,5 : 276\,540 = 2,3$$

Для установления значения суммарного индекса при лечении коров препаратом «Тилозинокар», определяли величину произведения ущерба и ветеринарных затрат на одно животное:

$$(УЗ \times ЗВЗ) = 3\,070 \times 199 = 610\,930 \text{ рублей.}$$

Следовательно, значение суммарного индекса составит:

$$ИСЗ = 610\,930 : 276\,540 = 2,2$$

Рассчитаем суммарный индекс при лечении коров «Сепранолом». При этом ущерб и ветеринарные затраты на одно животное будут следующими:

$$(У4 \times ЗВ4) = 3\,311,6 \times 369 = 1\,221\,980,4 \text{ рублей.}$$

Тогда суммарный индекс составит:

$$ИС4 = 1\,221\,980,4 : 276\,540 = 4,4$$

Произведённые расчёты показывают, что наиболее эффективным препаратом для лечения коров с хроническими гнойно-катаральным эндометритом является «Митрек», о чём свидетельствует значение индекса, равное 1. Наименее эффективным из всех препаратов оказался «Сепранол». Его суммарный индекс составил 4,4.

Экономическая эффективность применения препаратов «Тилозинокар» и «Эндометромаг Т» оказалась примерно одинаковой и составила по суммарному индексу 2,2 и 2,3 соответственно.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Острая пероральная токсичность препарата «Митрек» при однократном пероральном введении мышам и крысам LD50 составляет более 22500 мг/кг. Согласно общепринятой гигиенической классификации препарат относится к 4 классу опасности - вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76).

2. При изучении субхронической токсичности препарата «Митрек» на крысах установлено, что дозы 4500 мг/кг и 22500 мг/кг являются не действующими (безопасными).

3. При изучении субхронической токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения «Митрек» на коровах доказано, что внутриматочное введение «Митрека» в однократной и двукратной терапевтической дозе в течение 5 суток не оказывает гепато - и нефротоксического действия на организм коров, не оказывает отрицательного влияния на их общее клиническое состояние, морфологические и биохимические показатели крови.

4. В хозяйствах Саратовской области острые послеродовые эндометриты регистрируются у 17,73 - 36,05%, хронические - 10,94 - 14,03% и субклинические - 11,09 - 20,0% коров.

5. Основной причиной возникновения хронических эндометритов у коров была различная микрофлора в матке, которая представлена: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*, стрептококками группы С, *Pasterella*, *Candida* и анаэробами.

6. Самая высокая чувствительность условно - патогенной и патогенной микрофлоры матки при хроническом гнойно - катаральном эндометрите установлена к препарату «Митрек».

7. После применения коровам с хроническим гнойно-катаральным эндометритом препарата «Сепранол» оплодотворение наступило у 65,0%

коров при индексе осеменения - 4,1; препарата «Тилозиникар» - 80,% при индексе осеменения - 3,1; препарата «Эндометраг-Т» - 90,0% при индексе осеменения - 2,6.

8. Самая высокая (100,0%) оплодотворяемость коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом достигнута при использовании препарата «Митрек» с лучшим индексом осеменения - 1,8.

9. Экономическая эффективность лечения коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом при использовании препарата «Митрек» оказалась выше по сравнению с «Эндометрагом Т» в 1,1 раза, «Тилозиникаром» в 1,15 раза, и «Сепранолом» - 1,23 раза.

4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ

1. Для лечения коров при хроническом гнойно-катаральном эндометрите целесообразно использовать внутриматочное введение препарата митрек. Препарат вводить внутриматочно, однократно, в дозе 1 шприц-дозатор.

2. При диагностике послеродовых эндометритов у коров, наряду с клиническими методами исследования целесообразно использовать ультразвуковое сканирование.

3. Материалы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий по ветеринарному акушерству и гинекологии, написании учебников и учебных пособий, а также при проведении семинаров с зооветспециалистами хозяйств различных форм собственности.

5. ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Установленные параметры острой и субхронической токсичности различных доз препарата «Митрек» на лабораторных животных, позволят правильно устанавливать оптимальные дозы препарата при различных формах эндометрита у коров.

Выявленные данные по применению препарата «Митрек» для лечения коров, больных хроническим эндометритом, позволят разработать схемы эффективной профилактики послеродовых заболеваний, что положительно скажется на оплодотворяемости животных.

6. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза,

АСТ – аспартатаминотрансфераза,

ЛДГ – лактатдегидрогеназа,

ЦНС – центральная нервная система,

ЩФ - щелочная фосфатаза,

Б/Х – биохимический анализ сыворотки крови,

ОАК – общий анализ крови,

LD₁₆ – доза, вызывающая гибель 16% животных,

LD₅₀ – среднесмертельная доза,

LD₈₄ – доза, вызывающая гибель 84% животных,

LD₁₀₀ – доза, вызывающая гибель всех животных.

7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агринская, Е.П. Клиническая фармакология препарата эндометромаг-Био® и его терапевтическая эффективность при послеродовых эндометритах у коров: Дис ... канд. вет. наук: / Е.П. Агринская.- Воронеж, 2011.- 139 с.
2. Аракелян А.Р. Современные аспекты этиологии и лечения хронического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук/ А.Р. Аракелян. – Ереван, 2001. – 25 с.
3. Асоев, П. Эффективность сочетанного применения антимикробных и гормональных препаратов при лечении эндометрита у коров в условиях техногенного загрязнения/ П. Асоев //Современ. пробл. ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Матер. Междунар.науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы вет. акушеров. - Воронеж, 2012.- С. 67-70.
4. Багманов, М.А. Способ лечения коров с острым послеродовым эндометритом /М.А.Багманов //Научные аспекты профилактики и терапии болезней с.-х. животных: Матер. науч. конф. ВГАУ им. К.Д.Глинки. - Воронеж, 1996.- С.46.
5. Багманов, М.А. Эффективность препарата «ЭПЛ» при остром послеродовом эндометрите коров/ М.А. Багманов //Современ. пробл. ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы вет. акушеров. - Воронеж, 2012.- С. 72-77.
6. Бадиков, В.Д. Микробиологические основы антимикробной терапии инфекционных заболеваний/В.Д. Бадиков //Руководство для врачей. – Санкт-Петербург. – 2005. – 183с.
7. Безбородин, В.В. Профилактика и терапия нарушений репродуктивной функции крупного рогатого скота с применением

экологически чистых препаратов из семян тыквы: Автореф. дис... д-ра вет. наук /В.В. Безбородин.- Волгоград, 1997.- 51 с.

8. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд., перераб. и доп. /М.Л. Рецкий// Ленинград: Медгиз, 1963. — 146 с.

9. Белобороденко, А.М. Активный моцион и сапропелевые грязи в профилактике и терапии акушерско-гинекологических болезней у коров/А.М. Белобороденко //Матер. Всеросс. науч. и уч.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных.- Воронеж, 1994.- С.33-34.

10. Белобороденко, А.М. Репродуктивная функция коров в условиях гиподинамии /А.М. Белобороденко, М.А. Белобороденко, Т.А. Белобороденко//Современ. пробл. ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ.85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы вет. акушеров. - Воронеж, 2012.- С. 96-104.

11. Бледных, Л.В. Применение антисептической губки для профилактики послеродового эндометрита у коров : дис... канд. вет. наук/ Л.В. Бледных.- Киров, 2011.- 130 с.

12. Борисова, Т.В. Коррелятивная взаимосвязь и комплексная терапия послеродовых эндометрита и мастита у коров: Дис. ... канд. вет. наук /Т.В. Борисова;- Воронеж, 1995.-20 с.

13. Валюшкин, К.Д., Ковальчук С.Н., Петров В.В. Применение натрия гипохлорита при лечении коров, больных гнойно-катаральным эндометритом /К.Д.Валюшкин, С.Н.Ковальчук, В.В.Петров //Материалы междунар. научно-производ. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнологии репродукции животных: Тез. докл.- Санкт-Петербург, 2001.- С.33-35.

14. Варава, А.Е. Распространение послеродового эндометрита у коров в хозяйствах Ростовской области/Варава А.Е., Л.Г. Войтенко, Е.И. Нижельская, О.С. Войтенко// Актуальные проблемы и методические подходы

к диагностике, лечению и профилактике болезней животных: Материалы всероссийской научно-практической конференции.- 2017.- С.24-26.

15. Варганов, А.И. Биосан СВ при терапии коров, больных эндометритом/А.И.Варганов, А.В.Филатов, И.Г.Конопельцев //Материалы научно-производ. конф., посвящ. 190-летию высшего ветеринарного образования в России и 100-летию ветеринарной науки.- Санкт-Петербург, 1998. - Ч. 1- С.49-50.

16. Варганов, А.И. Изучение антимикробных свойств гемпогеля-А и его терапевтическая эффективность /А.И.Варганов, И.И.Тетерев, А.В.Макаров, О.А. Перминова //Матер. Междунар. науч.-производ. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнологии репродукции животных.- Санкт-Петербург, 2001.- С.36-37.

17. Варганов, А.И. Лечение при эндометрите /А.И.Варганов, К.А.Опекунов//Ветеринария.- 1981.- № 5.- С.45-46.

18. Варганов А.И. Перспективный метод лечения эндометрита у коров / А.И. Варганов, В.П. Ворожцов //Матер. Междунар. науч.-практ. конф.- Краснодар,2006.-С.330-333.

19. Варганов, А.И. Распространение и лечение эндометрита у коров /А.И.Варганов, И.Г.Конопельцев, А.В.Филатов //Пермский аграрный вестник: Тез. докл. научно-практ. конф.- Пермь, 1998.- Выпуск 2.- С. 170-171.

20. Варганов, А.И. Родовспоможение у коров/Ветеринария.-1981.- №12.-С.46-48.

21. Варганов, А.И. Эффективность "Биогеля 10" при лечении эндометрита у коров /А.И.Варганов, И.И.Тетерев, А.В. Филатов // Итоги и перспект. науч. исслед. по проблемам патологии животных и разработке средств и методов терапии и профилактики: Матер. координац. совещания.- Воронеж, 1995.- С.205-206.

22. Войтенко, Л.Г. Биологический метод в лечении и профилактике при послеродовом эндометрите коров: автореф. дис. ... док. вет. наук /Л.Г. Войтенко. - Ставрополь, 2000.- 24 с.

23. Войтенко, Л.Г. Чувствительность культур микроорганизмов к антибиотикам при послеродовом эндометрите у коров/Л.Г. Войтенко, О.Н. Сочинская, А.В. Нарожный, А.А. Лавренова. – Ветеринарная патология.- 2012.- №45. – С.5-7.

24. Войтенко, Л.Г. Изучение возможности лечения коров при послеродовом эндометрите с использованием новых препаратов/Л.Г. Войтенко, Е.И. Нижельская, П.А. Никитин//Материалы международной научно-практической конференции: ДОНСГАУ, пос. Персияновский, 2014.- С.139-142.

25. Войтенко, Л.Г. Профилактика эндометрита у коров с использованием новых препаратов/Л.Г. Войтенко, Ю.С. Гнидина, Д.И. Шилин, О.С. Войтенко, В.В. Николаев, И.А. Головань// Актуальные проблемы и методические подходы к диагностике, лечению и профилактике болезней животных: Материалы всероссийской научно-практической конференции.- 2015.- С.24-26.

26. Воскобойник, В.Ф. Эффективный метод лечения коров с послеродовым эндометритом /В.Ф.Воскобойник, Г.П.Козлов //Ветеринария.- 1991.-№7.- С. 35-36.

27. Дубовикова, М. С. Лечение хронического эндометрита новым препаратом флориназол / М. С. Дубовикова, И. С. Коба, Е. Н. Новикова // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета.- 2016. № 123. С. 1011-1025.

28. Дубовикова М. С. Применение химиотерапевтических средств для профилактики и лечения эндометритов у коров. / М. С. Дубовикова Е. Н .Новикова, И. С. Коба // В сборнике: Наилучшие доступные технологии Материалы Всероссийской научно-практической конференции. 2016. С. 32-37.

29. Дубовикова М.С. Микробная контаминация гениталий коров, больных хроническим эндометритом / М. С. Дубовикова, И. С. Коба, Н. .И. Крюков // В сборнике: Актуальные проблемы современной ветеринарной

науки и практики материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. ФГБНУ «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт»; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет». 2016. С. 367-371.

30. Дубовикова, М.С. Разработка и изучение физико-химических свойств препарата флориназол /М. С. Дубовикова, Е. Н. Новикова, И.С Коба // В сборнике: Перспективы и актуальные проблемы развития высокопродуктивного молочного и мясного скотоводства сборник материалов Международной научно-практической конференции. 2017. С. 48-52.

31. Гаврилов Б. Б. Терапевтическая эффективность электропунктуры мускулатуры матки при эндометрите у коров / Б.В.Гаврилов // Тр. / КубГАУ. - 2004. - Вып. № 406.- С.81-84.

32. Гаврилов Б. В. Усовершенствование методов лечения при эндометритах у коров/ Б.В. Гаврилов //Автореф. дис....канд. вет. наук.- Краснодар, 2005.- 18 с.

33. Гавриш, В.Г. Внутривенный способ терапии эндометритов у коров /В.Г. Гавриш, Ю.Е.Андрюхин //Незаразные болезни животных: Матер. междунар. науч. конф.- Казань, 2000.- С.3-4.

34. Гавриш, В. Г. Гистерофуру для лечения при эндометрите коров /В.Г. Гавриш, В.П.Родин //Ветеринария.- 1996.- № 5.- С.40-43.

35. Гавриш, В. Г. Способ профилактики и лечения эндометритов у коров вазокамэтром /В.Г.Гавриш //Итоги и перспект. науч. исслед. по проблемам патологии животных и разработке средств и методов терапии и профилактики: Матер. координац. совещания.- Воронеж, 1995.- С.206-208.

36. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам» Женева, Всемирная Организация Здравоохранения, 1998(http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf, по состоянию на 22 марта 2011 г.) микроорганизмов к

антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.12.1890-04. – Минздрав России. – Москва, 2004. –65 с.

37. Гончаров, В.П. Профилактика и лечение гинекологических заболеваний у коров /В.П.Гончаров, В.А.Карпов.- М.,1991.- 190 с.

38. Головань И.А. Симптоматическое бесплодие высокопродуктивных пород коров, обусловленное скрытым эндометритом: автореф. дис. ... канд. вет. наук /И.А. Головань. – Саратов.- 2017. – 22 с.

39. Горев, Э.Л. Восстановление репродуктивной функции и аспекты её регуляции у коров после родов/Э.Л.Горев.-Душанбе:«Дониш»,1981.- 339 с.

40. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

41. ГОСТ 51232-98. Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества.

42. Громько, Е.В. Лечение и профилактика эндометрита у коров/ Методические рекомендации – Краснодар, 2008. - 22 с.

43. Громько, Е.В. Применение «Комплексана» для профилактики и лечения эндометрита у самок с.-х. животных / М.В. Назаров, Л.И. Сидоренко, С.В. Тихонов // Наставление по применению «Комплексана» – Краснодар, 2009. -1 с.

44. Громько, Е.В. Применение «Поливета» для профилактики и лечения акушерско-гинекологических заболеваний у коров/ М.В. Назаров, Л.И. Сидоренко, С.В. Тихонов, В.В. Сиренко // Наставление по применению « Поливета » – Краснодар, 2009. - 1 с.

45. Громько Е.В. Этиопатогенетическая терапия эндометритов у коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук /Е.В. Громько.- Саратов, 2010.- 19 с.

46. Григорьева, Т.Е. Лечение и профилактика эндометритов у коров /Т.Е.Григорьева.- М.: Агропромиздат, 1998.- 63 с.

47. Григорьева, Т.Е. Болезни матки и яичников у коров./ Т.Е. Григорьева: монография.- Чебоксары, 2012.- 172 с.

48. Григорьева, Т.Е. Результаты производственного испытания способа лечения эндометрита у коров/ Т.Е. Григорьева, Н.С. Сергеева//Аграрная наука Евро-Северо-Востока.- Киров, 2016. - №5(5).- С. 47-50.

49. Давлитова, А.М. Использование простагландина и окситоцина при акушерских заболеваниях у коров и свиней /А.М. Давлитова, В.Л. Евдокимова, В.И. Лихачёв и др. //Интенсивное воспроизводство и профилактика бесплодия с.-х. животных: Межвуз. сб. науч. тр. – Казань, 1989.- С. 74-78.

50. Дегтярева, С.С. Острый послеродовой эндометрит бактериально-микозной этиологии у коров и его фармакотерапия: Дис... канд. вет. наук/С.С. Дегтярева. - Краснодар, 2008. - 165 с.

51. Дегтярева, С.С. Видовой состав и культурально-биохимические свойства микроорганизмов, выделенных из половых органов коров на фермах промышленного типа в Краснодарском крае/ С.С. Дегтярева, А.Н. Турченко, И.С. Коба// Актуальные проблемы диагностики, терапии и профилактики болезней домашних животных. – Воронеж, 2006. – С.45-47.

52. Дегтярева, С.С. Видовой состав и чувствительность микроорганизмов из смывов шейки матки при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите у коров/С.С. Дегтярева, И.С. Коба// Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях: Мат. межд. науч.-практич. конф., посвящ. 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ. – Краснодар, 2006. – С. 336-338.

53. Дмитриева, Т.О. Синтетический каротин для профилактики акушерской патологии у высокопродуктивных коров. / Дмитриева Т.О. // Ветеринария, 2011 - №2 – С. 42 - 44.

54. Дорохин, В.С. Лечебная и профилактическая эффективность лазеропунктуры при послеродовых эндометритах у коров /В.С. Дорохин, М.И. Барашкин, А.Ф. Колчина //Матер. Междунар. науч.-производ. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнологии репродукции животных.- Санкт - Петербург, 2001.- С.51-53.

55. Дубовикова, М.С. Микробная контаминация гениталий коров, больных хроническим эндометритом / М. С. Дубовикова, И. С. Коба, Н. И. Крюков // В сборнике: Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. ФГБНУ «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт»; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет». 2016. С. 367-371.

56. Егунова, А.В. Функциональное состояние щитовидной железы у коров при эндометрите и мастите /А.В.Егунова //Матер. междунар. науч.-производ. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнологии репродукции животных.- Санкт-Петербург, 2001.- С.54-56.

57. Ерин, Д.А. Применение динопена для терапии и профилактики острого послеродового эндометрита у коров : Дис... канд. вет. наук/ Д.А. Ерин.- Воронеж, 2011.- 130 с.

58. Ерин, Д.А. Распространение острого послеродового эндометрита у коров в связи с молочной продуктивностью/ Д.А. Ерин, В.И. Зимников //Современ. пробл. ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров. - Воронеж, 2012.- С. 199-201.

59. Ефанова, Л. И. Чувствительность микрофлоры спермы хряков, половых путей больных эндометритом свиноматок к антибактериальным препаратам. / Ефанова Л. И., Давыдова В. В., Рубцова Ю.А., Крутских Ю.А. Матер.межд.науч.-практ.конф.посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В. А.Акатова 27-29 мая 2009 года с.- Воронеж, 2009. –С. 164-168.

60. Ефанова Л. И. Способ определения чувствительности микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью к сочетаниям антибактериальных препаратов / Ефанова Л. И., Панина Т. А.,

Давыдова В. В. - Патент на изобретение №2388827 от 10.05.2010 приоритет от 9.10.08., 5с.

61. Жажгалиев, Р.Г. Применение препаратов фирмы «Мосагроген» для терапии и профилактики эндометритов у коров (Эндометромаг- Био,- К, и – Т) /Жажгалиев Р.Г., Агринская Е.П., Авдеенко В. .С.//Вестн.Сарат.госуниверситета им. Н.И. Вавилова.- Саратов, 2011.-N 8. - С.9-11.

62. Жажгалиев, Р.Г. Сравнительная терапевтическая и профилактическая эффективность антибактериальных препаратов при послеродовых эндометритах у коров: Дис. ... канд. вет. наук/ Р.Г. Жажгалиев.- Саратов, 2011.- 158 с.

63.Забровская А.В. Чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от сельскохозяйственных животных и из продукции животноводства/А.В. Забровская//Научно-практический журнал VetPharma.- 2012.- №5.- С. 45-47.

64. Забровская, А.В. Устойчивость к антимикробным препаратам сальмонелл, выделенных от животных и из продуктов в Ленинградской области в 2004 – 2010гг./ Забровская А.В., Л.А.Кафтырева, С.А.Егорова, Л.В.Селиванова, Л.Ю. Малышева, Н.А.Антипова, А.Н.Борисенкова, О.Б.Новикова// Международный вестник ветеринарии. – 2011.- №3. – С.15 – 18.

65. Забровская, А.В. Мониторинг чувствительности к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных из пищевых продуктов животного происхождения в 2004 – 2010 гг./ А.В. Забровская, Л.А. Кафтырева , С.А. Егорова , Л.В. Селиванова., Малышева Л.Ю., Н.А. Антипова, А.Н. Борисенкова, О.Б. Новикова: Материалы XXXXIV научной конференции Хлопинские чтения «Эколого-гигиенические и клинические проблемы управления здоровьем населения». – СПб. – 2011. - С.115-117.

66. Зыкин Л. Ф. Клиническая микробиология для ветеринарных врачей. /Зыкин Л. Ф., Хапцев З. Ю. -М., «Колос», 2006. - 96 с.

67. Ильинский, Е.В. Физиология размножения и предупреждения бесплодия крупного рогатого скота /Е.В.Ильинский. - Краснодар.: Кн. из-во, 1972.- 224 с.

68. Иноземцев, В.П. Акушерско-гинекологические болезни у коров в сельхозпредприятиях России /В.П.Иноземцев //Итоги и перспект. науч. ис- след. по проблемам патологии животных и разработке средств и методов те- рапии и профилактики: Матер. координац. совещания.- Воронеж, 1995.- С.254.

69. Иноземцев, В.П. Применение электромагнитного поля УВЧ для терапии и профилактики эндометрита у коров: автореф. дис....канд. вет. наук /В.П.Иноземцев; ВНИИ незараз. бол. животных.- Воронеж, 1995.-24 с.

70. Иноземцев, В.П. Состояние и задачи ветеринарного контроля за воспроизводством стада в сельхозпредприятиях России /В.П.Иноземцев,

71. Таллер, Б.Г.//Матер. Всерос. науч. и учебно-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных.- Воронеж, 1994.- С. 3-4.

72. Иноземцев, В.П. Электромагнитное поле УВЧ в терапии и профилактике эндометритов у коров /В.П.Иноземцев //Итоги и перспект. на- уч. исслед. по проблемам патологии животных и разработке средств и ме- тодов терапии и профилактики: Матер. координ. совещания.- Воронеж, 1995.- С. 255.

73. Иноземцев, В.П. Эффективность длинноволнового излучения при лечении эндометритов у коров /В.П.Иноземцев, И.И.Балковой //Материалы Всеросс. научной и учебно-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных: Тез. докл. – Воронеж, 1994.- С. 67.

74. Казеев, Г.В. Ветеринарная акупунктура /Г.В.Казеев. - М., 2000.- 398 с.

75. Коба, И.С. Послеродовой эндометрит у коров и оценка схем лечения/И.С. Коба, А.Н. Турченко//Современ. пробл. ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Матер. Междунар. науч.-

практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. - Воронеж, 2009.- С.215 - 216.

76. Калашников, В. А. Роль условно-патогенной микрофлоры в возникновении послеродовых заболеваний половых органов у коров / А. Калашников // Ветеринарная медицина: Межвед. темат. науч. сб. – Одесса, 2002. - Вып. 80. - С. 276 - 277.

77. Калашников, В. А. Определение чувствительности к антибиотикам микрофлоры, выделенной из половых путей больных эндометритом коров / В. А. Калашников // Ветеринарная медицина: Межвед. темат. науч. сб. - Х., 2004. - Вып. 83. - С. 107-110.

78. Калашников, В.А. Препарат для профилактики заболеваний репродуктивных органов воспалительного характера у животных / А. С. У. В. А. 50. Калашников, А. П. Решетниченко, И. М. Бойко // Обеспечение ветеринарного благополучия животноводства, качества и безопасности продукции: материалы междунар. научно-практической. конф. - Одесса, 2004. - Ч. II в. - С. 56 - 59

79. Коба, И.С. Совершенствование фармакотерапии острого послеродового эндометрита у коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук /И.С. Коба.- Краснодар, 2003.- 24 с.

80. Коба, И.С. Послеродовой эндометрит у коров и оценка схем лечения /И.С. Коба, С.С. Дегтярева//Научное обеспечение животноводства и кормопроизводства Мордовии.- 2008. – С.184-185.

81. Коба, И.С. Послеродовой эндометрит у коров и оценка схем лечения/И.С. Коба, А.Н. Турченко//Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: мат. междунар. науч.-практ. конф., посвященной 100-летию со дня рождения В.А. Акатова. – Воронеж, 2009. – С.215-217.

82. Коба, И. С. Распространение острых и хронических эндометритов у коров в сельскохозяйственных организациях краснодарского края / И. С.

Коба, М. Б. Решетка, М. С. Дубовикова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2016. № 2 (136). С. 103-106.

83. Козлов Р.С. Антибиотико-резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: Результаты многоцентровых исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II./ Р.С.Козлов, О.В.Сивая, К.В.Шпынев и др. //Клин. микробиол. химиотер.- М., 2006.- С.33 - 47.

84. Козырев, Ю.А. Комбинированный способ лечения острых послеродовых эндометритов коров /Ю.А.Козырев, В.Н.Радьков //Незаразные болезни животных: Матер. междунар. науч. конф.- Казань, 2000.- С. 13-14.

85. Колчина, А.Ф. Лечебная эффективность нового средства на основе глицеролата кремния при послеродовом эндометрите у коров. /Колчина А.Ф., Барашкин М.И., Иляева А.Б и др. //Аграрный вестник Урала.-2011.-N3.- С.32-34.

86. Конопельцев, И.Г. Антисептическая, гемостатическая губка для профилактики эндометрита у коров / Конопельцев И.Г., Бледных Л.В. //Ветеринария.- 2011.- N 2.-С.45 - 48.

87. Конопельцев, И.Г. Озонотерапия и озонпрофилактика воспалительных заболеваний и функциональных расстройств матки у коров: автореф. дис. д-ра вет. наук /И.Г.Конопельцев.- Воронеж, 2004.- 40 с.

88. Косенко, М.В. Диспансеризация в системе профилак. бесплодия и контроля воспроизводительной функции крупного рогатого скота: автореф. дис. ... д-ра вет наук /М.В.Косенко; ВНИИБЖ.- Воронеж, 1991.- 56 с.

89. Кузьмич, Р.Г. Лечебно-профилактическая эффективность бифидофлорина и биофона при акушерских и гинекологических заболеваниях у коровна фоне ацидоза рубца /Р.Г. Кузьмич, Д.С. Ятусевич //Современ. пробл. ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Матер. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров. - Воронеж, 2012.- С. 306-313.

90. Кузьмич, Р.Г. Послеродовые эндометриты у коров (этиология,

патогенез, профилактика и терапия): автореф. дис. ... д-ра вет. наук /Р.Г. Кузьмич.- Витебск, 2000.- 38 с.

91. Кузьмич, Р.Г. Проблемы акушерской и гинекологической патологии у коров в хозяйствах Республики Беларусь и некоторые вопросы её этиологии/Р.Г. Кузьмич //Современ. пробл. ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. - Воронеж, 2009.- С. 239-244.

92. Кулаков, В. И. Хронический эндометрит/В.И. Кулаков, А.В. Шуршалина// Гинекология. - 2005. № 11.- С. 302—304.

93. Кулемин, С.В. Результаты акушерско-гинекологической диспансеризации /С.В.Кулемин //Незаразные болезни животных: Матер. междунар. научн. конф.- Казань, 2000.- С. 10-11.

94. Макеев, В.Ф. Утеротон - эффективное средство профилактики осложнений послеродового периода у коров/ В. Ф. Макеев, В. А. Ушкалов, В. Я. Вечтомов, С. А. Гужвинское, Е. П. Петренчук, В. А. Калашников, И. И. Головащук // Ветеринарная медицина: Межвед. темат. науч. сб. - Х., 2004. - Вып. 84. - С. 451-454.

95. Медведев, Г. Ф. Воспроизводительная функция коров и телок в зависимости от состояния половых органов и метаболического профиля крови / Г. Ф. Медведев // дис. докт. ветер. наук: акушерство и искусственное осеменение. – Львов, 1989. – 443 с.

96. Медведев, Г.Ф. Эффективность 3-ех способов лечения коров, больных эндометритом /Г.Ф.Медведев, И.А.Долин, В.Н.Белявский: Материалы всерос. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных.- Воронеж, 1994.- С. 95.

97. Медведев, Г.Ф. Влияние заболеваний метритного комплекса на частоту синдрома «повторения половой охоты у коров / Г.Ф. Медведев, Н.И. Гавриченко //Современ. пробл. ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ.

85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы вет. акушеров. - Воронеж, 2012.- С.332-338.

55.

98. Медведев, Г. Ф. Причины, диагностика, лечение и профилактика метритного комплекса / Г. Медведев, Н. Гавриченко // Ветеринарное дело. – 2013. – № 10. – С. 37-40.

99. Медведев, Г. Ф. Частота проявления, лечение и профилактика болезней метритного комплекса // Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных: материалы международной научно-практической конференции (Горки, 10– 12 октября 2013). – Горки, 2013. – С. 465–473.

100. Мерзляков, С.В. Применение хитозана для коррекции воспроизводительной способности коров: Дис... канд. вет. наук /С.В. Мерзляков.- Оренбург, 2006.- 150 с.

101. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны // М., 1980.-198 с.

102. Михалев, В.И. Принципы рациональной фармакотерапии послеродовых осложнений у коров /В.И. Михалев //Современ. пробл. ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Матер. междунар.науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров. - Воронеж, 2012.- С.328-332.

103. Мотузко, Н.С. Физиологические показатели животных: справочник / Н.С. Мотузко. – Минск: Техноперспектива, 2008. – 95 с.

104. Муравина, Е.С. Разработка и эффективность способа терапии больных послеродовым эндометритом коров с применением озонированной эмульсии: Дис... канд. вет. наук/ Е.С. Муравина.- Киров, 2013.- 158 с.

105. Мясникова, Н.Г. Антагонистическая активность пробиотического препарата "Бацинил" в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и его профилактическая и лечебная эффективность при эндометритах у коров: Дис...канд. вет. наук/ Н.Г. Мясникова.- Смоленск, 2011.-135 с.

106. Назаров, М.В. Разработка и усовершенствование методов коррекции воспроизводительной функции коров при патологическом течении родов и послеродового периода: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук /М.В. Назаров. - Ставрополь, 1997.- 50 с.

107. Назаров, М.Н. Новый препарат для лечения и профилактики эндометритов у коров /М.В. Назаров, В.Н. Шевкопляс, Н.Н.Филипов и др. //Теоретические и практические аспекты возникновения и развития болезней животных и защита их здоровья в современных условиях: Матер. междунар. конф.- Воронеж, 2000.-Т 1.- С. 165-166.

108. Назаров, М.В. Электростимуляционные методы коррекции воспроизводительной функции коров при патологии родов и послеродового периода/ М.В.Назаров, Б.В. Гаврилов, О.С. Турчанин, А.В.Кондратьев, С.Г. Турченко, А.Л. Кулакова // Проблемы акушерско-гинекологической патологии и воспроизводства сельскохозяйственных животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф./ КГАВМ им. Н.Э. Баумана. - 2003. - С. 35-39.

109. Нежданов, А.Г. Болезни органов размножения у коров и проблемы их диагностики, терапии и профилактики / А.Г. Нежданов, В.Д. Мисайлов, А.Г.Шахов. // Матер. Междунар. науч.- прак. конф.- Воронеж,2005.-С.8-11.

110. Нежданов, А.Г. Физиологические основы профилактики симптоматического бесплодия коров: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук.- Воронеж, 1987.- 38 с.

111. Нежданов, А.Г. Экологические аспекты лекарственной терапии коров при эндометритах /А.Г.Нежданов //Матер. Всерос. науч. и уч.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных.- Воронеж, 1994.- С.107-108.

112. Нежданов, А.Г. Научные достижения и проблемы в области репродукции животных /А.Г.Нежданов //Итоги и перспективы науч. исследований по проблемам патологии животных и разработке средств и методов терапии и профилактики: Матер. координационного совещания. - Воронеж, 1995.- С. 48-53.

113. Новиков, О.Г. Эпизоотология наиболее распространённых инфекционных болезней крупного рогатого скота, разработка средств и методов их профилактики и лечения: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук /О.Г. Новиков; Санкт-Петербургская академия ветеринарной медицины. - Санкт-Петербург, 2002.- 38 с.

114. Ноздрин Г.А. Влияние ветомгина на микробиологический ценоз в матке при гнойном эндометрите / Г.А. Ноздрин, И.В. Наумкин, А.Г. Ноздрин и соавт.// Докл. и тез. докл. науч.-практ. конф. - Новосибирск, 2000. - С. 67-68.

115. Ноздрин, Г.А. Фармакопрофилактика и фармакотерапия при гинекологических заболеваниях у коров с использованием пробиотиков/ Г.А. Ноздрин, О.Ю. Леденева, А.Г. Ноздрин, А.Б. Иванова, Т.В. Плотникова: Методические рекомендации //Новосиб. гос. аграр. ун-т.; Сост.:– Новосибирск, 2003.- 27 с.

116. Петляковский, А.В. Профилактика и терапия послеродовых эндометритов, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, у коров: Автореф. дис. канд. вет. наук /А.В.Петляковский; ГНУ Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дал. Востока СО РАСХН. - Новосибирск, 2003.-25 с.

117. Петров, А.М. Лечение коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом и кистой яичника / А.М. Петров, Ш.Р. Мирзахметов // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных. -Воронеж, 2005.- С. 139-145.

118. Петров, А.М. Разработка эффективного метода лечения коров при эндометрите / А.М. Петров, Ш.Р. Мирзахметов //Ветеринария. - 2006. - №5. - С. 37- 40.

119. Плетенёв, Н.В. Применение озонированного изотонического раствора натрия хлорида при профил. и терапии послеродового эндометрита у коров автореф. дис. ... канд. вет. наук /Н.В. Плетенёв.- Саратов, 2004.-20 с.

120. Плотникова, Л.М. Испытание в производственных условиях терапевтической эффективности профезима при острых и хронических эндометритах у коров /Л.М.Плотникова //Клинико-биохимические показатели, профилактика и лечение незаразных болезней: Тез. докл. ВНИИФП иТ.- Воронеж, 1988.- С.64-66.

121. Полянцев, Н.И. Превентивная терапия при послеродовых болезнях и мастите коров /В.В.Подберезный, В.А.Париков, Н.И. Полянцев//Ветеринария.- 1996.- № 2. - С.40-42.

122. Полянцев, Н.И. Воспроизводство в промышленном животноводстве/Н.И. Полянцев.- М.: Агропромиздат, 1990.- 240 с.

123. Попов, А. И. Совершенствование фармакопрофилактики и фармакотерапии задержания последа у коров с использованием озонированного изотонического раствора хлорида натрия: автореф. дис. ... канд. вет. наук /А.И.. Попов.- Екатеринбург, 2006.-20 с.

124. Попов, Л.К. Применение гирудотерапии в ветеринарном акушерстве и гинекологии /Л.К.Попов, И.С.Попова //Пробл. акушерск.- гинекол. патологии и воспроизводства с.-х. животных: Матер. междунар. науч.-практ. конф.- Казань, 2003.- Ч.2 - С.108-110.

125. Попов, Ю.Г. Профилактика и лечение эндометритов у коров хинасептгелем /Ю.Г. Попов // Современ. пробл. ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. - Воронеж, 2009.- С.309-314.

126. Попов, Ю.Г. Разработка и изучение эффективности химиотерапевтических препаратов при болезнях, вызываемых у животных условно-патогенной микрофлорой: Автореф., дисс...канд. вет. наук. / Ю.Г. Попов //Новосибирск, 2005.- 38 с.

127. Приказ МЗ СССР № 1045-73 от 6.04.73 г. «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально биологических клиник (вивариев)».

128. Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».

129. Приказ МЗ СССР № 163 от 10 марта 1966 г.; 1 января 1979 г. введены в действие «Временные суточные нормы гранулированных комбикормов для лабораторных животных», утвержденные МЗ СССР 4 декабря 1978 г.

130. Приказ МЗ РФ №708н от 23 августа 2010 г. «Правила лабораторной практики в Российской Федерации».

131. Рецкий, М.И., Каверин Н.Н., Аргунов М.Н. Токсикология. Часть 1. Учебное пособие для вузов// Воронеж, 2006.- 211 с.

132. Родина, Ю.А. Клинико-лабораторная диагностика и совершенствование методов лечения коров при эндометрите: Автореф. дис. канд. вет. наук /Ю.А.Родина; Санкт-Петербургская академия ветеринарной медицины. - Санкт-Петербург, 2000.- 18 с.

133. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/Под общей редакцией член-корреспондента РАМН, профессора Хабриева Р.У.- 2 изд., перераб. и доп.- М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 832 с.

134. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств/ Миронов А.Н. и др. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

135. Рыжов, Б.В. Применение иммунной сыворотки крови коров с лечебной целью при острых послеродовых эндометритах /Б.В.Рыжов //Итоги

и перспективы научных исследований по проблемам патологии животных и разработке средств и методов терапии и профилактики: Материалы коорд. совещания.- Воронеж, 1995.- С. 237.

136. Сеин, О.Б. Применение препарата фураколл для лечения эндометрита у коров /О.Б.Сеин и др. //Итоги и перспект. науч. исслед. По проблемам патологии животных и разработке средств и методов терапии и профилактики: Матер. координац. совещания.- Воронеж, 1995.- С. 240-242.

137. Сизякина, Л.П. Место иммунокорректирующей терапии в лечении хронического рецидивирующего эндометрита/Л. П. Сизякина, Н. Г. Алубаева// Гинекология. - 2011. –№ 9. – С. 21—27.

138. Скомарова, М. Н. Терапевтическая эффективность гинодиксина при эндометритах и маститах коров, вызванных условно-патогенной микрофлорой : Дис... канд. вет.. наук/ М.Н. Скомарова.- Новосибирск.- 2010.- 139 с.

139. Слипченко, С.Н. Разработка новых методов и средств профилактики и лечения острого послеродового и посттрансплантационного гнойно-катарального эндометрита у коров: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук /С.Н.Слипченко; ВНИИПФиТ.– Воронеж, 1994.- 44 с.

140. Слободяник, В.И. Иммунокорректоры в акушерстве (Мастит и послеродовые болезни) Слободяник В.И., Ширяев С.И.,Слободяник М.В и др., //Вестник Воронежского аграрного университета. Воронеж.-2009.-Вып. 2(21). - С. 56-59.

141. Смертина, Е.Ю. Экспериментальное обоснование и практическое применение физиотерапии при эндометритах и маститах, вызываемых условно-патогенной микрофлорой у коров : Дис... д-ра вет. наук/ Е.Ю. Смертина.- Новосибирск, 2007.- 327 с.

142. Терентьева, Н.Ю. Профилактическая эффективность фитопрепаратов при патологии послеродового периода у высокопродуктивных коров/Н.Ю.Терентьева, М.А.Багманов //Проблемы акушерско-гинекологической патологии и воспроизводства

сельскохозяйственных животных: Матер. междунар. научно-практ. конф., посвященной 100-летию А.П. Студенцова. - Казань, 2003.- Часть 2.- С.149-154.

143. Турченко, А.Н. Распространение и лечение эндометритов у коров /А.Н.Турченко, А.А.Лимаренко //Материалы Всерос. науч. и уч.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных.- Воронеж, 1994.- С.139.

144. Турченко, А.Н. Этиология и лечение послеродового эндометрита коров/А.Н.Турченко //Ветеринария.- 2001.- № 7.- С. 33-37.

145. Турченко, А.Н., Антипов В.А. К этиологии острого послеродового эндометрита у коров в Краснодарском крае. / А.Н. Турченко, В.А. Антипов.// Материалы междунар. науч.- практич. конференции.-Казань,2003.- С.154-161.

146. Турченко, А.Н.Фупедин – фармако-токсикологические и специфические свойства /А.Н. Турченко, Н.И. Крюков, С.Н. Крюкова, И.С. Коба//Фармакологические и экотоксикологические аспекты ветеринарной медицины:мат. науч.-практ. конф. фармакологов РФ.- Троицк, 2007. – С.324-328.

147. Турченко, А.Н. Фармакологическая оценка тканевого препарата микробиостим /А.Н. Турченко, Е.А. Горпинченко, И.С. Коба, Т.А. Строгонова, В.С. Василин// Научный журнал Кубанского ГАУ.- 2008.- №06(40).- С.13.

148. Хоженоев, Ю.К. Применение препаратов для стимуляции воспроизводительной функции коров в послеродовой период/ Ю.К.Хоженоев, А.В.Муруев //Незаразные болезни животных: Матер. междунар. науч. конф.- Казань, 2000.- С. 50-51.

149. Черемисинов, Г.А. Комплексное лечение коров, больных эндометритом /Г.А.Черемисинов, Ю.Г.Ткаченко //Ветеринария.- 1991.- № 9.- С.44 - 48.

150. Черемисинов, Г.А. Лечение и профилактика гинекологических заболеваний у коров /Г.А.Черемисинов, В.Д.Мисайлов - М.: Колос, 1988.- 142 с.

151. Чучалин, С.Ф. Применение озонированного оливкового масла при послеродовом эндометрите у коров-первотёлок Автореф. дис. ... канд. вет. наук /С.Ф. Чучалин; Воронежский госагроуниверситет им. К.Д. Глинки. - Воронеж, 2004.- 20 с.

152. Шевкопляс, В.Н. Эффективность использования экологически безопасных методов лечения и профилактики послеродовых заболеваний у коров / В.Н. Шевкопляс, М.В. Назаров- Б.В. Гаврилов, А.М. Кавунник, // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии: материалы науч.-практ.конф./НИВС- Краснодар,2001.-Т.-П, - С. 147-148.

153. Шелюгина, З.Г. Микробная флора матки, сопутствующая при ее патологии / З.Г. Шелюгина, Ю.Д. Архангельская// Материалы 2-й науч.-практ. конф. фак. вет. мед. НГАУ.- Новосибирск, 1999.- С.46-47.

154. Шестаков, Д.В. Методы лечения коров, больных послеродовым эндометритом, препаратами полисан-1 и полисан-2: Автореф. дис. ... канд. вет. наук /Д.В.Шестаков; Воронежский госагроуниверситет им. К.Д. Глинки. - Воронеж, 2000.- 24 с.

155. Юсупов, Х. Роль условно-патогенной микрофлоры в патологии репродуктивных органов коров /Х.Юсупов //Меры борьбы и профилактики с инфекционными, инвазионными и незаразными болезнями сельскохозяйственных животных в Таджикистане: Сб. науч. тр.- Душанбе, 1989.- С.58-62.

156. Юсупов, Х.А. Лечебно-профилактическая эффективность препарата бромметрин при острых послеродовых эндометритах коров: Автореф. дис...канд. вет. наук/ Х.А. Юсупов Хамзаали Ахмадович.- Душанбе, 2012.- 18 с.

157. Aubry-Damon, Y. Antimicrobial Resistance in Commensal Flora of Pig Farm/ Y. Aubry-Damon, K. Grenet . – Emerging Infectious Diseases. – 2004 May;10(5):8773-9.
158. Barlund, C.S. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle/ C.S. Barlund, T.D. Carruthers, C.L. Waldner, C.W. Palmer //Theriogenology, 2008. 69: 714-23.
159. Bartlett, P.C. Metritis complex in Michigan Holstein-Friesian cattle: incidence, descriptive epidemiology and estimated economic impact/ P.C. Bartlett, J.H. Kirk, M.A. Wilke, J.B. Kaneene, E.C. Mather // Prev. Vet. Med.- 1986. 4: 235-48.
160. Bettocchi, S. Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr. bipolar electrode/ S. Bettocchi, O. Ceci, R. Di Venere, M.V. Pansini, A. Pellegrino, F. Marelllo, L. Napp. //Hum Reprod.- 2002; 17: 2435—2438.
161. Bettocchi, S. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments/ S. Bettocchi, O. Ceci, L. Nappi, R. Di Venere, V. Masciopinto, V. Pansini, L. Pinto, A. Santoro, G. Cormio// J Am Ass Gynec Laparosc. - 2004; 11: 122-124.
162. Dawson, F. S01 for not breeding.- What went wrong? /F.Dawson //Agriculture.- 1963.- V.70.-№8.- P.370-373.
163. Sheldon, I. M. Defining postpartum uterine disease in cattle / I. M. Sheldon // Theriogenology. - 2006. – V. 65. – P. 1516–1530.
164. De Boer, M.W. Invited review: Systematic review of diagnostic tests for reproductive-tract infection and inflammation in dairy cows/ M.W. De Boer, S.J. LeBlanc, J. Dubuc, S. Meier, W. Heuwieser, S. Arlt //1. J. Dairy Sci.- 2014; 97(7):3983-99.
165. Drillich, M. Comparison of two strategies for systemic antibiotic treatment of dairy cows with retained fetal membranes: preventive vs. selective treatment/ M. Drillich, U. Reichert, M. Mahlstedt, W. Heuwieser // J. Dairy Sci. – 2006. 89: 1502-8.

166. Dubuc, J. Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows/ J. Dubuc, T.F. Duffield, K.E. Leslie, J.S. Walton, S.J. Leblanc // J Dairy Sci.- 2011. 94: 1325-38.

167. Galvão, K.N. Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows/ K.N. Galvão, L.F. Greco, J.M. Vilela, M.F. Sá Filho, J.E.P. Santos // J. Dairy Sci.- 2009. 92: 1532-42.

168. Galvão, K.N. Effect of prostaglandin F2 alpha on subclinical endometritis and fertility in dairy cows/ K.N. Galvão, M. Frajblat, S.B. Brittin, W.R. Butler, C.L. Guard, R.O. Gilbert // J. Dairy Sci. – 2009. 92: 4906-13.

169. Collignon, P. Resistant *Escherichia coli* – we are what we eat. – Clinical Infectious diseases/ P. Collignon. – 2009. – 49(2):202 – 204.

170. Endtz, H.P. Quinolone resistance in campylobacter isolated isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine/ H.P. Endtz // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1991. – 27(2):119-208.

171. Esposito, G. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows/ G. Esposito, P.C. Irons, E.C. Webb, A. Chapwanya // Anim. Reprod. Sci. 2014;144(3-4):60-97.

172. European Centre for Disease Prevention and Control et al. Joint opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific Opinion of the European Centre for Disease Prevention and Control; Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards; Scientific Opinion of the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. – EFSA Journal.–2009.–7(11):1372

(<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/doc/1372.pdf>, accessed 21 January 2011).

173. European Food Safety Authority. Report of the Task Force of Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp.

from food animals// EFSA Journal.–2008.–141:1–44
(<http://efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/141r.pdf>, accessed 7 February 2011).

174. European Food Safety Authority. Report of the Task Force of Zoonoses Data Collection including a proposal for harmonized monitoring scheme of antimicrobial resistance in Salmonella in fowl (*Gallus gallus*), turkeys and pigs and *Campylobacter jejuni* and *C.coli* in broilers// EFSA Journal. - 2007. – 96:1-46<http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/doc/96r/pdf>, accessed 7 February 2011).

175. European Food Safety Authority. The Community summary report on antimicrobial resistance in zoonotic agents from animals and food in the European Union in 2004 - 2007// EFSA Journal. – 2010. – 8(4):1309-1615.

176. Ferber, D. (4 January 2002). Livestock Feed Ban Preserves Drugs' Power/ D. Ferber // Science 295(5552): 27–28.

177. Herzog, H (1998). History of Tuberculosis/ Herzog, H // Respiration 65 (1): 5–15.

178. Hammerum, A.M. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program/ A.M. Hammerum // Emerging Infectious Diseases. - 2007. – 13(11):1632-1639.

179. Hammon, D.S. 2006. Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders/ D.S. Hammon, I.M. Evjen, T.R. Dhiman, J.P. Goff, J.L. Walters // Vet. Immunol. Immunopathol. 113: 21-9.

180. Helms, M. Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study/ M. Helms // Journal of Infectious Diseases. – 2005. – 191(7):1050-1055.

181. Huzzey, J.M. Prepartum behavior and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis/ J.M. Huzzey, D.M. Veira, D.M. Weary, M.A. von Keyserlingk // J. Dairy Sci. – 2007. 90: 3220-33.

182. Hopkins, K.L. Multiresistant *Salmonella* enteric serovar 4:[5],12:i:- in Europe: a new pandemic strain? Eurosurveillance, 2010, 15(22):1-9

(<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V15N22/art19580.pdf>, accessed 7 February 2010).

183. Noakes, E. Veterinary Reproduction and Obstetrics. Ninth Edition / E. Noakes, J. David, T. Parkinson, C.W. Gary England // Saunders Elsevier. Ltd., 2009. – P. 407–425, 198–201.

184. Gamcik, P. Untersuchungen zur intrauterinen Behandlung der Endometritis des Rindes mit einer Glucose-arzneimittel /P.Gamcik //Mh. Vet. Med.- 1993. 38, 5.

185. Golbs, S. Untersuchungen zum Resorptionsverhalten von Chemotherapeutika nach intrauteriner Applikation beim Rind /S.Golbs, R. Horn //Arch exper. Veter.- Med.- 1989.- 43,4.- P.533-539.

186. Gulmez, D. Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing/ D. Gulmez, A. Cakar, B. Sener, J. Karakaya, G. Hascelik // J Infect Chemother.- 2010; 16: 322-328.

187. San, G. P. Saiman. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis / G. P. San, J. Zhou, S. Tabibi, Y. Chen, M. Trauzzi, L. Saiman// Antimicrob Agents Chemother.- 2004; 48: 168-171.

188. Sheldon, I.M. Defining postpartum uterine disease in cattle/ I.M. Sheldon, G.S. Lewis, S. LeBlanc, R.O. Gilbert // Theriogenology.- 2006. 65: 1516-30.

189. Jatin, H. Safety level of levofloxacin following repeated oral administration in White Leg Horn layer birds/ / H. Jatin, D. Rasesh, M. Aswin// Veterinary World, 2009.- Vol.2(4):137-13p9.

190. Kasimanickam, R. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows/ R. Kasimanickam, T.F. Duffield, R.A. Foster, C.J. Gartley, K.E. Leslie, J.S. // Theriogenology.- 2004. 62: 9-23.

191. Kasimanickam, R. The effect of a single administration of cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis/ R. Kasimanickam, T.F. Duffield, R.A. Foster, C.J. Gartley, K.E. Leslie, J.S. Walton, and W.H. Johnson // *Theriogenology*.- 2005. 63: 818-830.
192. Kim, J.C. Food and Chemical Toxicology/ J.C. Kim/ J.C. Kim // *Theriogenology*. – 2003. 41:637- 645.
193. Kudlac, E. Ucinost esetreni zadrzeneho luzka u krava nekateryni anttbiotiky v Kombinacis estrogeni a vagomimetiky /E.Kudlac, L.Pokorny // *Veterinaria, Praha*.- 1968.-10,2.- S.113-126.
194. Lee, L.A. Effect of disease on days open assessend by survival analysis /L.A.Lee, I.D.Ferguson, D.T.Galligan // *J.Dairy Sc.*- 1989.- 72,4.
195. LeBlanc, S. I. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows / S. I. LeBlanc, T. F. Duff. // *Therigenology*.-1985.- V 21.- P. 569-581.
196. LeBlanc, S.J. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows/ S.J. LeBlanc, T.F. Duffield, K.E. Leslie, K.G. Bateman, G.P. Keefe, J.S. // *J. Dairy Sci.*- 2002. 85: 2223-36.
197. LeBlanc, S.J. Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows/ S.J. LeBlanc, T. Osawa, J. Dubuc // *Theriogenology* 2011; 76(9):1610-8.
198. Lefebvre, R.C. Therapeutic efficiency of antibiotics and prostaglandin F_{2α} in postpartum dairy cows with clinical endometritis: An evidence-based evaluation. *Veterinary Clinics of North America*/ R.C. Lefebvre, A.E. Stock // *Food Animal Practice*.- 2012; 28(1):79-96.
199. Lewis, G.S. Steroidal regulation of uterine immunedefenses/ G.S. Lewis // *Anim. Reprod. Sci.*- 2004. 82-83: 281-94.
200. Ligon, B. Albert Ludwig Sigismund Neisser: Discoverer of the Cause of Gonorrhea/ B. Ligon, B. Lee // *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*.- 2005. 16 (4): 336–341.

201. Gilbert, R.O. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows/ R.O. Gilbert, S.T. Shin, C.L. Guard, H.N. Erb, M. Frajblat // *Theriogenology*.- 2005. 64: 1879-88.

202. Cohen, R. O. Isolation and antimicrobial susceptibility of actinomyces pyogenes re-covered from the uterus of dairy cows with retained fetal membranes and postparturient endo-metritis / R. O. Cohen, M. Bernstein, G. Ziv // *Theriogenology*.- 1975. – V. 43: 1389–1397.

203. Goshen, T. Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows/ T. Goshen, N.Y. Shpigel // *Theriogenology*.- 2006. 66: 2210-18.

204. Curtis, C.R. Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders, and mastitis in Holstein cows/ C.R. Curtis, H.N. Erb, C.J. Sniffen, R.D. Smith, and D.S. Kronfeld // *J. Dairy Sci.*- 1985. 68: 2347-60.

205. Madoz, L.V. Endometrial cytology, biopsy, and bacteriology for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows / L.V. Madoz, M.J. Giuliadori, A.L. Migliorisi, M. Jaureguiberry, de la Sota R.L.// *J. Dairy Sci.* - 2014;97(1):195-201.

206. Martinez, T. Reproductive disorders in dairy cattle. Respective influence of herds, seasons, milk, yield and parity /T. Martinez, M.Ihibier // *Theriogenology*.- 1984.- 21.- P. 569-581.

207. Meakins, S. Antimicrobial drug resistance in human non-typhoidal Salmonella isolates in Europe 2000-04: a report from the Enter-net international surveillance network/ S. Meakins. – *Microbial Drug Resistance* (Larchmont. NY). – 2008. – 14:31-35.

208. Merkt, H. Antibiotische Behandlung der Cervicitis und Endometridvchronica beim Rind /H. Merkt.- *Dt. Tierärztl. Wschr.*, Sonderbeilage, 1953.- № 31-32.

209. McDougall, S. Effect of intrauterine antibiotic treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease// N. Z. Vet. J. - 2001. 49: 150-8.

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

211. McDougall, S. Effect of intrauterine antibiotic treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease / S. McDougall //N. Z. Vet. J.- 2001. 49: 150-8.

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

213. Purohit, G.N. Recent developments in the diagnosis and therapy of repeat breeding cows and buffaloes. CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources/ G.N. Purohit. - 2008;3.

214. Risco, C.A. Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes/ C.A. Risco, J. Hernandez. - 2003.60: 47-58.

215. Sunnen, G.V. Ozon in medicine. Proceedings of the 9th World Congress of Ozone/ G.V. Sunnen.- New-York.- 1989.- V. 3.- P. 1-16.

216. Tainfurierer, D. Actualietes en pathologie de la reproduction chez vache et la jument /D.Tainfuriero //Rev. Med. Vet.- 1981.- 132.- № 7.- P.483-484.

217. Tassell, R. The effects of diet on reproduction in pigs, sheep and cattle. Cattle-protein, vitamin minerals and other dietary substances /R.Tassell.- Brit. Veter. J.- 1967. V. 123.- P. 550-558.

218. Tatman-Otkun, M. The antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates using three different methods and their

genetic relatedness/ M. Tatman-Otkun, S. Gurcan, B. Ozer, B. Aydoslu, S. Bukavaz //BMC Microbiol.- 2005; 5: 24.

219. Toleman, M. A. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes/ M. Tatman-Otkun, S. Gurcan, B. Ozer, B. Aydoslu, S. //Bukavaz Emerg Infect Dis.- 2007; 13: 559-565.

ПРИЛОЖЕНИЕ



УТВЕРЖДАЮ
Руководитель АО «ПЗ «Мелиоратор»
Марковского района Саратовской области
/ Доровской Н.В./
«16» января 2018 г.

АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, гл. зоотехник АО «ПЗ «Мелиоратор» Савенков Евгений Николаевич, ветеринарный врач АО «ПЗ «Мелиоратор» Смирнова Жанна Валерьевна, ветеринарный врач-специалист по рыночным испытаниям ООО «Нита-Фарм» Панков Иван Юрьевич составили настоящий акт в том, что с 1 сентября 2017 года по 15 января 2018 года провели сравнительную оценку терапевтической эффективности различных методов лечения коров с хроническим гнойно-катаральным эндометризом.

Исследования проводили непосредственно в производственных условиях на коровах красно-пестрой породы 4-7 летнего возраста, массой тела 445-506 кг, с продуктивностью 16-19 кг молока.

Для изучения эффективности различных препаратов при лечении коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом сформировали 4 опытные группы коров по 20 голов в каждой.

Коровам первой группы внутриматочно вводили препарат «Митрек», в дозе 1 шприц-дозатор однократно.

Коровам второй опытной группы внутриматочно вводили препарат «Гилозинокар» трехкратно, в дозе 20 мл/100 кг массы тела с интервалом 48 часов.

Животным третьей опытной группы внутриматочно вводили препарат «Эндометромаг Т» трехкратно, в дозе 100 мл с интервалом 48 часов.

Коровам четвертой опытной группы внутриматочно вводили препарат «Сепранол» по 2 суппозитория (предварительно растворив в 150 мл воды), трехкратно с интервалом 24 часа.

После применения препарата «Митрек» оплодотворение наступило у всех коров (100%), после использования препарата «Гилозинокар» - 80,0%, препарата «Эндометромаг Т» - 90,0% и препарата «Сепранол» - 65,0% при индексе осеменения 1,8; 3,1; 2,6 и 4,1 соответственно.

Савенков Е.Н.

Смирнова Ж.В.

Панков И.Ю.