

На правах рукописи

ПАНКОВ ИВАН ЮРЬЕВИЧ

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО
ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МИТРЕК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
КОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ**

06.02.06 – ветеринарное акушерство
и биотехника репродукции животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Саратов – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»

Научный руководитель: Семиволос Александр Мефодьевич
доктор ветеринарных наук, профессор

Официальные оппоненты: Коба Игорь Сергеевич
доктор ветеринарных наук ФГБОУ ВО
«Кубанский государственный аграрный
университет», заведующий кафедрой «Терапия
и фармакология»

Войтенко Любовь Геннадьевна
доктор ветеринарных наук, профессор
ФГБОУ ВО «Донской государственный
аграрный университет», заведующая кафедрой
«Акушерство, хирургия и физиология
домашних животных»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Самарская государственная сельскохозяйственная академия»

Защита диссертации состоится 2018 года в часов на заседании диссертационного совета Д 220.061.01 на базе Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» по адресу: 410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335, учебный комплекс № 3, диссертационный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ » и на сайте www.sgau.ru

Отзывы направлять ученому секретарю диссертационного совета по адресу: 410012, г. Саратов, Театральная площадь, д. 1. e-mail: vetdust@mail.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Егунова Алла Владимировна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 с 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; К. 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, клинико-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 и крысах;
- изучена субхроническая токсичность препарата «Митрек» на крысах и 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.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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: 30 белых беспородных мышак-самцах массой 19-22 г и 48 белых беспородных крысах-самцах, массой тела 190-240 г и, 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 мышак и крысах были испытаны дозы 18000 и 22500 мг/кг в виде суспензии (0,25 и 0,20 мл на 10 г массы тела мышак 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 мышак 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 делали забор проб 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 Haemocrafix (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 ведение 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 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 Наемосcraft, 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.

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% дефибрированной 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 и одну контрольную 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 «Эндометраг 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Разработка метода лечения коров при эндометрите препаратом «Митрек»

Параметры острой пероральной токсичности препарата «Митрек» на мышах

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

Признаков интоксикации у мышей, которым препарат «Митрек» вводили в дозе 18000 мг/кг не выявлено. Общее состояние животных данной группы было удовлетворительным. Поэтому, пероральное применение мышам препарата «Митрек» в дозе 18000 мг/кг не сопровождалось гибелью животных (табл. 1).

Введение животным опытной группы препарата «Митрек» в дозе 22500 мг/кг вызвало падеж двух особей группы на третьи сутки. Причем, общее состояние павших мышей было угнетенным с первых суток после введения препарата.

**Таблица 1 - 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

Следовательно, LD₅₀ препарата «Митрек» в дозе 18000 мг/кг является максимально безопасной для однократного перорального введения лабораторным животным данного вида, а доза 22500 мг/кг согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

Параметры острой пероральной токсичности препарата «Митрек» на крысах

Клинические наблюдения показали, что общее состояние животных всех опытных групп, получавших дозы 18000 и 22500 мг/кг согласно схеме опыта 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.

Показатели прироста массы тела крыс опытных групп в процентом выражении по сравнению с исходными данными оказались статистически недостоверными.

После перорального введения крысам препарата «Митрек» в дозе 18000 и 22500 мг/кг не зарегистрировано ни одного случая падежа животных (табл. 2).

Таблица 2 - 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 22500 мг/кг согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

Изучение субхронической токсичности препарата «Митрек» на крысах

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.

Результаты расчетов массовых коэффициентов опытных групп достоверно не отличались от животных контрольной группы.

Статистическая обработка результатов гематологических исследований крови животных через 10 суток после последнего введения препарата также не выявила достоверной разницы среди животных различных групп.

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, несмотря на двукратную разницу в дозах препарата.

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 2250 мг/кг являются не действующими (безопасными), и согласно общепринятой гигиенической классификации, препарат относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76).

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

Полученные данные клинических исследований свидетельствуют, что показатели температуры тела, частоты пульса, дыхания и сокращений рубца за время выполнения эксперимента у коров, которым применяли препарат «Митрек» в различных дозах, находились в пределах физиологической нормы и не имели между собой достоверных различий.

Анализ морфологических показателей периферической крови показал, что внутриматочное введение препарата «Митрек» в однократной и двукратной терапевтической дозе 1 раз в день, на протяжении 5 дней не приводит к достоверному изменению гематологических показателей по сравнению с показателями контрольной группы животных на всем протяжении опыта.

Следовательно, субхроническое введение препарата «Митрек» коровам в однократной и двукратной терапевтической дозе не оказывает отрицательного влияния на костномозговое кроветворение. Кроме того, применение «Митрека» не вызывает ответной реакции со стороны лейкограммы периферической крови.

Биохимические показатели (общий билирубин и его фракции, общий белок, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза) сыворотки крови коров опытных и контрольной групп также не имели достоверных различий как через 1, 5 и 15 суток опыта.

Таким образом, внутриматочное введение лекарственного препарата «Митрек» в однократной и двукратной терапевтической дозе в течение 5 суток не оказывает гепато- и нефротоксического действия на организм животных и позволяют рекомендовать его к апробации для лечения коров при различных формах эндометрита.

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 задержание последа фиксировали у 86,03% и 81,55% коров соответственно (табл. 3).

Таблица 3- 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 коров. Такую степень распространения коров эндометритами 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. Гнойно-катаральная форма послеродового эндометрита зарегистрирована у 26,22% коров.

Гнойная форма послеродового эндометрита отмечена у 4,19% коров.

Существенное место среди акушерско-гинекологической патологии коров занимали хронические эндометриты - (10,94 % в СПК «Колхоз Красавский») и 14,03 % в АО «ПЗ «Мелиоратор»). При ректальном исследовании рога матки при данной форме эндометрита увеличены, плотной 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.

Эхографические исследования показали, что при острых послеродовых эндометритах полость матки заполнена значительным, а при хронической форме эндометрита небольшим количеством экссудата в виде эхогенного содержимого.

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% коров), а в АО «ПЗ «Мелиоратор» данное функциональное нарушение установлено у 9,13% самок.

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

Значительно реже регистрировали у коров базовых хозяйств персистентное желтое тело - 7,17 и 2,12 % соответственно. При ректальном исследовании четко диагностировались желтые тела, которые выступали на поверхности яичников. Поскольку желтые тела отличались большей экзогенностью, то и на эхограммах они имели более четкое изображение, что позволяло определять не только их форму, но и размеры.

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. У коров с фолликулярными кистами регистрировали частые половые циклы, но осеменение самок не сопровождалось оплодотворением.

Фолликулярные кисты были преимущественно одиночными. При эхографическом исследовании фолликулярные кисты имели круглую или овальную формы с диаметром кистозной полости $24,21 \pm 2,13$ мм.

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 2-3 и даже 4 месяца.

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

Основными причинами возникновения акушерско-гинекологических заболеваний у коров служили: 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 установлено, что акушерско-гинекологические заболевания у коров в СПК «Колхоз Красавский» и АО «ПЗ «Мелиоратор» имеют широкое распространение и поэтому возникла необходимость разработки, апробации и широкого использования в ветеринарной практике новых лекарственных средств для лечения коров с хронической формой эндометрита.

Видовой состав микрофлоры экссудата матки коров при хроническом эндометрите и чувствительность выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам

Микробиологические исследования содержимого матки коров в АО «ПЗ «Мелиоратор» при хроническом гнойно-катаральном эндометрите показали, что микрофлора была представлена в основном условно патогенной микрофлорой: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*, а также анаэробы. Из патогенной микрофлоры обнаружены стрептококки группы С.

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

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. 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% случаев 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 «Эндометрагу 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±0,66 мм и 17,25, *Streptococcus faecium* - 28,5±1,14 мм и 26,5 ±0,00 мм, анаэробов - 19±0,00 мм и 20±0,00 мм соответственно. Изолят стрептококка группы С был чувствителен к препарату «Эндометраг Т» с зоной подавления 27±0,00 мм, но не чувствителен к «Тилозинокару».

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 (табл. 4), которым вводили препарат «Сепранол» оплодотворение 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.

Таблица 4 - 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

После лечения коров, больных 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).

Заслуживает внимания при изучении терапевтической эффективности установление сроков выздоровления коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом различными методами (табл.5). При лечении коров «Эндометромагом 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.

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

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

Таблица 5 – Сроки выздоровления коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом при лечении различными методами

Метод лечения	Дни от начала лечения до первой половой охоты
Митрек	$14,7 \pm 0,21$
Тилозинокар	$19,9 \pm 0,26^*$
Эндометромаг Т	$21,1 \pm 0,34^*$
Сепранол	$21,9 \pm 0,54^*$

Примечание: * $P < 0,05$

Таким образом, «Митрек» является высокоэффективным лекарственным препаратом для лечения коров при хронической гнойно-катаральной форме эндометрита.

Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий после применения «Митрека» составила 156502,8 тыс. руб., «Эндометромага Т» - 142527,9 тыс. руб., «Тилозинокара» - 135656,8 тыс. руб. и «Сепранола» - 127440,5 тыс. руб.

Следовательно, экономическая эффективность лечения коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом при использовании препарата

«Митрек» оказалась выше по сравнению с «Эндометрагом Т», «Тилозиникаром» и «Сепранолом» соответственно в 1,1; 1,15; и 1,23 раза.

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,% 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.

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.

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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК РФ:

1. **Панков, И. Ю.** Современный подход к лечению коров при эндометрите/В. Н. Зубарев, И. Ю. Панков//Ветеринария. - 2013. – №7. – С. 36-37.(0,12/0,08 п. л.).

2. **Панков, И. Ю.** Эхография в диагностике беременности и бесплодия у коров/ А. М. Семиволос, А. В. Молчанов, А. С. Рыхлов, Д. В. Кривенко, А.В. Егунова, И. Ю. Панков//Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2017. - №6(69). – С. 243-248.(0,37/0,1).

3. **Панков, И. Ю.** Влияние препарата «Митрек» на морфо-биохимические показатели крови коров/И. Ю. Панков, А.М. Семиволос, С. В. Козлов // Аграрный научный журнал. - 2018. - №2.- С.15-20. (0,37/ 0,2 п. л.).

4. **Панков, И.Ю.** Видовой состав микрофлоры матки коров при хроническом эндометрите и ее чувствительность к антибактериальным

препаратам/А.М. Семиволос, В.А. Агольцов, И.Ю. Панков//Научная жизнь. - 2018. - №2. – С. 101- 108. (0,44/ 0,2 п. л.).

В других изданиях:

5. **Панков, И.Ю.** Микрофлора матки при эндометрите коров/ А. М. Семиволос, И. Ю. Панков //Аграрные конференции. Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова. – Саратов, 2017. – Вып. 5 (5). – С. 1 - 5.(0,3/0,15 п. л.). Режим доступа: <http://agroconf.sgau.ru/wp-content/uploads/2017/12/1-Семиволос-Микрофлора-матки.pdf>

6. **Панков, И.Ю.** Распространение акушерско-гинекологической патологии у коров в хозяйствах Саратовской области/ А. М. Семиволос, И. Ю. Панков //Аграрные конференции. Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова. – Саратов, 2017. – Вып. 5(5). – С. 14 - 18.(0,3/0,15п.л.). Режим доступа:<http://agroconf.sgau.ru/wp-content/uploads/2017/12/3-Семиволос-Распространение-патологии.pdf>

7. **Панков, И. Ю.** Препарат митрек для лечения коров при хроническом эндометрите/И. Ю. Панков, А. М. Семиволос// Аграрные конференции. Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова. (<http://agroconf.sgau.ru/wp-content/uploads/2018/02/10-Семиолос-Митрек.pdf>) – Саратов, 2018. – Вып. 7(1). – С. 41 - 44.(0,25/0,15 п. л.).

8. **Панков, И.Ю.** Параметры острой пероральной субхронической токсичности препарата «Митрек» на крысах/И. Ю. Панков, А. М. Семиволос //Разработки и инновации молодых исследователей: Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых исследователей, г. Волгоград, 19 - 20 декабря 2017 г. – Волгоград: ФГБОУ ВО Волгоградский ГАУ, 2018. – С. 60-61.(0,12/0,06 п. л.).