

Министерство науки и высшего образования  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии

На правах рукописи



НОВИКОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОСЛЕРОДОВОГО  
ЭНДОМЕТРИТА И РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ И  
ТЕРАПИИ У КОРОВ

06.02.03 - ветеринарная фармакология с токсикологией

06.02.06 - ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора ветеринарных наук

Научный консультант:  
Доктор ветеринарных наук И.С. Коба

Краснодар-2020

## Содержание

ВВЕДЕНИЕ	4
2.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
2.1 Распространение острого послеродового эндометрита в стадах молочных коров и нанесенный им экономический ущерб	17
2.2 Этиология, патогенез и клиническое проявление острого послеродового и хронического эндометрита у коров	32
2.3 Лечение острых послеродовых эндометритов у коров	54
2.4 Методы профилактики острых послеродовых эндометритов	62
2.5 Распространение и биологическая роль симбионтных микроорганизмов в родополовых путях коров	71
2. 6 Пробиотики и их применение	75
2.7 Заключение по обзору литературы	83
3 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	84
4 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	104
4.1 Распространение, этиология и патогенез эндометритов у коров в хозяйствах Краснодарского края	104
4.2 Разработка нового пробиотического препарата для профилактики эндометритов у коров	128
4.3 Изучение антагонистической активности препарата Гипролам	152
4.4 Разработка препарата Флориназол	158
4. 5 Изучение антибактериальных свойств препарата Флориназол	171
4.6 Токсикологические свойства Гипролама и Флориназола	175
4.6.1. Изучение токсикологических, сенсibiliзирующих и раздражающих свойств Гипролама	175

4.6.2. Изучение токсикологических, сенсibiliзирующих и раздражающих свойств Флориназола	181
4.6 Определение терапевтической эффективности препаратов Гипролам и Флориназол	190
4.7 Клинико-экспериментальные исследования профилактической и терапевтической эффективности препаратов Гипролам и Флориназол	195
4.8 Система профилактики и лечебных мероприятий с использованием разработанных препаратов	211
5 Экономическое обоснование применения разработанной системы лечебно-профилактических мероприятий при эндометритах у коров	212
6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	225
7 ВЫВОДЫ	251
8 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ	257
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	258
ПРИЛОЖЕНИЕ	329

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В связи с увеличением концентрации поголовья крупного рогатого скота на небольших территориях из-за интенсификации молочного скотоводства, создаются неблагоприятные условия для маточного стада, способствующие снижению устойчивости к различным патогенным агентам. Особенно ярко это бывает выражено в послеродовой период и сопровождается снижением воспроизводительной способности у коров. Из-за низкого воспроизводства стада хозяйства несут огромные экономические потери, что не позволяет им вовремя не только осуществлять продажу племенных животных, но и проводить качественный ремонт стада (И. А. Родин, 2002; Н. И. Полянцев, В. В. Подберезный; 2004; Е. И. Нижельская, 2010; К. В. Племяшов, 2010; Е. П. Агринская, 2011; В. А. Антипов, А. Н. Турченко, Е. В. Громько, М. В. Назаров 2011; В. Я. Никитин, Н. В. Белугин, Н. А., 2016; И. С. Коба, 2018 и др.). Снижение воспроизводительной способности и продуктивности коров, рождение нежизнеспособного приплода, его высокая заболеваемость и отход обуславливаются различными негативными факторами внешней среды, включающими нарушения в кормлении, содержании, эксплуатации животных и др. (В. В. Горчаков, З. Я. Косорлукова, Р. Е. Ким, 2003). Также снижению темпов репродукции в животноводстве способствует широкое распространение симптоматического бесплодия коров, одной из основных причин которого являются острые послеродовые эндометриты (А. Г. Нежданов и др. 2016; В. Я. Никитин, 2003; Е. В. Громько, М. В. Назаров, 2011; Р. J. H. Ball, A. R. Peters 2004; С. В. Федотов 2008; L. Des Côteaux, J. Colloton, G. Gnemmi, 2010; M. R. Amos, G. D. Healey, R. J. Goldstone, 2014; R. Armengol, L. Fraile, 2015; В. С. Авдеенко, 2015). Удельный вес острого послеродового эндометрита продолжает оставаться высоким во всех странах мира и регистрируется у 20-60 % коров (В. Я. Никитина, 2016; В. И. Михалев, 2011; О. Э. Грига, С. Е. Боженков, Э. Н.

Грига, 2013; А. Г. Нежданова, 2016; В. С. Авдеенко, 2015 и других исследователей).

Основу профилактических мероприятий воспалительных процессов в репродуктивных органах составляет использование противомикробных препаратов, в качестве которых используют антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны и др. (Т. Е. Григорьева, 1988; Н. И. Полянцев, 1989; А. Н. Турченко, С. П. Кудимова, 2005). Однако, по данным исследований ученых (В. П. Гончаров с соавт., 1981; И. Н. Зюбин, М. Ф. Зюбина, 1988 и др.) длительное применение антибиотиков ведет к образованию резистентных штаммов микроорганизмов. Многие авторы в качестве альтернативы применения антибиотиков предлагают использовать пробиотики для профилактики послеродовых эндометритов у коров (С. С. Татарина, 2007; М. В. Ряпосова, И. А. Шкуратова, 2012), в связи с тем, что микрофлора влагалища в норме характеризуется большим количеством лактобактерий, которое достигает 70-98 % от общего числа микроорганизмов, отличающихся высокой метаболической активностью (Е. Ф. Кира, 2001). При этом наличие достаточного количества на слизистой оболочке лактобактерий – важный фактор, обеспечивающий адекватный уровень местных иммунных механизмов. Кроме того, выделяемая в процессе обмена веществ этих микроорганизмов молочная кислота поддерживает рН влагалищной среды в пределах 3,8-4,4, что обуславливает защиту от колонизации слизистой оболочки различными условно-патогенными и патогенными микроорганизмами (М. В. Ряпосова, И. А. Шкуратова, 2012). Поэтому разработка пробиотических препаратов для профилактики острых послеродовых эндометритов у коров является актуальной задачей современной ветеринарной науки как наиболее экологических и естественных конкурентов патогенной микрофлоры в родополовых путях самок.

При этом, в связи с полиэтиологичностью острых послеродовых эндометритов у коров и установленным фактом, что воспалительные

процессы в половых органах самок обусловлены условно-патогенной микрофлорой лечение больных животных требует комплексного подхода, включающего нормализацию обмена веществ в организме животных и в поражённом органе, а также подавление жизнедеятельности патогенных микроорганизмов путём обязательного применения антимикробных средств (И. С. Коба, 2009; В. И. Михалёв и др., 2011; А. Г. Нежданов и др., 2016; А. В. Филатов и др., 2017, Л. В. Ческидова, 2017).

Разработанные и широко используемые в практике ветеринарной гинекологии антимикробные препараты, содержат активные действующие вещества самого разного направления: антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны, четвертичные аммонийные соли, красители, как в чистоте, так и в различных сочетаниях и т.д. (А. Н. Турченко, 2011; И. С. Коба, 2009; В. И. Михалёв и др., 2011; А. Г. Нежданов и др., 2016; А. В. Филатов и др., 2017) Установлено, что микрофлора рано или поздно вырабатывает устойчивость к большинству антибиотиков, и даже к некоторым их сочетаниям, что снижает их эффективность и побуждает к дальнейшему изучению этиопатогенеза неспецифического острого послеродового эндометрита смешанной этиологии у коров, разработке, научному обоснованию и испытанию новых более эффективных пробиотических, антибактериальных и фунгицидных препаратов комплексного лечебного действия.

С учетом изложенного очевидна необходимость усовершенствования организации профилактики острых послеродовых неспецифических эндометритов у коров, а при их возникновении – своевременного выявления больных животных и их рациональное лечение, обеспечивающее недопущение перехода острого воспалительного процесса в хроническое воспаление, при котором возможны необратимые структурные изменения в эндометрии. При этом стоит отметить, что около 15 % эндометритов вызвано ассоциациями бактерий и грибов, при этом данная патология протекает тяжелее с большим процентом перехода в хроническую форму. Поэтому

при этиотропной терапии необходимо учитывать этот фактор и применять средства, включающие как антибиотики, так и фунгицидные препараты.

**Степень разработанности темы.** Мониторинг распространения острых послеродовых эндометритов у коров ежегодно проводят специалисты и ученые во всех регионах Российской Федерации и за рубежом (С. Ф. Чучалин, 2004; К. В. Леонов, 2006; Е. И. Нижельская, 2010; Л. В. Бледных, 2011; В. И. Михалев, А. Г. Нежданов и др., 2014; И. Г. Конопельцев, С. В. Николаев, А. Л. Мухамадьярова, 2015; Т. Goshen, N. Y. Shpigel, 2006; Р. Г. Кузьмича, 2000, 2012; N. Zeron et al., 2010 А. Р. Mc. Naughton, R. D. Murray, 2009 и др.). Полиэтиологичность возникновения эндометритов у коров доказали В. И. Ильинский, 1972; А. Н. Турченко, 1999; В. Я. Нежданов, 1987; С. С. Дегтярева, 2008; И. С. Коба, 2009; В. Я. Никитин и др., 2011; М. А. Багманов, 2005; Э. Н. Грига, 2000; К. В. Леонов, 2006. При этом ведущими компонентами в этиопатогенезе неспецифического воспаления эндометрия у коров являются травмирование, ослабление естественной резистентности организма (В. В. Винников, 1999; М. А. Багманов, И. Н. Хайрулин, 1996; А. Н. Турченко, А. А. Лимаренко; 1996; А. В. Иванов с соавт., 2003; Г. К. Дашукаева, Н. А. Каширина, 2000; А. Н. Турченко, 2001; А. Г. Нежданов, А. Г. Шахов, 2005; П. Б. Должанова, 2004; И. С. Коба, 2006; А. В. Воробьев с соавт., 2009). По данным многочисленных исследователей (Т. Е. Григорьева 1988, 2012; А. Н. Турченко, 1999; Э. Н. Грига, 2003; С. С. Дегтярева, 2008; И. С. Коба, 2009; А. В. Воробьева, 2009; Т. П. Брехов, В. В. Филин и др., 2011, R. S. Youngquist, M. D. Shore, 1997; I. Biksi et al., 2002; O. I. Azawi, 2010, S. J. LeBlanc, 2014; A. M. Ledgard et al., 2015; V. A. Clemmons, S. T. Reese, F. G. Dantas et al., 2017 и др.). ведущая роль в этиологии послеродового эндометрита у коров принадлежит патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, спектр которых непрерывно расширяется, а их вирулентность и антибактериальная устойчивость усиливаются. Поэтому необходимость изучения и уточнения этиологических факторов и патогенеза

послеродового эндометрита остается актуальной задачей ветеринарной науки.

В качестве этиотропных средств для профилактики эндометритов одни ученые предлагают применять антибиотики (И. С. Коба, 2009; В. И. Михалёв и др., 2011; А. Г. Нежданов и др., 2016; А. В. Филатов и др., 2017), другие останавливают свой выбор на пробиотиках (В. В. Подберезный, 1995; Б. М. Венцковский, В. А. Товстановская и др., 2002, 2009; Г. А. Ноздрин, О. Ю. Леденева и др., 2003; Б. Т. Стегний, Т. Ю. Трусьюкова, 2004; Б. Т. Стегний, С. А. Гужвинская, 2005; А. В. Воробьева, Ю. В. Лимонова и др., 2009). При этом очевидны положительные стороны обоих подходов к профилактике данной патологии.

Лечение коров, больных эндометритом, основано на местной этиотропной терапии. Применяют препараты, которые обладают пролонгированным противомикробным действием, обеспечивают полную санацию матки, повышают тонус и сократительную способность матки, стимулируют регенеративные процессы в эндометрии и повышают резистентность организма (Д. П. Зенкина, 2018). Наиболее эффективными при болезнях половых органов сельскохозяйственных животных являются антимикробные средства, применяемые внутриматочно. В ветеринарном акушерстве для этих целей чаще всего используются лекарственные препараты в форме растворов, суппозиториев и таблеток, состоящих из активнодействующих веществ и основы, которая влияет на фармакодинамику и фармакокинетику препарата, и, следовательно, на его эффективность (А. И. Тихонов и др., 2003).

Так как обеспечение животноводства эффективными лекарственными средствами является важной задачей ветеринарной фармакологии, то разработка методологических подходов к профилактике и лечению острых послеродовых эндометритов у коров, а также создание новых лекарственных препаратов может расширить перечень лекарственных средств для лечения сельскохозяйственных животных, а системный подход к лечению и



профилактике данной патологии приведет к повышению профилактической и терапевтической эффективности, а также сокращению экономических затрат.

**Цели и задачи.** Была поставлена следующая **цель:** Определить основные факторы этиологии и патогенеза неспецифического послеродового эндометрита у коров в современных условиях ведения молочного скотоводства и разработать комплексную систему его профилактики и терапии.

Для достижения цели определены к изучению следующие **задачи:**

1. Определить распространение акушерско-гинекологических патологий у коров на территории Краснодарского края
2. Установить основные этиологические факторы возникновения острых послеродовых эндометритов у коров
3. Определить особенности патогенеза неспецифического острого послеродового эндометрита у коров на современных молочно-товарных комплексах.
4. Разработать методы ранней диагностики острых послеродовых эндометритов у коров.
5. Разработать эффективный пробиотический препарат для профилактики острых послеродовых эндометритов у коров.
6. - Разработать новый комплексный антимикробный и фунгицидный препарат для профилактики и лечения послеродовых эндометритов у коров.
7. Провести токсико-фармакологическую оценку этих препаратов.
8. Дать клиническую оценку профилактической и терапевтической эффективности разработанных препаратов при неспецифическом остром эндометрите у коров.
9. Разработать комплексную систему профилактики и лечения неспецифического острого послеродового эндометрита у коров

**Научная новизна работы.** Определена степень распространения неспецифического острого послеродового эндометрита у коров в

Краснодарском крае, уточнены этиологические факторы и особенности этиопатогенеза в условиях современного ведения молочного скотоводства. Впервые разработан способ экспресс-диагностики скрытых воспалительных процессов репродуктивных органов коров. Разработаны пробиотический препарат для профилактики острых послеродовых эндометритов у коров и комплексный антимикробный и анимикозный препарат широкого спектра действия с подтвержденной высокой профилактической и терапевтической эффективностью. Дана фармако-токсикологическая и клиническая оценка терапевтической эффективности этих препаратов. На разработанные препараты утверждена необходимая нормативно-техническая документация (технические условия, инструкции по изготовлению и контролю препаратов, наставления по их применению). Впервые на основе разработанных препаратов предложено 2 новых системы профилактики и лечения острых послеродовых эндометритов крупного рогатого скота.

Научная новизна подтверждена патентами РФ на изобретение: № 2538804 Способ профилактики послеродового эндометрита у коров; № 2613141 Средство для лечения острого и хронического эндометрита у коров; № 2518732 Способ лечения эндометритов у высокопродуктивных коров; № 2497534 Способ получения бактериального препарата для профилактики послеродового эндометрита у крупного рогатого скота; № 2629273 Способ экспресс-диагностики скрытых воспалительных процессов молочной железы и репродуктивных органов коров.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Проведены научные исследования по уточнению этиологии, клинической картины, патогенеза и диагностики неспецифического острого послеродового эндометрита смешанной этиологии у коров в современных условиях ведения молочного скотоводства. Предложены новые препараты, которые обеспечивают высокую эффективность профилактики и лечения коров с неспецифическим острым послеродовым эндометритом, что может способствовать снижению уровня симптоматического бесплодия крупного

рогатого скота, наносимого экономического ущерба и повышения рентабельности молочного скотоводства. Разработаны мероприятия по профилактике и лечению неспецифического острого послеродового эндометрита у коров. Материалы проведенных исследований были использованы при разработке системы комплексной фармако-профилактики и терапии акушерско-гинекологических патологий у коров, регистрируемых в родовой и послеродовой период. Это позволило разработать и утвердить в установленном порядке РФ следующие разработки: Методические рекомендации «Профилактика и терапия эндометритов у коров».

В Российской Федерации проведена регистрация пробиотического препарата Гипролам (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для ветеринарного применения 02-3-10.16-3345 № ПРВ-1-35.13/02987).

Результаты исследований используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет».

**Методы и методология исследования.** Методологический подход к выполнению диссертационных исследований основан на комплексном системном изучении объектов исследования, математической обработке, анализе и синтезировании полученных результатов.

Объектом исследований служили лабораторные животные (белые мыши, белые крысы, морские свинки, кролики) и крупный рогатый скот (коровы) хозяйств Выселковского, Кореновского, Гулькевичского, Северского, Тимашевского, Брюховецкого, Ейского районов и территориального округа города Краснодара Краснодарского края.

Исследования проводились с использованием химико-фармацевтических, фармако-токсикологических, клинических, акушерско-гинекологических, микробиологических, гематологических, биохимических, иммунологических, патологоанатомических и статистических методов.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Распространение, особенности этиологии, патогенеза и проявления неспецифического острого послеродового эндометрита в условиях современных молочно-товарных комплексов Краснодарского края.

2. Физико-химические свойства разработанных препаратов Гипролам и Флориназол для профилактики и терапии неспецифических острых послеродовых эндометритов у коров.

3. Оценка параметров токсичности препаратов.

4. Фармакологические свойства препаратов и их биологическое влияние на организм коров.

5. Обоснование лечебно-профилактической эффективности применения препаратов при неспецифических острых послеродовых эндометритах у коров.

6. Результаты внедрения препаратов в ветеринарию и экономическая эффективность их применения в сельскохозяйственном производстве.

7. Комплексная система мероприятий по предупреждению и терапии неспецифического острого послеродового эндометрита смешанной этиологии у коров.

**Степень достоверности полученных результатов.** Степень достоверности подтверждается повторяемостью, воспроизводимостью и статистической обработкой экспериментальных данных, полученных в результате опытов, а также результатами лабораторных и производственных исследований. Для экспериментальных работ использовано сертифицированное оборудование, позволяющее получать воспроизводимые результаты. Используются современные методы сбора и обработки исходной информации, в том числе с применением методов математической статистики.

Математическая обработка полученных результатов исследований выполнена с помощью программ Windows 2010, Microsoft Office 2010, степень достоверности «Р» устанавливали по распределению Стьюдента.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационного исследования доложены и одобрены на конференциях и симпозиумах:

- Научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня образования Кубанского государственного аграрного университета «Опыт международного сотрудничества в области экологии, лесного хозяйства, ветеринарной медицины и охотоведения» (Летняя школа, Кубань, 2011).

- Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной ветеринарии», посвященной 65-летию ветеринарной науки Кубани (Краснодар, 2012).

- Международной научно-практической конференции, посвященной 75-летию со дня рождения и 50-летию научно-практической деятельности д.в.н., профессора Г.Ф. Медведева (Горки: БГСХА, 2013 г)

- Региональной научно-практической межвузовской конференции Актуальные задачи ветеринарии, медицины и биотехнологии в современных условиях и способы их решения (ГНУ Самарская НИВС РАСХН, Самара, 2013).

- Международной научно-практической конференции, посвященной 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии (Воронеж, 2015).

- Всероссийской научно-практической конференции «Наилучшие доступные технологии» (пос. Персиановский, 2016).

- XI Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 95-летию Кубанского ГАУ и 80-летию со дня образования Краснодарского края «Научное обеспечение агропромышленного комплекса» (Краснодар, 2017).

- Международной научно-практической конференции «Современное состояние животноводства: проблемы и пути их решения» (Краснодар, 2018).

- XI Всероссийской конференции молодых ученых «Научное обеспечение агропромышленного комплекса», посвященной 95-летию Кубанского ГАУ и 80-летию со дня образования Краснодарского края (Краснодар, 2017).

- 73-й научно-практической конференции преподавателей (Краснодар, 2017).

- Международной научно-практической конференции «Перспективы и актуальные проблемы развития высокопродуктивного молочного и мясного скотоводства» (Витебск, 2017).

- Международной научно-практической конференции «Современное состояние животноводства: проблемы и пути их решения» (Саратов, 2018).

- Юбилейной Международной научно-практической конференции "Научные основы повышения продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных", посвященной 50-летию учреждения (Краснодар, 2019).

- На конкурсе Российской агропромышленной выставки «Золотая осень» (Москва, 2016, 2019 гг.).

**Личное участие автора в получении научных результатов.** Диссертация выполнена автором самостоятельно и является результатом многолетних научных исследований. Автором лично сформулирована проблема, определены цель и задачи исследований, пути их реализации, проведены постановка и выполнение эксперимента, обработка и интерпретация результатов.

В проведении ряда исследований принимали участие И. С. Коба, Н. Ю. Басова, М. С. Дубовикова, М. Б. Решетка, Н. И. Крюков и другие,

которым автор выражает огромную благодарность за оказанную помощь и плодотворное сотрудничество.

Все авторы не имеют возражений при использовании в диссертации совместных данных, на что дано их письменное разрешение.

**Ценность научных работ соискателя.** На основании материалов исследований разработано 2 этиотропных препарата для профилактики и лечения острых послеродовых эндометритов у коров, а также нормативно-техническая документация к ним.

Для специалистов ветеринарной службы, а также реализации образовательных программ по профильным специальностям в коллективном соавторстве разработаны и изданы: 2 монографии и 1 методические рекомендации

**Публикации.** Результаты диссертационных исследований опубликованы в 36 научных работах, из них 11 в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций (рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ) и 1 статья, входящая в международную библиографическую и реферативную базу данных «Scopus», 18 статей в базе данных РИНЦ, 6 публикаций в сборниках статей по материалам конференций.

**Соответствие содержания диссертации специальности.** Вопросы, освещенные в диссертационной работе «Этиология и патогенез неспецифического послеродового эндометрита и разработка системы его профилактики и терапии у коров» соответствуют специальностям 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией и 06.02.06 - ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных.

**Объем и структура диссертации.** Объем диссертации составляет 329 страницы компьютерной верстки и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические предложения и приложение.

Библиографический список включает 530 источников, в том числе 100 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 57 таблицами, 31 рисунками из них 16 фотографических снимков.



## 2.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 2.1 Распространение острого послеродового эндометрита в стадах молочных коров и нанесенный им экономический ущерб

Современный этап развития молочного скотоводства характеризуется целым комплексом проблем, среди которых сокращение срока хозяйственного использования коров является одной из важнейших. В настоящее время продолжительность хозяйственного использования коров в отдельных сельхозпредприятиях не превышает двух лактаций. При этом средний срок хозяйственного использования коров составляет 3-4 лактации, хотя несколько десятилетий назад коровы могли сохранять высокие надои и воспроизводительную способность до 12-14 летнего возраста (В.Т. Головань, 2012). Известно, что наивысшая молочная продуктивность проявляется на 3-7 лактации. В отдельных случаях коровы проявляют продуктивность 70-73 % молока – за 1-ую лактацию, 78–81 % – за 2-ую лактацию, 88–90 % за 3-ю лактацию, 90–93 – за 4-ую лактацию, 95–98 % – за 5-ую лактацию по отношению к удою за наивысшую лактацию (И. Ф. Горлов, А. Т. Варакин, Д. В. Николаев, Е. С. Горбатых, 2004; Н. Н. Климов, С. И. Коршун, Т. М. Комендант, 2013). По расчетам российских ученых от каждой коровы, не принесшей в течение года теленка, недополучают 30 % годового удою молока и 280-300 кг мяса (Н. Куликова, 2014). За последние десятилетия молочная продуктивность коров увеличилась с 4-5 тыс. до 8-11 тыс. кг, а их оплодотворяемость от первого осеменения, клинически диагностируемая через 50-60 сут, снизилась с 60-65 до 32-35 % (М. А. Crowe, Е. J. Williams, 2012). Установлено, что повышение молочной продуктивности на 1500 кг снижает темпы оплодотворяемости на 15–20 %.

Высокий уровень воспроизводства стада крупного рогатого скота обеспечивается нормальным функционированием всех органов и систем организма. Снижение воспроизводительной способности и продуктивности коров, рождение нежизнеспособного приплода, его высокая заболеваемость и

отход обуславливаются различными негативными факторами внешней среды, включающими нарушения в кормлении, содержании, эксплуатации животных и др. (В. В. Горчаков, З. Я. Косорлукова, Р. Е. Ким, 2003).

Снижению темпов репродукции в животноводстве способствует широкое распространение симптоматического бесплодия коров, одной из основных причин которого являются гинекологические заболевания: метриты и патологии яичников (гипофункции, фолликулярные кисты, персистентное желтое тело) (И. Н. Зюбин, 1998; Е. Ф. Ильинский, 2004; А. Г. Нежданов и др. 2005; В. Я. Никитин, 2003, . Е. В. Громыко, М. В. Назаров, 2011; P. J. H. Ball, A. R. Peters 2004, С. В. Федотов, 2008, L. Des Côteaux, J. Colloton, G. Gnemmi, 2010; M. R. Amos, G. D. Healey, R. J. Goldstone, 2014; R. Armengol, L. Fraile, 2015).

Воспроизводительная функция у коров остро реагирует на изменения и нарушения в режимах кормления и содержания животных. В некоторых зарубежных источниках авторы оперируют таким понятием, как «метритный комплекс» (Г. Ф. Медведев, Н. И. Гавриченко 2012; M. Sheldon, J. Cronin, L. Goetze, 2009). Оно несколько шире и включает в себя помимо перечисленных выше заболеваний также задержание последа (патология третьего периода родов) и хронические эндометриты (гинекологическая патология). Заболевания, входящие в состав метритного комплекса, имеют общие этиологию и факторы риска. Также они могут перетекать из одного в другое в процессе саногенеза и имеют сходные принципы лечения (M. Sheldon, J. Cronin, L. Goetze, 2009).

Самой распространенной патологией послеродового периода является эндометрит. Он регистрируется у 23 – 38 % отелившихся коров, занимая ведущее место в структуре послеродовых осложнений во всем мире. Заболеванию подвержены в большей степени животные с высоким уровнем молочной продуктивности. На терапию эндометрита затрачивается до 75% рабочего времени ветеринарных врачей (В. А. Титова с соавт., 2006; Э. Н. Грига, 2007; А. Г. Постовой 2007).

Ш. Р. Мирзахметов (2006) в хозяйствах республики Таджикистан выявил 11,1–17,9 % коров с острым гнойно-катаральным эндометритом, 12,5–45,2 % – с хроническим гнойно-катаральным эндометритом и 41,1–76,4 % животных со скрытым эндометритом. П. Асоев (2009) приводит данные, что в хозяйствах республики Таджикистан послеродовые эндометриты являются самой распространенной проблемой и регистрируются у 45–60 % коров, причем у 28,5 % регистрируется гнойно-катаральный эндометрит.

И.Т. Джакупов, Г. Т. Есжанова, А. Т. Кузурбаева (2015) установили, что у коров молочного направления симментальской породы, ввезенных в Северный Казахстан, послеродовый период в 85,2 % случаев проходил с осложнениями в виде сложных родов, при этом регистрировали задержание последа у 19,5%, субинволюцию матки – у 17,2 %, эндометриты – у 23,5 % коров.

По данным L. Voitor; M. Muntean; D. Moise (1984), T. Barbu (1984) частота послеродовых эндометритов в хозяйствах Румынии составляет 22–90 %.

Miller G.Y.; Dorn C.R. (1990) установили, что в США эндометрит выявлен у 10% коров, так в штате Огайо (США) (при обследовании 12 молочных ферм) эндометрит регистрируется у 32% отелившихся животных, в штате Калифорния его диагностировали у 1,96–13,2 % коров. В Канаде послеродовым эндометритом переболевает 15–20 % коров (S. J. Le Blans, 2008). По данным J. Dubuc (2010, 2011), в Канаде и США эндометрит и метрит регистрируется у 20 % молочных коров.

В Аргентине заболеваемость коров хроническим эндометритом составляет 15 % и субклиническим – 38 %. При этом коровы с острым послеродовым эндометритом подвергаются выбраковке в 1,6 раза чаще, чем без признаков заболевания (L. V. Madoz et al., 2010).

В Израиле заболеваемость коров эндометритом в 2004–2008 гг составляла 38–46 % (T. Goshen, N. Y. Shpigel, 2006; N. Zeron et al., 2010). В Англии эндометрит у коров регистрируется у 5–10 % (A. P. McNaughton, R.

D. Murray, 2009), Германии – у 47-48 % (A. Linke et al., 2007; S. Pleticha et al., 2009), Италии – у 40 % (G. Donofrio et al., 2007; A. N. Miller et al., 2007) коров.

В Японии распространение послеродового эндометрита у коров составляет 25,9 % (G. Gautam et al, 2009; T. Nakao et al., 2010). С.-J. Liu et al. (2013) в период с марта по август 2012 года регистрировали клинический эндометрит у 17,4 % молочных коров в Северо-Восточном Китае.

По данным П. В. Лемешевского (2011) в хозяйствах Минской области острые послеродовые эндометриты регистрируются в среднем у 27-35% отелившихся животных, в отдельных хозяйствах до 80% коров. Согласно исследованиям Р. Г. Кузьмича (2000), (2012) в хозяйствах республики Беларусь с высокими технологиями ведения животноводства заболеваемость коров послеродовым эндометритом достигает 80 и более процентов, причем у некоторого количества коров гнойно-катаральный экссудат выделяется и в последние недели беременности. Н. В. Вельбивец, И. Н. Плахотнюк (2013) в хозяйствах Украины установили, что острым послеродовым метритом болеют от 10,2 до 72,1 % животных. В распространении воспаления матки наблюдается сезонность. Зимой после отёла болеет 21,4 % коров, весной – 37,8 %, а летом и осенью заболеваемость животных значительно снижается и составляет 6,1 и 5,4 % соответственно.

По данным ряда авторов распространение гинекологических заболеваний у коров в различных регионах России по отношению к другим патологиям составляет от 20 % до 40 % от общего количества поголовья (А. Г. Шипицин, 1981; В. И. Родионов с соавт., 1985; А. П. Буланкин, 1996; М. В. Назаров, 1997; А. Г. Нежданов и др., 2005; А. Н. Турченко, 2001; И. С. Коба, 2009; М. В. Ряпосова и др., 2010, 2011; В. И. Околелов, 1992; Б. Г. Панков с соавт., 2001, 2009; Г. А. Черемисинов, Ю. Г. Ткаченко, 2000; Barlund et al., 2008 и др.). Из числа больных гинекологическими заболеваниями животных послеродовые эндометриты могут встречаться у 50 % и более

больных коров. Субинволюция матки регистрируется в 52-58 % случаев (Л. Н. Кротов, 2011).

По наблюдениям А. Н. Турченко (2011), заболеваемость отелившихся коров острым послеродовым эндометритом в хозяйствах различных зон Краснодарского края варьирует в пределах 23-57 %, достигая в отдельных стадах более высокого уровня. В своей работе И. А. Родин, (2002) отмечает, что заболеваемость коров эндометритами составляет 15-52 %. Б. В. Гаврилов (2005) пришел к выводу, что одним из факторов, обуславливающих нарушение воспроизводительной функции у коров, является патология послеродового периода в форме послеродового острого гнойно-катарального эндометрита (52-69 %). А. Н. Шевченко (2006) выяснил, что острый послеродовый эндометрит является одним из наиболее распространенных заболеваний коров в хозяйствах центральной зоны Краснодарского края. Он регистрируется в среднем у 37,3 % отелившихся коров с тенденцией роста удельного веса данного заболевания до 50,0-60,0 % и более при переходе молочного скотоводства на индустриальную основу с круглогодичным стойловым содержанием скота. В хозяйствах Краснодарского края по данным ветеринарной отчетности в 2005 году заболеваемость коров острым послеродовым эндометритом достигла 39,9 % от числа растелившихся коров, из них 12,9 % с задержанием последа (Н. И. Крюков, 2006). С. С. Дегтярева (2008) по результатам своих исследований пришла к выводу, что заболеваемость коров острым послеродовым эндометритом в хозяйствах Краснодарского края, в среднем, составляет 49,6 % от числа отелившихся животных, из них 14,2 % – больны эндометритом бактериально-микозной этиологии. Отмечается тенденция увеличения эндометритов бактериально-микозной этиологии с 10,1 % в 2003 г. до 17,1% в 2007 г., то есть за 4 года данная патология увеличилась в 1,7 раза. И. С. Коба в 2009 г. сделал вывод, что острый послеродовый эндометрит является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний у коров и в среднем регистрируется у 50,5 % коров после отела. Е. В. Громыко (2010) по

результатам своих исследований заключил, что у высокопродуктивных коров в хозяйствах Краснодарского края при традиционно сложившейся технологии содержания и силосно-концентратном типе кормления, в числе факторов, обуславливающих нарушение воспроизводительной функции, патология послеродового периода в форме эндометритов составляет 59-73%. В.В. Сиренко (2013) отметил, что у высокопродуктивных коров при традиционно сложившейся технологии содержания и силосно-концентратном типе кормления, в числе факторов обуславливающих нарушение воспроизводительной функции, значительный удельный вес имеют патология послеродового периода в форме субинволюции половой сферы, эндометритов (59-73%), а также дисфункции яичников (10-28%). По данным М.В. Назарова, И.В. Коваль и др. (2012) наибольшее количество больных коров выявляется старше восьми лет в зимне-весенний период – 59,8%, наименьшее - в октябре месяце – 23,9%. По данным И. С. Коба, М. Б. Решетка, М. С. Дубовиковой (2016) заболеваемость на молочно-товарных комплексах Краснодарского края острым эндометритом составляет 42,6%, хроническим — 24,8%. При привязном содержании скота заболеваемость острым эндометритом ниже на 22,3%, а хроническим — на 14,2%.

С.Н. Слипченко в 1994 г. диагностировал острый послеродовый гнойно-катаральный эндометрит у 41,6 % отелившихся животных Ставропольского края, который вызывал у 28,6 % из них симптоматическое бесплодие. А. В. Авдеенко, В. С. Авдеенко, А. В. Молчанов (2014) установили, что у продуктивных коров симментальской и черно-пестрой пород в Саратовской области из всех заболеваний чаще встречаются патологии в послеродовом периоде ( $62,1 \pm 2,75$  %). Среди заболеваний в послеродовом периоде в среднем по изученным хозяйствам преобладают субинволюция матки ( $55,3 \pm 4,3$  %) и эндометрит ( $54,6 \pm 2,5$  %). В период родов наибольший удельный вес занимают дискоординация стадии выведения плода ( $3,17 \pm 0,27$  %) и задержание последа ( $9,6 \pm 0,11$  %) В. Г. Гавриш (1997)

выделял субклинический эндометрит в условиях хозяйств Среднего Поволжья у 31,6-74,1% бесплодных животных. Наибольшее количество больных коров – 58,4% выявлялось через 31–90 дней после отела, а наименьшее спустя 180 дней. Согласно исследованиям Б. К. Акназарова, М. М. Джангазиева, О. С. Ибрагимова (2009) в период стадии половой охоты и оплодотворения у 42,8 % больных маститами коров обнаруживаются скрытые и хронические эндометриты. По данным И. Н. Зюбина (1998) на молочных фермах и комплексах сельхозпредприятий Восточной Сибири акушерско-гинекологическая патология, обуславливающая бесплодие коров и телок, достигает 50 %, при этом широкое распространение имеют острые послеродовые катаральные и гнойно-катаральные эндометриты у коров, составляющие 61,7%. Наибольшая степень заболеваемости коров наблюдается в осенне-зимний и весенний периоды. Согласно исследованиям А. И. Варганова (1998) заболевание регистрируется в течение года у 35-65 % коров. Исследования О. В. Маркелова (2003) показали, что в хозяйствах Ульяновской области имеет место широкое распространение акушерско-гинекологических заболеваний коров, из которых на послеродовой эндометрит приходится 40,1 %. По данным Ю. В. Васильковой (2003) по причине гинекологических заболеваний ежегодно в Смоленской области выбраковывается более 16 % коров. Послеродовые эндометриты зарегистрированы у 19-60 % новотельных коров; скрытая форма эндометрита встречается у 14-16 % бесплодных животных. Э. Н. Грига (2003) отметил, что послеродовой эндометрит встречается на протяжении всего периода эксплуатации животных, и в процессе увеличения возраста коров увеличивается и число заболевших до 16,3 %. А. Г. Нежданов, А. Г. Шахов (2005) сообщают, что в общей структуре заболеваний коров патология репродуктивных органов составляет 21,2 %. из них эндометриты занимают 44 %. С. М. Афанасенко (2004) установила, что у высокопродуктивных коров черно-пестрой породы в хозяйствах Омского района Омской области при нарушении технологии кормления и содержания в патологии

послеродового периода послеродовый гнойно-катаральный эндометрит занимает 36,4 %. А. Г. Еремеева (2007) выявляла в хозяйствах Омской области субклинический эндометрит у 19,6 % предназначенных для осеменения коров. Животные, больные субклиническим эндометритом, имели патологию родов и послеродового периода – задержание последа (21,7 %) и острый послеродовой эндометрит (66,6 %). О. С. Епачинцева, Б.В. Гуринов, А.А. Колупаев (2013) сделали вывод, что в хозяйствах Омской области эндометриты — самая распространенная патология послеродового периода, которая регистрируется у 11,8 % новотельных коров. По данным авторов ниже заболеваемость эндометритом у коров в районах северной лесостепной (7,2 %) и северной (8%) зон, а выше — в степной (13,08 %) и южной лесостепной (15,43 %) зонах. О. С. Епачинцева (2014) в результате проведенных исследований установила, что у бесплодных коров преобладают дисфункции яичников (37 - 90,9 %), эндометриты (3,3 - 48,1 %) и дисфункции матки (4,5 - 44,1 %), при этом нередко регистрируют сочетанную патологию.

С. Ф. Чучалин (2004) регистрировал у коров – первотелок гнойно-катаральный эндометрит в 28,7-37,7 % случаев, что в 1,4 раза чаще, чем у коров более старшего возраста. Так же он отмечал, что заболеваемость коров-первотелок послеродовым эндометритом варьирует от 24,4 до 38,0 % в зависимости от сезона года.

С. Р. Юсупов (2006) установил, что наиболее часто акушерско-гинекологические заболевания родового и послеродового периода у коров наблюдаются зимне-весенний период.

К. В. Леонов (2006) пришел к выводу, что возникновение острых послеродовых эндометритов у коров на крупных фермах Ростовской и Волгоградской областей носит сезонный характер, при этом заболеваемость животных колеблется от 5,1 до 39 %. Пик заболеваемости приходится на конец зимне-стойлового периода (в среднем 37,8 %), наименьший процент регистрации патологий – конец летне-пастбищного периода (5,5 %). По



данным М. В. Ряпосовой (2011) при привязной технологии содержания после родов переболевают эндометритами 34,1 % коров, при беспривязной – 21,2 %, хронический эндометрит регистрируется у 30,4 % и 17,9 %, подъем заболеваемости острым эндометритом регистрируется в феврале и в августе, спад послеродовых эндометритов – в декабре.

С. С. Татаринова (2007) заметила значительное распространение акушерско-гинекологических болезней крупного рогатого скота в республике Саха (Якутия). Так в среднем (1995-2005 гг) ежегодно заболеваемость коров составляет 24,2 %, из них 65 % приходится на эндометриты.

С. Н. Ляшенко (2010) установил, что частота послеродовой патологии у высокопродуктивных молочных коров составляет  $62,1 \pm 2,75\%$ , что выражает высокую степень распространенности заболеваний животных в послеродовой период. Среди всей гаммы заболеваний послеродовый гнойно-катаральный эндометрит составляет  $37,61 \pm 1,79\%$ .

Е. И. Нижельская (2010) отмечала заболеваемость послеродовым эндометритом у 44,4 % коров, от числа отелившихся в хозяйствах Ростовской области, протекавшего по типу гнойно-катарального воспаления. В своих исследованиях Л. Г. Войтенко (2012) регистрировала эндометрит в хозяйствах Ростовской области в среднем у 49,9 % от числа отелившихся коров, при этом эндометрит имеет сезонный характер. Так в зимне-весенний период болеет до 57 % коров, а в летне-осенний до 44 %.

Л. В. Бледных (2011) отмечает, что в с/х предприятиях Кировской области стабильно высокой остается заболеваемость коров задержанием последа и послеродовым эндометритом – 10,8 и 14,3 % соответственно. В отдельных хозяйствах патология третьей стадии родов достигает 39,8 %, а заболеваемость коров послеродовым острым эндометритом – 49,4 %.

В. И. Михалев, Д. А. Ерин и др. (2011) регистрировали острый послеродовый гнойно-катаральный эндометрит у 30,2-48,2 % отелившихся коров в хозяйствах центрального Федерального округа РФ. Пик заболеваемости хроническим эндометритом приходится на октябрь-декабрь.

С. В. Чупрын с соав. (2011) установили, что заболеваемость коров острым послеродовым эндометритом составляет 23,2-51,6 % (в среднем 41,0 %) от числа отелившихся. Т. Е. Григорьева, С. Г. Кондручина и др. (2012) в обследованных хозяйствах Чувашии функциональные расстройства и воспалительные заболевания матки регистрировали у 44,3 % отелившихся коров.

Е. А. Ерин, В. И. Зимников (2012) при изучении степени заболеваемости коров острым послеродовым эндометритом установили, что он регистрируется в хозяйствах Воронежской области у 37,6 % отелившихся коров, в Белгородской – у 39,0 % и Орловской области – у 34,4 % животных. Исследования Б. В. Пьянова (2013) показали, что самый высокий уровень заболеваемости коров гнойно-катаральным эндометритом отмечается в весенние месяцы – март, апрель (60-65 %) и в осенние – октябрь, ноябрь (62-64 % соответственно), а самый низкий уровень заболеваемости отмечен в июне – 33 %.

В. И. Михалев, А. Г. Нежданов и др. (2014) установили, что послеродовой эндометрит у коров в хозяйствах Белгородской, Воронежской, Липецкой и Орловской областей регистрируется соответственно у 39,5 % отелившихся коров, в том числе проявляется в фибринозной и некротической формах в среднем у 8,3 % животных.

По данным Е. Ю. Смертиной наиболее распространенным проявлением послеродовой инфекции в хозяйствах Новосибирской области и Алтайского края является послеродовый эндометрит, частота которого в общей популяции родивших составляет 33-48 %, а среди больных с послеродовыми функциональными осложнениями - более 40 %.

И. Г. Конопельцев, С. В. Николаев, А. Л. Мухамадьярова (2015) выявили, что в условиях привязного содержания коров в Кировской области в одинаковой степени до 50 % отелившихся коров переболевают послеродовым эндометритом и субинволюцией матки. По данным В. Я. Никитина, Н. Н. Белугина и др. (2015) в Ленинградской области по

разным причинам выбыло 32,8 % коров, основной из которых явилась акушерско-гинекологическая патология, приводящая к симптоматическому бесплодию, в ООО «Шереметьево» Московской области выбыло по разным причинам 76 % коров, ведущее место среди которых занимает патология репродуктивных органов, молочной железы и конечностей. Авторы отмечают, что во всех хозяйствах установлено нарушение воспроизводительной способности коров в результате симптоматического бесплодия (28,9 %), вызванного патологией репродуктивных органов: послеродовой эндометрит, гипофункция яичников, киста яичников, персистентное желтое тело.

По результатам акушерско-гинекологической диспансеризации коров в хозяйствах Иркутской области за 2009–2013 гг., представленных службой ветеринарии Иркутской области, были диагностированы патологии репродуктивной системы различной природы. Превалирующей гинекологической патологией было задержание последа, которая составляет 40,3 % от отелившихся коров, эндометриты – 24,1 %, субинволюция матки – 20,0 % и болезни яичников 15,6 % (Т. А. Балтухаева, О. В. Распутина, И. В. Мельцов 2015 г). А. Р. Хасанов, М. А. Багманов (2013) сделали вывод, что наиболее частым заболеванием, приводящим к бесплодию коров, является послеродовой эндометрит, который встречается у 39,7-50,8 % коров на фермах республики Татарстан. И. В. Бритвина, А. А. Морозова (2015) установили, что в хозяйствах Вологодской области со средней (а по современным меркам, с низкой) продуктивностью за лактацию – 5–6 тыс. кг молока на корову – имеются достаточно большие проблемы с состоянием репродуктивных органов. При этом основными патологиями половой системы являются персистентные желтые тела, гипофункции яичников, фолликулярные кисты, кистозные желтые тела, скрытые эндометриты.

Согласно сведениям А. Н. Турченко (2001), П. Б. Должанова, (2004), А. А. Жерносенко, (2005), А. М. Петрова, Ш. Р. Мирзахметова, (2006), за истекшие 10 лет в сельхозпредприятиях Российской Федерации выход телят

на 100 коров снизился с 83-85 до 69-70 голов. Подобная ситуация препятствует восстановлению маточного стада, наращиванию генетического потенциала молочной продуктивности. Осложнения течения послеродового периода острым послеродовым эндометритом обуславливают у коров задержку восстановления воспроизводительной способности на 47 дней, снижают индекс оплодотворения на 1,2 единицы. У переболевших животных вследствие нарушения воспроизводительной функции на 75-134 дня удлиняется срок от отела до оплодотворения. Значительный экономический ущерб отрасли наносит симптоматическое бесплодие коров за счет недополучения приплода и животноводческой продукции. Согласно ветеринарной отчетности, ежегодно до 15-21 % коров остаются бесплодными, в 29-60 % случаев вследствие послеродового эндометрита (В. Я. Нежданов, 1987, А. И. Варганов, 1989, И. С. Коба, 2003, А. Н. Турченко, 2009, К. В. Племяшов, 2010; R.N. Sachuk, O.V. Kulinich, O.A. Katsaraba, 2017).

Послеродовый эндометрит резко ухудшает воспроизводительную функцию коров: оплодотворяемость снижается на 20%, индекс оплодотворения повышается на 0,47, продолжительность периода бесплодия увеличивается на 32,8 дня. Эндометрит после нормальных родов у 84 % коров проявляется в конце 1 и в течение 2 недель и имеет преимущественно (в 97,9 % случаев) гнойно-катаральный или гнойный характер. Коровы-первотелки заболевают чаще (34,6 %), чем более взрослые животные (24,8-31,2 %). Часть коров (16,3 %) резистентна и часть (27,2 %) – предрасположена к заболеванию эндометритом после нормальных родов.

Исследованиями С. Г. Постового (2010) установлено, что у коров, переболевших субинволюцией матки и эндометритом, отмечено снижение их оплодотворяемости на 24,3 %, увеличение коэффициента оплодотворения в 2,2 раза, продолжительности бесплодия у каждого животного в 2 раза и количества бесплодных животных увеличивается с 10,8 % до 35,1 % или в 3,25 раза.

Н. П. Усмонова (2011), С. В. Шабунин, А. Г. Нежданов (2009), Б. Г. Панков (2003) сообщают, что эндометриты значительно снижают воспроизводительные функции коров, уменьшают выход телят, во многом способствуют возникновению маститов и влияют на экономические показатели молочных ферм. Кроме того, молоко от коров, переболевших послеродовым эндометритом, теряет свои биологические качества.

В. Е. Высокогорский, Т. Д. Воронова, Н. А. Погорелова (2014) установили, что в плазме крови и молоке коров, больных послеродовым эндометритом, возрастает содержание как ранних маркёров окислительной деструкции белков – нейтральных альдегиддинитрофенилгидразонов, так и поздних – нейтральных кетондинитрофенилгидразонов. Наиболее выражено повышение уровня карбонилирования белков молока при 530 нм (в 3,44 раза). Окислительная модификация белков признана одним из наиболее ранних показателей поражения различных тканей организма при свободнорадикальной патологии (Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова, 2001; Л. Е. Муравлева, 2010) Результатом окислительной деструкции белков является нарушение нативной структуры белков, приводящей к частичной или полной утрате белком его биологических свойств. Исследования Л. И. Татариновой, А. В. Макарова, И. М. Саражаковой (2009) показали, что в молоке коров, больных хроническими формами эндометрита, происходит увеличение числа мелких жировых шариков (до 3 мкм) за счет уменьшения средних (3–6 мкм) и крупных (более 6 мкм), что вызывает снижение выхода сливочного масла.

И. С. Коба (2009) пришел к заключению, что заболевание в послеродовом периоде острым гнойно-катаральным эндометритом бактериальной этиологии приводит к задержке восстановления воспроизводительной функции на 47 дней, по сравнению с не болевшими коровами, увеличивая индекс оплодотворения на 1,2 раза. У животных, больных эндометритом бактериально-микозной этиологии количество дней от отела до оплодотворения составляет в среднем 156 дней, что на 87 дней выше, чем у

не заболевших животных и на 39,8 дней больше, чем у больных эндометритом бактериальной этиологии, индекс оплодотворения повышается соответственно на 1,7 и 0,5 раза. По данным К. А. Лободина (2010), переболевание коров в послеродовом периоде сопровождается в последующем снижением оплодотворяемости при первом осеменении с 64,4-68,1 % до 40,5-42,7 %, возрастанием индекса оплодотворения до 2,16 – 2,21, периода от отела до оплодотворения – до 128-136 дней, межотельного периода – до 413-421 дня, а продолжительность бесплодия увеличивается на 51-54 дня. По итогам вет отчетности за 2007 год (Л. Н. Кротов, 2011) при общем маточном поголовье в Ленинградской области 68,762 гол., задержание последа регистрировалось у 29,7 % коров, подвергнуто лечению 72,7 %, из них оплодотворилось 46,2 % коров. В 2008–2009 годах при незначительном изменении количества общего поголовья задержание последа отмечалось в 29,5 % и 29,9 % соответственно, подвергнуто лечению 75,8-76,3 % коров, оплодотворилось 41,8-45,4 % животных.

С. С. Вачевский, Г. В. Осипчук, Р. А. Караман (2017) при расчете экономической эффективности разработанных средств терапии приводят данные, что каждый день бесплодия наносит ущерб эквивалентный стоимости 0,5 суточного удоя коровы и 0,005 стоимости теленка или 0,5 суточного удоя + 0,5 литра молока.

В. Ф. Шаталов (1975) пришел к выводу, что из-за нарушения процессов воспроизводства крупного рогатого скота хозяйства Ростовской области ежегодно недополучают до 165 тысяч телят. В целом по области недобор молока из-за бесплодия и яловости достигает 155 тысяч тонн на сумму 30 млн. рублей. По данным П. Т. Лебедева и др. (1981) в различных зонах нашей страны, в том числе и в Нечерноземной зоне России, выход телят на сотню коров не превышает 70 %. Ю. С. Баландин, Н. С. Сачков, С. И. Грядов (1982) пришли к заключению, что каждая яловая корова приносит хозяйству экономический ущерб в размере 600-650 рублей.

По официальным статистическим данным, в Краснодарском крае яловость коров составляет в среднем 15-21 %, а в отдельных хозяйствах ее уровень достигает 29-39 % (1985-1990 гг.). Это наносит значительный экономический ущерб отрасли за счет недополучения большого количества приплода, продукции животноводства, некупающихся расходов на кормление, содержание, безрезультатное осеменение и лечение коров с нарушенной воспроизводительной способностью. Если учесть, что каждый день бесплодия одной коровы ведет к недополучению 0,003 теленка (себестоимость новорожденного теленка равна 3,61 ц. молока) и 3-5 кг молока, то общий убыток по ценам начала 1997 года составил 12,5 тыс. рублей. Следовательно, ущерб, наносимый каждой яловой коровой в год, равняется 2,4-2,7 млн. рублей (А. Н. Турченко, 1999). А. А. Лимаренко (2005) отмечает, что в Краснодарском крае из-за стойкого бесплодия приходится выбраковывать ежегодно по 13-15 тыс. коров дойного стада. И убытки хозяйств на одну яловую корову составляют от 12 до 16 тысяч рублей. По данным М. Car, L. Sustie (1980) молочная продуктивность коров за 305 дней лактации при эндометритах уменьшилась на 357 кг. В штате Мичиган (США) на фоне эндометрита было недополучено от 62 до 166 кг молока от каждой больной коровы (R. Van Saun; P. C. Bartlett, D. Morrow, 1987).

К. Bretzlaff (1987) эндометриты связывает со значительными экономическими потерями в молочном скотоводстве, так как при этом увеличивается продолжительность сервис-периода и межотельного периода у коров. Увеличение сервис-периода с 80 до 110 дней приносит ущерб в 2-2,5 доллара в день на корову. Ф. Н. Насибов, А. Г. Хмылов, Е. А. Тяпугин и др. (2008) за период своих исследований (2000-2005 гг.) гипофункцию яичников констатировали более чем у 1/3; эндометриты у 2/3; кисты яичников у 1/4 общей численности поголовья. По этой причине в некоторые годы уровень выбраковки коров достигал 35 % в год.

На сдерживание роста поголовья скота из-за бесплодия (в т. ч. симптоматического) коров и экономические убытки указывают в своих

работах Н. И. Гавриченко, 2007; А.Н. Турчено, 2010; И.С.Коба, 2009; Л.В. Ческидова, 2017; В.С. Авдеенко, 2015; А.Г. Нежданов, 2015, Г. Ф. Медведев, 2012, 2014 и др.

Таким образом, послеродовой эндометрит широко распространен в хозяйствах края, страны и мира и наносит значительный экономический ущерб, выраженный в недополучении телят, молока и затратах на лечение и безрезультатное осеменение животных. Поэтому необходима разработка средств и методов профилактики данного заболевания и вызываемого им симптоматического бесплодия у переболевших животных. Сведения о распространенности и сезонности возникновения послеродовых заболеваний позволяют ветеринарным и зооспециалистам координировать действия по повышению молочной продуктивности и репродукции стада, профилактике и лечению заболеваний половых органов у коров.

## **2.2 Этиология, патогенез и клиническое проявление острого послеродового и хронического эндометрита у коров**

Как известно, послеродовой эндометрит является полиэтиологичным заболеванием. Ряд авторов (В. И. Ильинский, 1972; А. Н. Турченко, 1999; В. Я. Нежданов, 1987; С. С. Дегтярева, 2008; И. С. Коба, 2009, В. Я. Никитин и др., 2011; М. А. Багманов, 2005; Э. Н. Грига, 2000; К. В. Леонов, 2006) отмечают, что причинами возникновения эндометритов являются механические травмы и инфицирование эндометрия микрофлорой, антисанитарное состояние ферм и несоблюдение правил асептики и антисептики во время искусственного осеменения коров, неполноценность рационов, отсутствие моциона и т.п. Исследования А. Г. Нежданова, В. А. Сафонова (2011) свидетельствуют, что к развитию патологических состояний органов системы репродукции у высокопродуктивного молочного скота предрасполагают гемоморфологические и патобиохимические изменения в организме животных, связанные с глубокими эндокринными и



иммунологическими изменениями в период формирования беременности и дисбалансом физиологически обусловленных механизмов адаптации в результате сочетанного воздействия сравнительно большого количества неблагоприятных средовых факторов. Сравнительно большую группу риска развития акушерской патологии составляют животные с нарушенным обменом веществ, вследствие хронических заболеваний печени, почек, сердца, органов дыхания и т.д. У таких животных отмечается дезинтеграция белкового спектра крови, развитие окислительного стресса с накоплением токсических продуктов свободнорадикального окисления и продуктов аутолиза синцитиотрофобласта, изменение иммунологического статуса в сторону активации комплемента и синтеза цитокинов, увеличение агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, нарушение коагуляционных и реологических свойств крови, повреждение эндотелия капилляров, особенно в тканях формирующейся плаценты. В ней развивается застойная гиперемия с проявлением кровоизлияний, дистрофических изменений ворсин хориона и снижением функциональной активности эпителиоцитов. Нарушение маточно-плацентарного кровотока влечет за собой развитие плацентарной недостаточности, дезинтеграции гормонального статуса беременных животных, задержке развития плода, а по завершению беременности – к развитию послеродовых осложнений. На послеродовом этапе в этот процесс включаются инфекционные агенты и их токсины, вызывающие развитие тяжелых форм воспаления матки.

G. S. Lewis (1997, 2003) восстановление циклической активности яичников после родов связывает с состоянием защитных сил матки. Высокая концентрация прогестерона во время лютеиновой фазы подавляет иммунную реакцию матки и делает ее более восприимчивой к бактериальной инфекции.

По данным Г. П. Пигарева, О. Б. Павленко и др. (2011) в основе развития акушерской патологии у коров лежит нарушение функциональной деятельности фетоплацентарной системы, которое формируется у животных с первых дней беременности. Этому патологическому состоянию

сопутствуют нарушения метаболизма в организме животных, связанные с общей несбалансированностью рациона по основным питательным веществам, с недостатком в их организме витаминов, минералов, либо с нарушением усвоения в организме.

А. Г. Нежданов, В.А. Сафонов, И.Ю. Венцова, К.А. Лободин (2016) пришли к выводу, что развитие метра-овариопатий после отела проходит на фоне активации процессов ПОЛ (реакций перекисного окисления липидов) и повышения токсических продуктов перекисного окисления. Их избыточное накопление приводит к мобилизации ферментных антиоксидантов, повышенному расходу и снижению плазменной концентрации естественных антиоксидантов – витаминов Е и С, каротина. От активности антиоксидантной системы и баланса между прооксидантами и антиоксидантами во многом зависит поддержание в организме гормонального гомеостаза и нормальное функционирование репродуктивной системы животных.

А.Н. Турченко (1986) пришел к заключению, что послеродовые эндометриты чаще всего возникают при стойловом содержании и кормлении животных по несбалансированным рационам. Среди крупного рогатого скота регистрируется преимущественно у молочных коров, а у коров мясного направления, особенно калмыцкой породы, эта болезнь проявляется спорадическими случаями. Отрицательное влияние оказывает не только недокорм, но и перекорм животных. Избыток белка в рационе за счет увеличения нормы концентрированных кормов приводит к кетозу и остеодистрофии. Неполноценное кормление животных в сочетании с адинамией вызывает глубокие нарушения белкового и минерального обменов, снижая общую резистентность организма. В результате возникает ослабление мышц брюшного пресса, сократительной способности матки, снижаются защитные функции эндометрия, гормональной обеспеченности и возникают послеродовые эндометриты. По данным К.В. Леонова (2006) расход семядоз в расчете на показатель уровня сохранности ремонтного

молодняка и на деловой выход телят зависит от степени обеспеченности телок и коров энергией и биологически активными веществами – каротином, фосфором, витаминами Д, Е и К, йодом, кобальтом, цинком, контаминации крупного рогатого скота различными вирусами и бактериями. На крупных фермах используемые корма являются зимой в 16,4% случаев неклассными, в 72,7 % имеют третий, в 7,3%- второй и в 3,7%- первый класс. В частных подсобных хозяйствах 50% кормов первого и второго класса. Стесненное размещение коров в условиях крупных механизированных ферм, недостаток инсоляции, отсутствие контакта самок с быками-производителями, использование в зимне-стойловый период кормления, мало характерного для эволюционно сложившихся популяций крупного рогатого скота, существенно усугубляет процесс воспроизведения этого вида животных. В крупных хозяйствах у коров задержание последа в среднем регистрируется в 10,1 %, послеродовой эндометрит отмечается в 18,3 % случаев, в то время как на мелких фермах данные показатели имеют значение 2,7 и 2,6 % соответственно. В больших специализированных хозяйствах в зимне-стойловый период у первотелок регистрируется задержание последа и острый послеродовой эндометрит в 17,8 и 36,4 % случаев соответственно.

Л. Н. Кротов (2010) установил, что избыток жиров и белков в рационе приводит к нарушению обмена веществ, и как следствие нарушению работы органов пищеварения, желез внутренней секреции и репродуктивной функции животных. О. В. Кремнев (2001) пришел к выводу, что у коров, заболевших острым послеродовым эндометритом как до, так и после родов имеются нарушения обмена веществ, характеризующиеся достоверным увеличением общего белка в сыворотке крови соответственно на 5,14 и 4,82 %, уменьшением количества альбуминов на 4,89 и 9,20 %, альфа-глобулинов - на 3,94 и 4,36 % , повышением уровня бета-глобулинов на 7,53 и 8,16 % и на 4,49-7,62 % гамма-глобулинов, уменьшением щелочного резерва крови на 9,7 и 12,4 %, содержание каротина на 13,3 и 25,0 %, кальция на 4,6 и 5,5 %, неорганического фосфора на 7,0 и 10,7 %, а также снижение бактерицидной,

лизоцимной активности сыворотки крови и фагоцитарной активности лейкоцитов. О. Э. Грига, С. Е. Боженков, Э. Н. Грига (2013) выявили значительные нарушения в обеспеченности коров основными составляющими минерального, органического и питательного свойства в рационах кормления на нескольких комплексах Ставропольского края, которые влияют на обменные процессы в организме животных, что способствует возникновению послеродовых осложнений.

Ведущими компонентами в этиопатогенезе неспецифического воспаления эндометрия у коров являются травмирование, ослабление естественной резистентности организма (в сравнении с нормальным течением послеродового периода, показатели неспецифической иммунобиологической реактивности на 24,6-25,7% ниже), деструктивные изменения слизистой оболочки матки и снижение локального иммунитета (Е.В. Громько, 2010). То, что на фоне низкой резистентности организма коров вирулентность микроорганизмов усиливается, подтверждается также исследованиями В. В. Винникова (1999), Г. Ф. Медведев, 2001; И. А. Родина, 2000; Э. Н. Грига, 2005; М. А. Багманова, И. Н. Хайрулина, (1996), А. Н. Турченко, А. А. Лимаренко, (1996, 1998), А. В. Иванова с соавт. (2003), Г. К. Дашукаевой, Н. А. Кашириной, (2000), А. Н. Турченко, (2001), А. Г. Нежданова, А. Г. Шахова, (2005), П. Б. Должановой, (2004), И. С. Коба, (2006), А. В. Воробьева с соавт., (2009).

А. И. Варганов (2000) считает, что возникновению заболевания способствуют следующие факторы: патологические роды, микробная контаминация матки и травмы при родовспоможении и искусственном осеменении, снижение резистентности у животных и повышение устойчивости микробов к действию лекарственных веществ, субинволюция матки, заболевание коров маститом и др.

А. А. Щербаков (2012) при гистологическом исследовании тимуса и селезенки больных эндометритом и здоровых коров установил, что количество клеток мозгового вещества тимуса ниже на 17,1 % и коркового на

8,1 % по сравнению со здоровыми животными. У больных коров значительно увеличивалось количество клеток белой пульпы селезенки на 17,6 % и уменьшалось количество клеток красной пульпы на 7,6 %.

И.С. Коба (2009); А.Н. Турченко (2012) пришли к выводу, что практически в каждом хозяйстве есть не одна, а сразу несколько причин, обуславливающих акушерско-гинекологическую патологию поголовья коров, среди которых основными являются нарушение условий кормления, отсутствие систематического активного моциона, антисанитарное состояние родильных отделений и в целом животноводческих помещений, отсутствие должной дезинфекционной обработки помещений. Также установлено, что у 83 % коров с функциональными расстройствами яичников ранее наблюдался различной тяжести эндометрит. При этом отмечена зависимость тяжести функциональных расстройств яичников от тяжести переболевания эндометритом. Коровы с кистами яичников в 70 % случаев переболели фибринозным эндометритом и в 30 % некротическим. При персистентных желтых телах яичников коровы переболели в 75 % случаев гнойно-катаральным и в 25 % – фибринозным эндометритом. При гипофункции яичников – соответственно – 90 % гнойно-катаральным и 10 % фибринозным эндометритом. По мнению Т. Ю. Абдрахманова (2002) течение послеродового периода у коров зависит от уровня иммунобиологических показателей (общий белок, иммуноглобулины, лизоцимная и бактерицидная активность крови) организма и от концентрации иммунных белков (G, M). У всех отелившихся коров полость матки контаминирована различной микрофлорой, но впоследствии у коров с низким уровнем иммунобиологических показателей организма происходит нарушение процесса освобождения матки от условно-патогенной микрофлоры и развиваются эндометриты, а также маститы. Причем сезон года оказывает существенное влияние на перераспределение белковых фракций сывороток крови коров на фоне снижения общего белка в пределах 4,0-9,5 %. При этом установлена чёткая тенденция снижения  $\alpha$ - и  $\gamma$ -глобулинов на 10,0-10,83 % и

6,6-11,5 %, при некотором увеличении  $\beta$ -глобулиновой фракции на 7,56-19,98 %, в весенний период времени.

Р. Г. Кузьмич и Д. С. Ятусевич (2012) по результатам своих исследования пришли к выводу, что ацидоз рубца является одной из основных причин возникновения акушерско-гинекологических болезней и симптоматического бесплодия. Ю. Н. Масьянов, А. Г. Шахов (2012) выяснили, что у коров, предрасположенных к возникновению эндометрита и при клиническом его проявлении, отмечаются нарушения, связанные как с повышением реактивности, так и угнетением защитных механизмов. Параметрами, позволяющими прогнозировать возникновение послеродового эндометрита, являются лейкоцитоз, повышенное абсолютное число лимфоцитов, Т- и В-клеток, содержание IgM, за 1-2 недели до отела – общей гемолитической активности комплемента, значений ФЧ и ФИ.

Ю.Г. Ткаченко (2012) выяснил, что более 70 % острых послеродовых эндометритов являются следствием острой субинволюции матки и задержания последа. При полном задержании последа, после оперативного вмешательства в 100 % случаев наблюдается острый послеродовый эндометрит. По данным Л. П. Сошенко (2006) возникновение послеродового эндометрита связано с предшествующими заболеваниями и в этиологической структуре это выглядит следующим образом: 6,9 % послеродовых эндометритов возникают после аборт, 4,9 % – патологических родов, 36,9 % – задержания последа, 47 % – субинволюции матки и только у 4,3 % эндометриты развиваются на фоне нормального течения родов.

То, что послеродовой эндометрит у коров вызван воздействием предрасполагающих факторов, таких как задержание последа, мацерация плода или патологические роды в своих исследованиях установили также J. Foldietal. (2006); I. M. Sheldon et al. (2006), S. J. LeBlanc (2008) и A. Charwanya (2008),

Г. М. Топурия, Л. Ю. Топурия (2012) заметили, что при гинекологической диспансеризации в хозяйствах с высоким содержанием

микотоксинов в кормах у 72,6 % выявлена патология органов размножения, из них у 10,96 % наблюдается хронический эндометрит.

Согласно исследованиям Б. К. Акназарова и др. (2009) в послеродовой период эндометриты обнаруживаются у 70% коров, больных маститом, что, по их мнению, свидетельствует о тесной эндокринно-сосудистой взаимосвязи между молочной железой и органами размножения самок.

М.В. Осколкова, Э.В. Кузьмина (2014) при анализе заболеваемости коров скрытым маститом и патологией половых органов установили, что у 21,9 % животных, больных субклиническим маститом, в анамнезе отмечалось задержание последа. Скрытые маститы у коров в 33,3 % случаев сопровождались эндометритами, а в 28,1 % – субинволюцией матки (задержка инволюции матки после родов возникает при отсутствии активного моциона, неполноценности рационов и нередко сопровождается нарушением функций внутренних органов).

По данным Р. Г. Жажгалиева (2011) болезни коров в период беременности, являются одним из важных факторов возникновения острого послеродового эндометрита. В результате переболевания беременных гестозом и фетоплацентарной недостаточностью ( $26,7 \pm 1,05$  %), вследствие залеживания у коров после отела развивается острый послеродовый эндометрит в  $22,1 \pm 1,61$ % случаев, а вследствие преждевременных схваток и потуг, у животных после родов отмечается острый послеродовый эндометрит в  $21,7 \pm 1,11$ % случаев. Отеки у беременных коров в  $17,6 \pm 1,23$  % случаев вызывают после родов острый послеродовый эндометрит. Эндометриты при патологических родах регистрировали у 78 % от общей заболеваемости коров. Автор отметил, что: у коров при слабых схватках и потугах в период родов, а также при задержании последа регистрировался в последующем острый послеродовый эндометрит в 60,0% случаев. При оказании родовспоможения в период отела вследствие неправильной позиции, членорасположения, положения и предлежания у 25,72% коров регистрируется острый послеродовый эндометрит.

С. Р. Юсупов (2006) отметил, что в животноводческих хозяйствах Республики Татарстан в зимне-стойловый период у 21,3 % коров отмечаются нарушения минерального обмена, являющиеся одним из существенных предрасполагающих факторов в развитии акушерско-гинекологических заболеваний родового и послеродового периода. А. Г. Нежданов, В. И. Михалев (2013) отмечают, что в патогенез воспалительных заболеваний матки существенное место занимают нарушения механизмов возбуждения и сокращения гладкомышечных структур миометрия, сопровождаемое угнетением сократительной деятельности матки и накоплением в ее полости гнойно-катарального экссудата, а также токсинов микробного и тканевого происхождения.

Е. J. Williams et al. (2007) доказали взаимосвязь между возникновением эндометритов в послеродовом периоде и дисфункцией яичников.

В.А. Толкачѳв, С.М. Коломийцев и др. (2015) сопоставили несколько видов патологии и установили следующую тенденцию: при задержании последа одновременно диагностировали деформацию копытцевого чехла 8,08 % (80 гол.), раны и флегмоны венчика и мякиша – 4,04 % и 6,06 % (40 гол. и 60 гол. соответственно); маститах – язвы в области пальцев и пододерматиты – 4,04 % (40 гол.); эндометритах – гнилостный распад рога подошвы – 3,03 % (30 гол); вагинитах – ламиниты – 2,02 % (20 гол).

М. А. Белобороденко с соавт. (2011) установил, что возникновению и развитию послеродового эндометрита способствует персистирующая инфекция: у 42 % коров, с признаками мастита и патологии конечностей в период сухостоя, спустя 2...8 сут. после родов появились симптомы эндометрита; при этом в 38 % случаев из шейки матки и из вымени была выявлена аналогичная микрофлора.

Связь между маститами и акушерской патологией у коров установлена также В. И. Слободяник с соавт. (1999), И. А. Родин (2002).

Е.В. Шишкина, Т.П. Брехов, В.И. Шушлебін (2011) пришли к выводу, что развитие патологического процесса в органах репродукции, клинически



регистрируемые после отела, начинается еще в период беременности и сопровождается вовлечением в данный процесс сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной систем организма. Пропорционально тяжести развития патологического процесса выявлены существенные изменения в гемопоэзе. У животных с риском развития эндометрита показатель содержания лейкоцитов оказался ниже здоровых животных на 4,1 %, лимфоцитов на 5,2 % и тромбоцитов на 25,5 %. В биохимической картине крови у животных с осложненным послеродовым периодом в форме послеродового эндометрита выявлено снижение альбуминов на 6,6 -10,3 % и некоторое снижение в крови грубодисперсных белков  $\gamma$ - глобулинов на 14,4 %.

По данным многочисленных исследователей (Т. Е. Григорьева 1988, 2012; А. Н. Турченко, 1999; Э. Н. Грига, 2003; С. С. Дегтярева, 2008; И. С. Коба, 2009; А. В. Воробьева, 2009; Т. П. Брехов, В. В. Филин и др., 2011, R. S. Youngquist, M. D. Shore, 1997; I. Biksietal., 2002; O. I. Azawi, 2010, S. J. LeBlanc, 2014; A. M. Ledgardetal., 2015; B. A. Clemmons, S. T. Reese, F. G. Dantasetal., 2017 и др.) ведущая роль в этиологии послеродового эндометрита у коров принадлежит патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, спектр которых непрерывно расширяется, а их вирулентность и антибактериальная устойчивость усиливаются. Причем воспалительные заболевания часто проявляются в виде смешанных инфекций и нередко принимают септические формы. А. Г. Шипицин (1981) сделал вывод, что основными источниками инфицирования гениталий коров условно-патогенной микрофлорой при родах, в послеродовый период, во время осеменения является бактериально загрязненная среда их обитания. По данным Е.В. Громько (2010) основным этиологическим фактором заболеваемости коров эндометритом является экзо- или эндогенное инфицирование тканей матки условно-патогенной микрофлорой (диплококками, стрептококками, синегнойной и кишечной палочками,

грибами, другими микробами) порознь или чаще – в 75 % случаев в ассоциациях.

По данным Е.И. Нижельской (2010), О.С. Епачинцевой, Е.И. Грибковой (2009) непосредственным этиологическим фактором острого послеродового эндометрита у коров является проникновение в матку условно-патогенной микрофлоры. Общее число микроорганизмов в 1 мл маточного содержимого больных послеродовым эндометритом коров, превышает таковое у животных без выраженных клинических признаков в 1,5 раза. Видовой состав микрофлоры матки представлен некоторыми видами родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Proteus*, *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*. Ж. А. Кудряшова (2011) считает, что этиология эндометритов у коров тесно связана не только с условно-патогенной микрофлорой, но и токсичными продуктами ее жизнедеятельности, вызывающими расстройство иммунных обменных процессов в тканях матки. О. В. Маркелов (2003) при микробиологическом исследовании содержимого матки с признаками острого катарально-гнойного эндометрита коров в 100 % случаев изолировал разнообразную условно-патогенную микрофлору в форме ассоциаций. При этом наиболее патогенными для белых мышей из числа всех выделенных им штаммов были такие микроорганизмы, как *S. aureus* (78,95 %), *S. pneumoniae* (66,67 %), *P. vulgaris* (66,67 %), *C. perfringens* (70,0 %), *P. mirabilis* (50,0%), а также грибы *C. albicans* (87,5%), *A. flavus* (75,5%). По результатам исследований Ш. Р. Мирзахметова (2006) у коров с хроническим гнойно-катаральным эндометритом стафилококки выделяются в 37,5 %, стрептококки – 16,7 % и полиформные бактерии у 31,25 %, со скрытым эндометритом стафилококков выделено 33,3 %, стрептококков – 42,9 %, полиформных бактерий – 23,8 %. В. Г. Гавриш (1997) при бактериологическом и микологическом исследованиях смывов содержимого матки больных эндометритом коров в 76,4 % случаев выделял различную неспецифическую микрофлору, включающую представителей 10 видов условно-патогенных микроорганизмов. Основными из них были:

стафилококки (34,3%), протей (12,4%), грибы рода *Candida* (10,5%), кишечная (9,0%) и синегнойная (6,6%) палочки, стрептококки (6,2%), патогенными свойствами среди которых обладали 37,5% стафилококков, 42,4% протей, 40,9% грибов рода *Candida*, 26,3% кишечной и 42,8% синегнойной палочек, 61,6% стрептококков. По данным С. Н. Слипченко (1994) в условиях Ставропольского края основным неспецифическим возбудителем острого послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров является золотистый стафилококк, который проявляет патогенные свойства в 81,7 % случаев. Стафилококки составляют 50,2 % среди выделенных штаммов микрофлоры. *S. aureus* является неспецифическим возбудителем заболевания послеродовым эндометритом как в монокультуре, так и в ассоциации с другими условно патогенными микроорганизмами и может обнаруживаться в матке у переболевших коров в течение 7 месяцев после их выздоровления. В числе наиболее часто обнаруживаемых микроорганизмов при остром эндометрите у коров следует отметить энтеробактерии (25,0 %), протей (8,6 %), почвенные споровые аэробы (4,8 %), а также синегнойную палочку (4,4 %). В ассоциации с золотистым стафилококком эта микрофлора усиливает свои вирулентные свойства, что говорит о синергическом взаимодействии этих неспецифических возбудителей при заболевании коров острым воспалением матки.

Исследования И. Г. Конопельцева (2004) показали, что воспалительные процессы в матке коров развиваются в результате проникновения в ее полость и воздействия потенциально патогенных и патогенных микроорганизмов: стрептококков (27,5%), стафилококков (23,2%), кишечной палочки (23,2%), споровых анаэробов (13,9%), вульгарного протей (11,1%) и синегнойной палочки (1,1%), в 95,7% представленных в виде смешанных культур. В 8,3% случаев эндометрит имел бактериально-микозную этиологию. По данным М. А. Багманова, Р. Н. Сафиуллова (2007), на 2-3 сут. после патологических родов матка коров была контаминирована различными ассоциациями условно-патогенной микрофлоры. Из 78 выделенных штаммов

бактерий и грибов половину составляли патогенные микроорганизмы. По данным J. Foldi et al. (2006), из содержимого матки коров в послеродовом периоде обычно изолируются *E. coli*, *St. spp*, *Arcanobacterium pyogenes*, *B.licheniformis*, *Prevotella spp.* и *Fusobacterium necrophorum*. С. А. Ruder (2007) при послеродовой патологии у коров обнаруживал *Fusobacterium necrophorum* и *Corynebacterium pyogenes*.

По данным А. Н. Шевченко (2006) основными возбудителями воспаления матки у коров в хозяйствах центральной зоны Краснодарского края являются: стафилококки (29,5 %), стрептококки (18,9 %), диплококки (5,9 %), энтеробактерии (32,9 %), псевдомонады (2,9 %), различные виды грибов (9,9 %), которые в основном встречаются в ассоциациях самых различных (84,0 %) и монокультурах (16,0 %) случаев. О. Э. Грига (2006) к числу факторов, способствующих возникновению острого послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров в хозяйствах Ставропольского края, относит инфицирование тканей матки такой условно-патогенной микрофлорой, как *S. aureus* (12,9 %), *S. piogenes* (12,9 %), *E. coli* (22,1 %), *P. vulgaris* (23,2 %), *S. epidermidis* (9,1 %), *P. aeruginosa* (2,9 %), *E. faecalis* (2,5 %), *B. subtilis* (8,1 %), а также грибы *Candida* (6,8 %), *Aspergillus* (4,5 %), *Mucor* (7,9%). Ш. А. Джамалутдинов, М. Г. Халипаев (2006) выделили в смывах из шейки матки у коров при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите в условиях Дагестана у 80,8 % животных 59 штаммов микроорганизмов, из них 53,8 % в виде монокультур, а 26,9 % в различных ассоциациях. Монокультуры микроорганизмов были представлены следующими видами: золотистый стафилококк – 35,7 %, вульгарный протей – 21,4 %, кишечная палочка – 17,9 %, плесневые грибы от 3,6 до 14,3 % животных. В виде различных ассоциаций выделены: кишечная палочка с плесневыми грибами, вульгарный протей с золотистым стафилококком и кишечная палочка с золотистым стафилококком. По результатам микробиологических исследований Н. П. Усмоновой (2011) видовой состав микрофлоры у одних и тех же коров может изменяться в зависимости от

развития заболевания. Как правило, в первые дни заболевания выделили в основном кишечную палочку и белый стафилококк в соотношении 41-37 % от всей изолированной микрофлоры и единичные микробные клетки золотистого стафилококка, диплококков и не идентифицированной микрофлоры. На 5-6 день заболевания изолировали кишечную палочку до 30 %, белый стафилококк – до 21 %, золотистый стафилококк в пределах – 30 %. В эти же сроки у большинства животных изолировали протей – 4 %, синегнойную палочку – 3 %, диплококки 7 % и около 5 % не идентифицированной микрофлоры. При этом наиболее частыми ассоциациями были: кишечная палочка + стафилококки, кишечная палочка + стафилококки + синегнойная палочка + протей. Диплококки выделяли в ассоциациями со стафилококками. Выделения монокультур практически не наблюдали, за исключение кишечной палочки (в начале заболевания) и синегнойной палочки (в период развития заболевания, всего в 1-2 % случаев). С. Palmer (2003) установил, что колиформные бактерии составляют 36 % изолятов при нормальном течении послеродового периода у коров и, как правило, встречаются в его начале. М. Н. Лифенцова (2012) при исследовании цервикальной слизи коров, больных гнойно-катаральным эндометритом, выявляла микроорганизмы рода *E. coli* (27 %), *Proteus sp.* (19 %), *Staphilococcus sp.* (16 %), *Streptococcus sp.*(21,5 %), *Citrobacter sp.* (13%), *Klebsiella sp.* (3,5%). Л. В. Кралько (2012) подтвердил ведущую роль в развитии эндометрита у коров патогенной и условно-патогенной микрофлоры. М. Н. Скомарова (2010) заключила, что в развитии послеродового эндометрита преимущественное значение имеет условно-патогенная микрофлора, относящаяся к родам: *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Citrobacter*, которая выявляется в ассоциациях с частотой 55,8-63,4 %. Исследования Ж. О. Кемешова (2012), В. И. Михалева (2012), В. В. Палуниной, И. М. Саражаковой, Н. В. Мирзаева (2012) показали, что родополовой аппарат коров после отела, в основном, несвободен от условно-патогенной микрофлоры. Бурный рост микроорганизмов в родовых путях

коров с задержанием последа происходит в большинстве случаев на 3-6 день, а у животных с нормальными родами – на 7-10 день. Авторы отметили, что у коров с задержанием последа, из маточного содержимого выделяются культуры грибов уже на 4-й день после родов, а у коров с нормальным течением культуры грибов изолируются из маточных истечений на 8-й день после родов и все животные заболевают эндометритом. Л. И. Ефанова, Н. Т. Климов и др. (2012) выделяли при исследовании влагалищных смывов коров, 36 культур 5 видов микроорганизмов, среди которых доля *E. coli* составила 44,5 %, *E. faecalis* – 25 %, *E. faecium* – 19,5%, *C. diversus*, *P. vulgaris* по 5,5%. В 66,6 % случаев выделены микроскопические грибы 5 видов: *Candida* (28,6 %), *Aspergillus* (19 %), *Mucor*, *Penicillium*, *Alternaria* (по 4,7 %). Исследования О. Ю. Леденевой (2003) показали, что в условиях Западной Сибири патогенная и условно-патогенная микрофлора являются одной из основных причин в возникновении эндометритов. Состав микрофлоры гениталий при гнойно-катаральном эндометрите зависит от времени года, из цервикальной слизи в летний период выделяют: *P. aeruginosa* 58.4 %, *E. coli* и споровыми палочками по 8,3 %; в зимний стойловый период – *E. coli* и *S. aureus* по 29 %, *S. pneumoniae* – 19%, *P. vulgaris* – 14%, а также *Micobacterium pyogenus* – 7 % и *Bac. pyocyaneum* – 2 %. Летом микробиоценоз репродуктивного тракта представлен в основном монокультурами, а зимой в виде ассоциаций из 2-х и более культур. По данным Ю. В. Васильевой (2003), в результате проведенных опытов в хозяйствах Смоленской области микробный состав содержимого матки коров при хроническом эндометрите у коров следующий: в 70 % случаев микрофлора представлена в ассоциациях *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *P. vulgaris*, и грибов *Candida albicans*, в 30% - монокультурами кишечной палочки, стафилококков, сапрофитов.

J. Singh, R.D. Murray et al. (2008) отмечают, что некоторые бактерии, в том числе *A. pyogenes*, *F. necrophorum* и *Prevotella spp.*, действуют синергически, усиливая тяжесть воспалительного процесса в матке.

Л. Ю. Топурия, А. Б. Есказина (2012) в экссудате из матки коров с симптомами острого послеродового гнойно-катарального эндометрита наиболее часто выделяли *E.coli* (48,3 %), в т. ч. в 22,7 % проб в монокультуре, остальные – в ассоциациях: *S. aureus* (27,4 %), *Corynebacterium spp* (17,2 %), грибы рода *Candida* (14,1 %), *K. pneumoniae* (11,6 %), *Aspergillus* (12,8 %), *Bacillus subtilis* (15,3 %), *S. faecalis* (21,4 %) и *E. cloacae* (11,5 %). Е. J. Williams, D. P. Fischer et al. (2005) при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите в содержимом матки чаще изолировали ассоциацию *S. pyogenes* и *Proteus spp.*, при гнойном – ассоциацию *S. pyogenes*, *E. coli*, *S. pyogenes* и *Mannheimia haemolytica*.

А. В. Петляковский (2003) при бактериологическом исследовании содержимого матки новотельных коров после нормального отела установил, что условно-патогенная микрофлора присутствует в 71,2-100 % проб, состав микрофлоры представлен кишечной палочкой, стафилококками, стрептококками, грибами, причем, от одной коровы выделено не более двух видов микроорганизмов. Также замечено, что количество патогенных культур в течение 14 суток после отела снижалось с 55,6 % до 33,3 % от количества выделенных культур, а микробная обсемененность содержимого матки коров увеличилась за 14 суток в 4,2 раза. С. С. Дегтярева (2008) доказала, что бурный рост микроорганизмов в родополовом аппарате коров с задержанием последа происходит, главным образом, на 3-5 день, а у коров с нормальными родами – на 7-9 день. У животных с задержанием последа культуры грибов выделяются из содержимого матки уже на 5-й день, а у животных с нормальным течением родового процесса – на 9-й день после родов и все эти животные заболели эндометритом. По данным автора ассоциации культур бактерий вызывают воспалительный процесс в репродуктивном тракте животных в 20-50 % случаев, а грибов и бактерий – в 40-80 % случаев. Микрофлора, которая выделяется из воздушной среды животноводческих помещений, а также из маточных истечений коров, больных послеродовым эндометритом, в основном, идентична по

родовидовому составу. И. С. Коба (2009) у коров, больных острым послеродовым эндометритом бактериально-микозной этиологии, из маточного содержимого изолировал культуры грибов в различных ассоциациях с бактериями. Наиболее часто он выделял следующие ассоциации: *S. aureus* + *E. coli* + *C. albicans* – 22,8 %, *S. pyogenes* + *P. vulgaris* + *C. albicans* – 22,8 %, *S. aureus* + *P. mirabilis* + *C. albicans* – 20 %, *E. coli* + *P. vulgaris* + *C. albicans* + *A. fumigatus* – 8,5 %, *S. aureus* + *E. coli* + *C. albicans* + *A. fumigatus* – 8,5 %, *E. coli* + *P. mirabilis* + *C. albicans* – 11,4 %, *S. aureus* + *P. mirabilis* + *E. coli* + *C. albicans* + *A. fumigatus* + *M. racemosus* – 5,7 %, из них гемолитической активностью обладали 35,5 % культур, давали положительную реакцию плазмокоагуляции 18,3 % культур, были патогенны для лабораторных животных 51,0 % культур микроорганизмов.

Г. Ф. Медведев, Н. И. Гавриченко и др. (2014) к наиболее патогенным микроорганизмам отнесли *E. Coli*, *Arcanobacterium (Actiomyces) pyogenes*, *Prevotella spp.*, *F. necroforum*, *F. nucleatum*, споровые грибы. К потенциально-патогенным микроорганизмам авторы отнесли *E. faecalis*, *Micrococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus*, *B. licheniformis*, *H. somnus*, *M. haemolitica*, *S. faecalis*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. vaginitis*, *S. piogenes*. Г. Ю. Лаптев, Н. И. Новикова, Е. А. Ёылдырым и др. (2014), Е. А. Иванова (2015) пришли к выводу, что у коров с диагнозом послеродовой эндометрит заметно увеличено содержание условно-патогенной (*Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Atopobium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.*) и патогенной групп микроорганизмов (*Fusobacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corinebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*) по сравнению с клинически здоровыми животными. К. Wagener с соавт. [2015] выделил из матки аэробную микрофлору (202 вида из 76 родов): преобладали бактерии рода стафилококков – 24,2 %, также были выделены *T. pyogenes* и *E. coli*. Аналогичные результаты были получены О. Burfeind et al. (2014), который выделил от коров, больных эндометритом *T. pyogenes* (49,2%), *E. coli*



(22,5%), *F. necrophorum* (11,7 %), *Staphylococcus sp.* (6,7%), *B. melaninogenicus* (5,8 %) и *Streptococcus sp.* (4,1 %), а из матки здоровых коров – *T. pyogenes* (27,6 %), *E. coli* (24,2 %), *Staphylococcus sp.* (20,7 %), *Streptococcus sp.* (20,7 %), *B. melaninogenicus* (3,4 %) and *F. necrophorum* (3,4 %). По данным С.-J. Liu et al. (2013), доминирующими бактериальными изолятами у коров с клиническими эндометритами в Северо-Восточном Китае были золотистый стафилококк (21,8 %), *Streptococcus ssp* (19,2 %) и *Arcanobacterium ssp* (15,0 %).

Исследованиями многих авторов доказано, что ранний послеродовой период характеризуется повышенной чувствительностью к инфекционным агентам и нарушением метаболического гомеостаза, ведущих к эндокринным и иммунологическим нарушениям. Гнойные заболевания матки развиваются у 40 % молочных коров после отёла, когда эпителий эндометрия теряет защитную функцию после родов в отношении различных патогенов (F.J. Sant'Ana et al., 2009; M.R. Amos et al., 2014). Бактерии способны запускать воспаление в эндометрии и увеличивать продукцию клетками эндометрия CL-IV, фибронектина, ламинина и экспрессию белка, которые приводят к повреждению тканей эндометрия и бесплодию (M. Guo et al., 2014; A. M. Ledgard et al., 2015). Ряд исследователей нарушение лактации у продуктивных животных связывают с эндотоксинами, которые вырабатывают микроорганизмы (P. Pohl et al., 1993; F. Magata et al., 2014; C. Piras, 2017). Повреждающее действие микробов и их токсинов приводит к увеличению проницаемости стенок кровеносных сосудов, что ведёт к экссудации, секреции цитокинов и миграции полиморфноядерных лейкоцитов в воспалённую ткань (H. Johnson et al., 2015; M. Neppelmann et al., 2015).

В зависимости от клинического проявления различают следующие разновидности острого послеродового эндометрита: катаральный, гнойно-катаральный и фибринозный. У коров наиболее часто обнаруживается гнойно-катаральный эндометрит. В тяжелых случаях течения болезни

воспалительный процесс распространяется на все слои стенки матки и диагностируется в виде некротического, гангренозного, септического метрита. (А. П. Студенцов, В. С. Шипилов, 1986 , В. А. Антипов, А. Н. Турченко, 2011). По данным Д. В. Волковой, В. И. Михалева (2009) М. Г. Халипаева, Н. И. Полянцева, Ш. А. Джамалутдинова, П. Д. Устарханова, И. С. Коба (2011), Н. В. Рогожина (2012), первые выделения из родополовых органов проявляются на 3-5 сутки в виде красноватых истечений, в дальнейшем они становятся серовато-белого цвета с прожилками гноя. Вагинальные исследования показали, что канал шейки матки приоткрыт на 3-4 см, слизистая влагалища отечная, гиперемирована, нередко можно выявить кровоизлияния. При ректальном исследовании у коров можно установить увеличение в размерах матки, она смещена и опущена в брюшную полость, стенка дряблая, утолщенная, в полости органа флюктуирует жидкость, сокращения матки вялые. Гистологические исследования свидетельствуют о том, что при послеродовом катарально-гнойном эндометрите матка коровы подвергается: макроскопическим изменениям в виде увеличения размеров, разрыхления стенок, отечности, гиперемии и множественных кровоизлияний, которые располагаются как на слизистой, так и под серозной оболочками, микроскопически слизистая оболочка испытывает дистрофические, некробиотические и некротические изменения покровного эпителия и его массовую десквамацию. М. А. Багманов (2012), М. Х. Баймишев, О. Н. Пристяжнюк (2012), О. С. Епачинцева, Е. И. Грибкова, (2012) при обследовании коров с острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом отмечали понижение аппетита у животных, незначительное угнетение, вялую и редкую жвачку, слабое сокращение рубца. У части больных животных наблюдалось значительное уменьшение секреции молока. При акушерско-гинекологическом исследовании половых органов выявлено, что заболевание проявляется незначительным отеком вульвы и скоплением на срамных губах засохшего экссудата в виде корочек, слабо выраженной отечностью и гиперемией нижней стенки слизистой оболочки влагалища и влагалищной части шейки матки: Канал шейки матки был приоткрыт и из матки

выделялся катарально-гнойный экссудат, который покрывал слизистую оболочку влагалища и скапливался в краниальной его части. Особенно ярко проявлялась реакция со стороны матки, выразившаяся в увеличении и изменении ее положения. Увеличение рогов матки не было равномерным, обычно изменялась величина одного рога, а другой рог оставался почти без изменений. Изменения со стороны матки носили различный характер: в одних случаях отмечалась отечность тканей, в других – отечность сочеталась со слабым уплотнением тканей пораженного рога матки. У некоторых коров устанавливалась слабо выраженная флюктуация матки от скопления в ее полости экссудата. Заболевание, как правило, сопровождалось значительной болезненной реакцией больного животного при различных манипуляциях в половых органах. Особых изменений в яичниках большинства исследуемых коров при ректальном исследовании не обнаруживали. В крови больных коров установили снижение содержания гемоглобина, эритроцитов, общего белка, неорганического фосфора, резервной щелочности, альбуминов при высоком уровне  $\beta$ -глобулинов, а также уменьшение количества каротина и иммуноглобулинов А, М, G. О.В.

И. Т. Джакупов, Г. Т. Есжанова, А. Т. Кузурбаева (2015) при исследовании больных эндометритом коров, выяснили, что при катаральном и гнойно-катаральном эндометрите экссудат был жидким красно-бурого и светло-красного цвета (как и при нормальном отеле). Но уже на 6 – 8 день он приобретал желто-белый или серо-бурый цвет, что указывает на гнойно-катаральное воспаление. На 9-14 день при катаральном эндометрите лохии были желтыми с белыми хлопьями, а при фибринозном эндометрите – желто-бурыми с хлопьями фибрина плотной консистенции. При некротическом метрите на 6-8 день после родов в 55% случаев экссудат имел красно-бурый цвет, а в 45% - темно-красный цвет, зловонный запах с крошкообразными некротическими массами; при послеродовом гангренозном септическом метрите – красно-бурый, почти черный цвет, зловонный запах, с примесью кашицеобразных масс из распавшихся тканей. П.М. Серебрицкий, А.С. Баркова (2014) при остром послеродовом эндометрите наблюдали

незначительное повышение температуры тела, обильное выделение бурого экссудата с прожилками гноя; при ректальном исследовании матка располагалась позади лонного сращения, была дрябловатой на ощупь. Ультразвуковая картина характеризовалась наличием в полости матки относительно однородного гипоэхогенного содержимого от значительного до небольшого объема. Слизистая оболочка утолщена и разрыхлена, хорошо визуализируются карункулы, что связано с нарушением инволюционных процессов половых органов. При ультразвуковом исследовании животных с клинической картиной подострого эндометрита (желтовато-белые хлопья в мутной слизи, при ректальном исследовании матка располагалась позади лонного сращения, ее тонус снижен, рога опущены в брюшную полость) были выявлены утолщение эндометрия, четкое разграничение эндометрия и миометрия. В полости матки отмечается наличие неоднородного гиперэхогенного содержимого, что говорит о скоплении гнойного экссудата густой консистенции. У коров с хроническим течением эндометрита отмечается накопление жидкости в краниальной и нижней частях рогов матки. В зависимости от характера экссудата он визуализируется либо как анэхогенное содержимое (катаральный эндометрит), либо как содержимое повышенной эхогенности и неоднородной эхоструктуры (при его гнойной форме). Эндометрий утолщен, эхоструктура его неоднородна.

О. В. Распутина, М. Н. Скомарова и др. (2006) при исследовании сыворотки крови больных послеродовым эндометритом коров наблюдали достоверное увеличение прооксидантной и антиоксидантной активности сыворотки крови в 15-20 раз и 6-10 раз соответственно в сравнении с этими показателями у здоровых коров. Л. Н. Рубанец, А. А. Габузов, Е. А. Юшковский (2011) гистологическими исследованиями слизистой оболочки матки коров, больных послеродовыми гнойно-катаральными эндометритами, установили повреждение эпителия (набухание и слущивание), отек стромы, гипертрофию маточных желез, гиперемию сосудов, скопление в них лейкоцитов, миграцию лимфоцитов и макрофагов в соединительную ткань,

вакуолизацию цитоплазмы, наличие одиночных многоядерных клеток с интенсивно окрашенными гомогенными ядрами. Также отмечается отсутствие сукцинатдегидрогеназы, что свидетельствует о том, что окислительно-восстановительные процессы протекают в эндометрии на низком уровне.

При хроническом эндометрите наблюдается затяжное течение свыше двух недель, сопровождающееся периодическим выделением экссудата сметаноподобной или жидкой консистенции. Нередко его обнаруживают в виде корочек на вульве, хвосте и лужиц на месте лежания коровы. Канал шейки матки приоткрыт, в просвете содержится экссудат, а в мазках из цервикально-вагинальной слизи обнаруживаются деформированные клетки эпителия слизистой оболочки матки, лейкоциты, иногда микроорганизмы. (В. И. Трухачев, В. Я. Никитин, В. М. Михайлюк и др., 2009) В связи с развитием воспаления эндометрия, в матке появляются спермиоантитела, которые создают неблагоприятные условия для сохранности спермиев и зародыша; развитие в матке воспалительного процесса во время стельности с глубокими морфологическими изменениями ее слизистой оболочки может повлечь за собой нарушение связи между плодной и материнской частями, что приводит к внутриутробному инфицированию плода и преждевременному прерыванию стельности (аборту). Следовательно, бесплодие коров при хроническом эндометрите проявляется в неспособности их к оплодотворению и плодоношению (А. П. Студенцов и др., 1986).

Б. Г. Панков (2003) в своих исследованиях отмечал, что имеется тенденция снижения заболеваемости эндометритом в зависимости от дня. Так в группе бесплодных животных преобладали случаи эндометрита с тенденцией снижения: 75 % на 30-й, 50 % - на 60-й и 35 % - на 90-й дни. Также автор регистрирует в пробах маточных выделений от этих животных грамположительные кокки, диплококки, в 25 % случаев - стафилококки в сочетании с кандидами, у всех коров, выбракованных по бесплодию, из

маточных выделений выделяли стрептококков, стафилококков, плесени (грибы).

### **2.3 Лечение острых послеродовых эндометритов у коров**

Лечение острого послеродового эндометрита должно быть своевременным, проводится комплексно путем рационального сочетания общей и местной терапии с учетом этиологических факторов, характера и стадии процесса, а также общего состояния организма, продолжаться до полного выздоровления животного, которое определяется плодотворным осеменением (С. Н. Ляшенко, 2010; Л. Г. Войтенко, Е. И. Нижельская, 2011). Лечение коров, больных эндометритом, основано на местной этиотропной терапии. Применяют препараты, которые обладают пролонгированным противомикробным действием, обеспечивают полную санацию матки, повышают тонус и сократительную способность матки, стимулируют регенеративные процессы в эндометрии и повышают резистентность организма (Д. П. Зенкина, 2018). По данным В. Я. Никитина, Н. В. Белугина и др. (2016) лечение при воспалениях матки должно быть направлено на удаление экссудата из полости матки, восстановление сократительной функции органа, подавление микрофлоры и активизацию защитных сил организма.

В последние годы все больше возрастает внимание к роли биостимуляторов в комплексной терапии нарушений послеродового периода, механизм действия которых реализуется через регуляторные механизмы, усиливающие процессы регенерации эндометрия и сопротивляемость организма. К фармакологическим препаратам с патогенетическим механизмом действия на воспалительный процесс относят АСД (фракция 2), антисыворотки, богатые глобулиновыми фракциями сывороточных белков, тканевые препараты, новокаин. И. Ф. Горлов, В. В. Безбородин (1996), А. Г. Ботяновский и др. (2000), В. К. Копытин (2000), Н. И. Полянцев, В. В.

Подберезный (2004), А. В. Дмитриева, А. А. Жерносенко и др. (2011) и др. при комплексной терапии острых послеродовых эндометритов у коров в качестве биостимулятора применяли препарат АСД 2 и 3 фракции.

Так В. И. Михалев, А. Г. Нежданов и др. (2014) одним из перспективных направлений оптимизации лечения послеродового эндометрита у коров считают применение комбинации средств общестимулирующей неспецифической терапии, предусматривающее применение ПДЭ и 15% раствора АСД-2Ф.

В целях нормализации моторики матки и удаления экссудата из ее полости в течение 3-5 дней проводят массаж матки с применением маточных средств, а после в матку вводят антимикробные препараты. По мнению тех же авторов в качестве патогенетической терапии целесообразно применять внутриаортальное введение раствора новокаина по Д. Д. Логвинову. В результате комплексного действия новокаиновой блокады, как на центральную, так и на периферическую нервную систему, кора головного мозга освобождается от сильных болевых импульсов. В результате чего восстанавливается рефлекторно-трофическая функция нервной системы. Всё это ведет к нормализации нарушенных патологическим процессом взаимоотношений между корой головного мозга и внутренними органами, к улучшению трофики тканей и благоприятному течению заболевания. При острых эндометритах используют следующие новокаиновые блокады: надплевральная блокада чревных нервов и пограничного симпатического ствола по В. В. Мосину; поясничная (паранефральная) блокада; пресакральная блокада у коров по С. Т. Исаеву; блокада тазового сплетения у коров по А. Д. Ноздрачеву; блокада нервов органов таза у коров по Г. С. Фатееву; внутритазовое введение раствора новокаина по В. П. Попкову (Д. П. Зенкина, 2018).

В. И. Трухачев, В. Я. Никитин, Б. В. Пьянов (2013) установили, что лечение коров с острым гнойно-катаральным эндометритом и гипофункцией яичника позволило установить, что наиболее эффективным является

введение в аорту 1 %-ного раствора новокаина в дозе 100 мл в сочетании с 5 мл мастометрина и 5 мл овариовита.

Ф. У. Дробышева, А. С. Антонова, В. В. Палунина (2006) для лечения послеродовых эндометритов предложили прополисодержащий препарат Биогель-10, обладающий противовоспалительным, анальгезирующим, обволакивающим и стимулирующим свойствами. Эти же авторы (2006) в качестве стимулирующего препарата при острых послеродовых эндометритах вводили препарат ПДЭ, который показал высокую лечебную эффективность.

В качестве противомикробной терапии С. В. Шабунин, Л. В. Ческидова, Д. А. Ерин (2014) предложили препарат примапен на основе диоксидина и гентамицина, обладающий противовоспалительными и регенеративными свойствами. И. Г. Конопельцев (2006) (2013) делает вывод, что комплексная схема лечения с включением озонированного физиологического раствора позволяет добиться высоких результатов в лечении и оплодотворении коров, больных эндометритом и эндомиоцервицитом, и исключить использование в этих целях антибиотиков, сульфаниламидов и других антимикробных средств.

Так как воспалительные процессы в матке снижают её чувствительность к миотропным препаратам, то их рекомендуется применять на фоне эстрогенов, которые обеспечивают активизацию энергетических и пластических процессов в матке и создают оптимальные условия для утеротонического действия окситоцина и других утеро[тоно]моторных соединений.

Р. Г. Кузьмич, Д. С. Ятусевич и др. (2013) для лечения острых послеродовых эндометритов предлагают использовать препарат аквагем, который способствует сохранению сократительной функции матки. Для восстановления возбудимости и сократительной способности пораженного миометрия А. Г. Нежданов, В. И. Михалев (2013) и др. предлагают вводить



через 3-6 ч после родов синестрол и окситоцин, через 6-12 ч – утеротон, через 24 ч и более – магэстрофан и оксилат.

В. Н. Зубарев, И. Ю. Панков (2013) для непосредственного воздействия на слизистую оболочку матки предложили препарат Сепранол в форме пенообразующего суппозитория. Данный препарат вводят в полость матки по 2 таблетки в зависимости от тяжести заболевания до 3 дней. М. И. Сафаронова, И. Ю. Панков и др. (2013) в дальнейших исследованиях сделали вывод, что Сепранол, как в форме таблеток, так и в форме раствора способствует снижению экономического ущерба в 34 и 17,8 раз.

С. В. Шабунин, А. Г. Нежданов и др. (2014) сделали вывод, что использование в комплексной терапии коров с подострым гнойно-катаральным эндометритом тканевого препарата Аминоселетон в нарастающей дозе 30, 35, 40, 45, 50 мл с 72 часовым интервалом способствует выздоровлению за 1 курс 89,4% животных. С. В. Шабунин и А. Г. Нежданов (2014) также обосновали применение пенных аэрозолей Виапена и Флоропена противомикробного действия для лечения послеродовой патологии у коров. Ю. А. Крутяков, П. Г. Симонов и др. (2015) в качестве противомикробной терапии при хроническом эндометрите у коров предложили использовать препарат аргумистин, в состав которого входит композиция из наночастиц серебра и миромистина, которые, по данным авторов, усиливают действие друг друга, проявляя синергический эффект.

В. С. Авдеенко, А. С. Рыхлов (2015) для терапии послеродовых эндометритов у коров считают целесообразным использовать препараты Эндометромаг-Био и Биометросанит, так как их терапевтическая эффективность при остром послеродовом эндометрите составляет 89,72 % и 90,88 % соответственно, при этом снижается количество животных с неполным восстановлением репродуктивной функции у коров, значительно сокращаются дни бесплодия, снижается индекс осеменения, повышается процент стельности от первого осеменения. К подобным выводам пришли

Р.Г. Жажгалиев с соавт. (2011), которые при применении препаратов «Эндометраг-био» «Эндометраг Т» «Эндометраг К» установили терапевтическую эффективность от 92 до 94 %. Некоторые авторы считают, что наибольшей эффективностью при лечении и профилактике эндометрита у коров обладает Эндометраг-Био, который в качестве активнействующих веществ содержит бензетония хлорид и пропранолол гидрохлорид, а в качестве вспомогательных - пропиленгликоль; метилцеллюлозу; трилон Б и воду для инъекций (Е. П. Агринская и др., 2011; А. В. Гавриков и др., 2012; Н. А. Малыгина и др., 2017).

К. N. Galvao et al. (2009) при лечении коров применили внутриматочные инфузии цефтиофура, аналогичные исследования были проведены О. Л. Акулиничем (2015), который для лечения эндометрита у коров предложил противомикробный препарат Утерофур ПС, также содержащий в своем составе антибиотик цефтиофур.

Ф. Д. Онишук, Б. В. Пьянов (2014) для лечения острых послеродовых эндометритов предложили внутриматочно применять препарат лозеваль.

К. Б. Махмудов, П. Асоев, Ш.Р. Мирзоахмедов (2015) считают целесообразной схему терапии, состоящую из препарата «Биометросанит» внутриматочно на 1, 3, 5 сутки после постановки диагноза на эндометрит в сочетании с внутримышечным введением окситоцина трижды с интервалом 24 часа. И. Т. Джакупов (2006) наиболее эффективным считает комплексный метод терапии эндометритов, включающий применение гипохлорита натрия, массажа матки, ихтиоглюковита, фуразолидоновых свечей, окситоцина, тривита с АСД-2ф.

О. И. Казачкова (2006), Г. В. Казеев, Д. Д. Смирнов, А. В. Казеев (2006) в качестве эффективного метода лечения послеродовой патологии предложили терапию по точкам акупунктуры, при применении которой сервис-период составил 24,5 дней. А. В. Соловьев, В. В. Петров (2014) проводили исследования по терапевтической эффективности препарата «Ниокситил форте», представляющего собой густую, слегка

расслаивающуюся жидкость оранжево-красного цвета, в состав которой входит рифампицин, тилозина тартрат, нитроксолин, пропранолола гидрохлорид, вспомогательные вещества и наполнители. Авторы пришли к выводу, что входящие в состав препарата компоненты оказывают противомикробное, местноанестезирующее и противовоспалительное действие, ускоряют процесс восстановления матки до состояния небеременной, а также являются стабилизаторами, а комбинация антибиотиков в препарате оказывает синергистическое действие на патогенную микрофлору, участвующую в возникновении эндометритов.

Д. С. Ятусевич, Р. Г. Кузьмич (2011) своими исследованиями доказывают, что разработанный в Беларуси препарат «Утерофлоркс» для лечения коров, больных послеродовым эндометритом, при его внутриматочном применении в дозе 20,0 см<sup>3</sup> на 100,0 кг массы тела животного с интервалом 48 часов обеспечивает высокую терапевтическую эффективность (от 90,0% до 91,6%) за счет широкого спектра противомикробного действия и повышения сократительной функции миометрия.

Л. В. Ческидова (2018) доказывает, что при комплексном лечении больных послеродовым эндометритом коров с использованием в качестве этиотропного средства виапена (в качестве действующих веществ вошли норфлоксацина гидрохлорид и диоксидин, флоропена - флорфеникол и линкомицина гидрохлорид, примапена – гентамицина сульфат, диоксидин и масло облепиховое) выздоровление после трёхкратного внутриматочного введения в дозе 60 г на животное с 24-часовым интервалом зарегистрировано у 89,8%, флоропена – 90,5% и примапена – 92,0%. Оплодотворяемость переболевших коров увеличилась на 17,9%, 11,9%, 22,6% соответственно, период от отёла до оплодотворения сократился на 22,3%, 17,8% и 19,1%, а коэффициент оплодотворения снизился в 1,4 раза.

При патологических родах для профилактики и лечения воспалительных заболеваний половых органов А. Г. Ключников с соавт.

(2008), В. Г. Гавриш с соавт. (2009), Н. Хасанов с соавт. (2009), Л. Н. Кротов с соавт. (2012) считают наиболее эффективным внутриматочное применение лекарственных форм, образующих пену (например, суппозитории «Йодопен» или таблетки «Геомицин»).

Геомицин – антибактериальное лекарственное средство, в виде таблеток в качестве действующего вещества используется окситетрациклина гидрохлорида. С лечебной целью вводят каждые 24 часа 3-5 раз по 1-2 таблетке. Однако К. Bretzlaff (1987), установил, что окситетрациклин плохо всасывается в глубокие слои матки.

Многие авторы считают, что при лечении послеродовых эндометритов у коров наиболее эффективным являются внутриматочные введения этиотропных препаратов после массажа матки (В. А. Агафоновичев, 1989; А.И. Вараганов, 2000; Э.Н. Грига, 2003; Е. П. Агринская, 2011 и др.)

Однако, М. Drillich et al. (2001), М. Drillich et al. (2006) пришли к выводу, что эффективность применения антибиотиков системного действия без внутриматочного введения при терапии коров с послеродовым эндометритом не отличается от обычного лечения, кроме того при данной терапии можно выбрать лечение, позволяющее сократить срок использования антибиотиков по сравнению с их внутриматочным введением.

Однако внутриматочная антибиотикотерапия имеет ряд недостатков, к которым относятся обнаружение остатков антибиотиков в молоке, развитие бактериальной устойчивости, снижение резистентности эндометрия (R. P. Dinsmore, R. D. Stevens, 1996; R.O. Gilbert et al., 1992, 2002).

И. Н. Зюбин, П. Н. Смирнов, (2001, 2007) доказали эффективность терапии эндометрита у коров с применением раствора ихтиоловита через каждые 48 ч. до полного выздоровления, для профилактики данный препарат в дозе 10 мл на 100 кг при параректальном применении всем новотельным животным двукратно с интервалом 48 ч.

Н. Ю. Беляева, Ю.А. Чекункова, Ю.И. Смолянинов (2019) для терапии послеродовых эндометритов у коров применили препарат Фометрин,

содержащий сухую биомассу пробиотических культур клеток *Bacillus licheniformis* В-8054, *Bacillus subtilis* Е10N, В-1323 и *Lactobacillus amylovorus* Г-1, В-3488, представленный в виде суппозитория светлого-жёлтого цвета, по 4 суппозитория 1 раз в день в течение 5–7 дней терапевтическая эффективность которого составила 80 %, что позволило сократить индипенданс-период на 12,8 дня (28 %), сервис-период – на 28,9 дня (31 %), индекс осеменения – на 15 % в сравнении с лечением, принятым в хозяйстве.

М.В. Назаровым с соавт. (1999) разработан и предложен к применению аппарат электростимуляции моторики матки «Стимул - 2», который способствует усилению моторики матки через БАТ при слабой родовой деятельности, задержании последа и в комплексной терапии послеродового эндометрита.

М. Е. Копчекчи, А. В. Егунова (2010) при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите у коров с помощью безыгольного инъектора вводили настои (1:10) лабазника вязолистного, толокнянки, тысячелистника обыкновенного в дозе 0,2 мл в зоне проекции ТА 21, 30, 31, 33, 34 ежедневно в течение 7...9 сут. Клиническое выздоровление коров составило 83,3 %. В течение месяца после выздоровления все животные пришли в половую охоту, и оплодотворилось после первого осеменения 88,5 % коров. Н. А. Тататрникова, И. Н. Жданова (2013) для лечения коров с послеродовой патологией предложили способ комплексного применения иммуномодулирующих препаратов растения левзеи сафлоровидной – биоинфузина и бактоцеллолактин (БЦЛ), которые в сочетании с традиционными средствами для лечения субинволюции матки и эндометритов у коров повышают эффективность терапии на 20 %.

А. Х. Махмуд (2005) установил, что комплексное применение препаратов аламицин, лотаген и синтетического простагландина  $\text{F}_{2\alpha}$  способствует 100 %-ному выздоровлению коров больных острым послеродовым эндометритом в течение 17,5-21,5 дня и достоверно сокращает период инволюции матки и продолжительность бесплодия.

## 2.4 Методы профилактики острых послеродовых эндометритов

Послеродовый период – это время, когда в организме самки исчезают изменения, вызванные беременностью и родами, происходит становление и усиление лактации. Очень часто в этот период у коров развивается ряд патологических процессов, поэтому для обеспечения инволюции половых органов необходимо профилактить возможные осложнения и предупредить инфицирование матки. (М. А. Батманов, 1998).

Для своевременного выявления гинекологических заболеваний и бесплодия коров в послеродовом периоде, ранняя диспансеризация должна включать следующие основные этапы: за 10 сут. до родов, в период родов, на 4...5 сут. (определение лохий), на 10...12 сут. (определение степени закрытия шейки матки и характера лохий), на 25...26 сут. (выявление степени завершения инволюции матки), на 25 и 30 сут. послеродового периода (анализ функции половой системы) (Э. Л. Горев, 1981).

Основу профилактических мероприятий воспалительных процессов в репродуктивных органах составляет использование противомикробных препаратов. В качестве этиотропных средств используют антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны и др. (Т. Е. Григорьева, 1988, Н. И. Полянцев, 1989). Однако, по данным исследований ученых (В. П. Гончаров с соавт., 1981; И. Н. Зюбин, М. Ф. Зюбина, 1988 и др.) длительное применение антибиотиков ведет к снижению лечебного эффекта и образованию к ним резистентных видов микроорганизмов. Е. П. Кремлев, Л. А. Банаклова, 1979; В. М. Воскобойников, 198; В. А. Яневич, 1988; В. С. Авдеев, 1996 доказали, что при эндометритах, обусловленных патогенными грибами или ассоциациями бактерий и микромицетов, антибиотики не только не способствуют выздоровлению, но, наоборот, усиливают тяжесть заболевания. Так многие ветеринарные специалисты (В. К. Копытин, 1969; Н. М. Хилькевич, 1970; В. И. Слободяник, 1982; А. И. Ивашура, 1991; Е. В. Ильинский, 1997; М. В. Назаров, И. А. Родин, 2002 и др.) отмечают ряд

других недостатков антимикробных препаратов на основе антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов: а) стойкий дисбактериоз; б) раздражающее действие; в) токсическое и аллергизирующее действие, особенно это выражено у нитрофуранов.

В настоящее время разработано множество средств и методов профилактики послеродовых осложнений у коров.

И. Г. Конопельцев, Л. В. Бледных (2009) предложили профилактировать воспалительные заболевания репродуктивных органов у коров с использованием антисептической губки, позволяющей повысить эффективность проводимых мероприятий и искусственного осеменения животных, сократить период от отела до стельности. К аналогичным данным пришла в своих исследованиях Л. В. Бледных (2011). М. А. Соболев (2000) применял электропунктурное воздействие и пришел к выводу, что оно активизирует инволюционные процессы в половых органах. По мнению автора наибольшая эффективность достигается при электровоздействии на БАТ матки и яичников в 1,2, 16, 17 и 25, 26., 27 дни после родов. При этом заболеваемость коров субинволюцией матки и послеродовым эндометритом снижается в 1,7-2 раза, коэффициент оплодотворения снижается в 1,4 - 1,9 раза, при сокращении бесплодия у каждого животного на 15 -19 дней.

Ю. Г. Юшковым с соавт. (2011) было установлено, что проведение вибромассажа пояснично-крестцовой зоны 7–10 сут. по 10 мин., начиная со вторых сут. после родов стимулирует сократительную способность матки, что позволяет снизить микробную обсемененность матки у коров при профилактике послеродовых осложнений в 2,3–7,5 раза.

А. А. Жерносенко, А. Г. Еремеева (2009) установили, что применение ИК и УФ облучения слизистой оболочки влагалища коров в сухостойном периоде и в первые дни после родов благоприятно влияет на послеродовой период. В результате длительность родов у коров сокращается на 8,7 часов и патологии послеродового периода наблюдаются в 2 раза реже.

А. Н. Турченко, И. С. Коба (2009) предложили для профилактики акушерско-гинекологической патологии с первых дней сухостоя проводить коррекцию обмена веществ у коров с использованием средств заместительной терапии: витаминные препараты, микроэлементы. А начиная с первого дня отела проводить комплексную обработку коров с применением патогенетических средств и утеротонических препаратов в течение 10 дней. Применение утеротона обосновано его блокирующим действием на бета-адренорецепторы миометрия, что способствует проявлению активности эндогенного окситоцина и усилению сокращений гладкой мускулатуры матки и молочной железы (Н. В. Пименов, Л. Ф. Сотникова, Е. А. Глазунов, 2015; А. Г. Нарижный, А. Ч. Джамалдинов и др., 2016).

В.А. Оробец, В.А. Беляев, И.В. Киреев (2007); Д.В. Мерзляков, Л.Ф. Хамитова (2012) для профилактики послеродовой патологии у коров применяли препарат Е-селен в комплексе с витаминными препаратами.

А.Н. Турченко, С.П. Кудимова (2005); Т.О. Дмитриева (2012) предлагают для профилактики послеродовой патологии применять препараты каротина, что способствует снижению задержания последа у коров, заболеваемости эндометритом, маститом и гипофункцией яичников.

Ю. Г. Попов (2009) рекомендует для профилактики послеродового эндометрита применять хинасепт-гель, действующим веществом которого является хинозол, обладающий выраженным антимикробным действием в отношении множества вегетативных форм микроорганизмов. Он сообщает о том, что его профилактический эффект составляет 85,2 %.

Ю. В. Василькова (2003) для профилактики послеродовых эндометритов предлагает использовать ежедневные 5-7 кратные аппликации сапропелем с 3-5-го дня после родов. По мнению исследователя, это способствует быстрому восстановлению половой функции коров с патологическими родами, проявление первого полового цикла наступает на 20,3 дня раньше, период бесплодия сокращается на 47,6 дней. По данным Н. В. Плетнева (2004) трёхкратное внутривенное введение отелившимся



коровам озонированного изотонического раствора натрия хлорида с концентрацией озона 2,2 мг/л и окситоцина на 25 % снижает риск возникновения острого воспаления матки.

Н.И. Полянец, В.В. Подберезный (2000, 2003) для профилактики послеродового эндометрита выделили следующие рациональные направления: предупреждение накопления кетоновых тел путем коррекции рационов сухостойных коров по сахаропротеиновому отношению; инъекции селеносодержащих препаратов пролонгированного действия (деполен и др.); вакцинация коров в сухостойный период против колибактериоза; поддержания равновесия между колиформными бактериями и аутоτροφной микрофлорой желудочно-кишечного тракта, в частности, применением пробиотиков (споробактерин).

Т. Ю. Абдрахманов (2004) приводит данные, что применение антигистаминной сыворотки за 10-15 дней до отёла и после выведения плода приводит к сокращению сервис-периода на  $41,8 \pm 2,4$  дня, числа дней бесплодия на 42,1 дня, возникновение задержания последа снижается на 77,8 %, заболеваемость эндометритом – на 100 %.

Л. Н. Косолович (2004) для профилактики послеродовых эндометритов предлагает использовать введение свечей, содержащих прополис, в полость матки с задержанием последа и выпаивание околоплодных вод. По данным автора это снижает развитие послеродового эндометрита в два раза, ускоряет завершение инволюции половых органов, наступление стадии возбуждения полового цикла, повышает их оплодотворяемость.

В. А. Напримеров (2004) утверждает, что Трантими – смесь настоек (подорожника большого и тысячелистника обыкновенного) обладает профилактическим действием при послеродовом эндометрите, так как препарат приводит к санации матки и в маточно-цервикальной слизи и через 3-е суток у 50% коров изучаемые формы микроорганизмов не выявляются.

С. Р. Юсупов (2006) применял коровам витаминно-минеральные добавки «Ганасупервит» и премикс П60-3 в течение 30 дней перед родами и

пришел к выводу, что он оказывает благоприятное влияние на состояние обменных процессов, на течение родов, на состояние развивающегося плода и профилактирует болезни послеродового периода.

С. В. Бармин (2004) в качестве общестимулирующего средства, как здоровым, так и больным животным рекомендует применять тканевую подкожную имплантацию. По мнению автора, тканевый препарат повышает пластические возможности организма коров, активизирует регенеративные процессы, как в системе органов гемопоза, так и в половой сфере, способствует восстановлению половой цикличности, временно утраченной вследствие эндометритов.

Е. А. Горпиченко с соавт. (2008) для профилактики послеродовых осложнений у коров применили препарат микробиостим, разработанный Краснодарским НИВИ, который животным вводили по 20 мл в области предлопаточной складки на 1, 5 и 10 сут. после отела. Было установлено, что препарат с 80 %-ной эффективностью, предупреждает субинволюцию матки, с 92 %-ной – эндометрит и дисфункцию яичников.

В. Г. Гавриш с соавт. (2009), Н. Хасанов с соавт. (2009), Л. Н. Кротов с соавт. (2011) при патологических родах в качестве профилактики наиболее эффективным считают внутриматочное применение лекарственных форм, образующих пену, таких как суппозитории «Йодопен» или таблетки «Геомицин».

По данным И. М. Азизова (2018) пенообразующий препарат Метрасил оказывает на условно-патогенную микрофлору родополовых путей бактерицидное и бактериостатическое влияние, способствует восстановлению эпителия слизистой оболочки матки, секреторной деятельности маточных желез, инволюции половых органов.

По данным М. В. Кольман (2004) введение ЭТД (экстракта трепанга дальневосточного) с профилактической целью снижает заболеваемость коров острым послеродовым эндометритом на 50,0 %, субинволюцией матки — на 40,0 %, сокращает продолжительность бесплодия на 144,0 дня, повышает

результативность осеменения в 2,6 раза. Применение же экстракта трепанга только в дородовой или только в послеродовой периоды не оказывает существенного влияния на гематологические показатели, состояние обмена веществ, неспецифическую реактивность и воспроизводительную функцию у коров. Н. В. Сторчак (2005) по результатам своих исследований заключил, что эффективность фотопрофилактики послеродовых эндометритов у коров составляет 85,8%, что обеспечивает плодотворное осеменение 100 % коров в течение 120 дней.

M. Zeremski (1981), F. Reichel, B. Sevcik et al. (1982), R. Numke, H. Zaber (1882) рекомендуют применять гормональные препараты, особенно простагландины для лечения и профилактики субинволюции матки и эндометритов в сочетании с антимикробными препаратами. Так как воспалительные процессы в матке снижают её чувствительность к миотропным препаратам, то их рекомендуется применять на фоне эстрогенов, которые обеспечивают активизацию энергетических и пластических процессов в матке и создают оптимальные условия для утеротонического действия окситоцина и других утеромоторных соединений. В качестве средств этиотропной терапии, направленной на подавление жизнедеятельности микрофлоры, используют химиотерапевтические средства, которые назначают парентерально или внутриматочно (А. Г. Нежданов и др., 2009; С. В. Шабунин и др., 2011; В. П. Хлопицкий и др., 2015; А. В. Филатов и др., 2017; А. С. Hirsch et al., 2003; E. J. Reppert, 2015).

По данным А. В. Воробьева (2016) животные с высоким уровнем резистентности устойчивы к развитию послеродовых патологий, таких как задержание последа, мастит и эндометрит. Автор для повышения естественной резистентности предложил использовать препарат споропротектин, при применении которого послеродовые эндометриты встречаются в 2 раза реже. Н. П. Тулеева, Ю. В. Тулеев и др. (2013) для профилактики послеродовой патологии предложили использовать препарат Витулин-В, который индуцирует образование эндогенного альфа, бета и

гамма-интерферона, проявляет противовоспалительное и гепатотропное действие, а также повышает макрофагальную активность и цитотоксическое действие НК-клеток. О. Л. Акулинич, Д. С. Ятусевич и др. (2015) для профилактики послеродовых эндометритов у коров в хозяйствах республики Беларусь использовали комплексный стимулирующий витаминсодержащий препарат Фосфозал, при применении которого острые послеродовые эндометриты снизились в 2,5 раза по сравнению с общепринятой в хозяйствах схемой.

И. А. Борисов, С. П. Еремин (2015) предложили сочетанное применение нового тканевого препарата за 60 и 30 дней до отела в дозе 10 мл на голову подкожно и скармливания комплекса органических кислот в дозе 15-20 мг/кг двумя курсами по 5 дней за 56-60 и 26-30 дней до отела. Этот комплекс по данным авторов способствует снижению заболеваемости акушерской патологией у коров на 35 % по сравнению с контролем, сокращает сроки инволюции половых органов после отела на 11,2 дня, повышает оплодотворяемость на 20 %, снижает продолжительность бесплодия на 21,2 дня и индекса оплодотворения на 0,8.

И. Г. Конопельцев, С. В. Николаев, А. Л. Мухамадьярова (2015) указывают, что применение озонированного гинодиксина способствует снижению уровня заболеваемости коров острой субинволюцией матки и послеродовым эндометритом, а стадия возбуждения полового цикла начинается раньше на 2,6 дней в сравнении с суспензией трициллина. С.В. Николаев, И.Г. Конопельцев (2016) сделали вывод, что при внутриматочном введении озонированная эмульсия в течение 6 часов стимулирует сократительную активность миометрия, а ее применение на 36,7% снижает число случаев послеродового эндометрита у коров-первотелок, обеспечивает их оплодотворение в течение 5 месяцев с коэффициентом оплодотворения 1,5 и периодом от отела до стельности 68,9 дней.

С. Н. Удинцев Т. П. Жиликова (2015) в своих исследованиях доказывают, что применение кормовой добавки Гумитон у стельных и

лактующих высокоудойных коров является высокоэффективным и экономически выгодным способом профилактики у них патологических отелов и послеродовых осложнений, а также повышения продуктивности. Эффект добавки связан с ее способностью регулировать нарушения метаболизма, характерные для животных в критический период глубокой стельности, отелов и лактации, оказывать нормализующее воздействие на функцию печени и стимулировать показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Р. Т. Будтуева (2017) после проведенных исследований доказали, что применение препарата Ихглюковит в комбинированной этиотропной и патогенетической терапии направлено на коррекцию нарушенных функций органов, нормализацию обмена веществ, повышение резистентности и иммунитета (воздействие через нейроэндокринную систему). Молоко животных во время и после применения Ихглюковита используют без ограничений. Мясо – на 9 день со дня последнего применения препарата.

По данным Н. В. Пименова и др. (2015), Е. А. Глазунова и др. (2017) эффективность профилактического применения Фагогина, препарата содержащего комплекс из 40 видов бактериофагов из коллекции ООО НПЦ «Микромир», подавляющих рост следующих патогенных бактерий: *Actinomyces* spp. (актиномицеты), *Bacteroides* spp. (бактероиды), *Campylobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus* spp., *Hafnia alvei*, *Pseudomonas aeruginosa* spp., *Streptococcus* spp. с целью предупреждения послеродовых эндометритов у коров достаточно выражена и составляет 85,7 %.

Исследованиями, представленными В. Н. Скориковым и В. И. Михалевым (2019) установлено, что наиболее эффективным средством профилактики острых послеродовых эндометритов является комплексное применение утеротона с бычьими рекомбинантными  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонами в

первые двое суток после родов. При этом профилактическая эффективность данного способа составила 88,9 %.

Большое значение в профилактике послеродовых осложнений у коров отводится применению гормональных препаратов.

По данным L. G. Paisley et al. (1986), K. N. Galvao, M. Frajblat (2009), применение простагландинов F2 $\alpha$  в послеродовом периоде у коров способствует улучшению репродуктивных показателей через три разных механизма, в том числе: увеличение сократимости матки, индуцирование лютеолизиса и усиление фагоцитарной активности матки.

M. Benmrad, J. S. Stevenson (1986) отмечали высокую профилактическую эффективность гонадотропин-рилизинг гормона и простагландина F2 $\alpha$  у новотельных коров. С. Г. Постовой (2007) отмечает, что введение коровам в первые часы после родов препаратов простагландина F2 $\alpha$  (магэстофан, энзапрост) способствует снижению проявления субинволюции матки и эндометрита в 1,43...1,79 раз, снижает степень тяжести патологического процесса у заболевших животных и повышает оплодотворяемость коров на 8,1 %.

А. Г. Нежданов, К. А. Лободин (2000) определили, что введение препарата утеротон новотельным через 12 ч. после выведения плода способствует профилактике эндометрита и повышает оплодотворяемость у животных.

Вопрос диагностики, терапии и профилактики послеродовых эндометритов крупного рогатого скота является предметом дискуссий в течение очень длительного промежутка времени. Разнообразие подходов к решению проблемы объясняется многообразием типов и пород скота, уровнем продуктивности, условиями и причинами возникновения, факторами риска, а главное наличием большого количества препаратов и способов их применения (Юхова Т.Б., 2010).

## 2.5 Распространение и биологическая роль симбионтных микроорганизмов в родополовых путях коров

В настоящее время общепризнано, что нормальная микрофлора влагалища – совокупность микробиоценозов, занимающих определенные экологические ниши, обеспечивающих их колонизационную резистентность во взаимодействии с иммунной системой организма хозяина. Это обеспечивает постоянство местной среды, которое позволяет макроорганизму бороться с проникновением в него чужеродных агентов. Изменение или нарушение микрофлоры влагалища или появления «чужих» бактерий ведет к адаптивным или же необратимым изменениям в микроэкологической системе. Так среди множества причин нарушений эмбрионального развития особо выделяют роль иммунитета матери и нарушение иммуотрофического равновесия её организма по отношению к формирующемуся зародышу (В.П. Радченков, 1993; , В. М. Сидельникова, 2007; И. И. Соколовская, В. П. Радченков, А. В. Бронская, 1984; А. М. Чомаев, Ч. Б. Колодиев, 2013). Прямым стимулирующим влиянием на систему иммунокомпетентных структур репродуктивного тракта и общую иммунологическую реактивность организма обладает нормофлора влагалища (Е. В. Радзинский, 2011).

Е.Г. Лозовая (2017) установила, что при физиологическом течении эмбриогенеза общая микробная обсеменённость слизи влагалища коров достаточно стабильна и колеблется в пределах  $503,9 \pm 35,4 - 573,2 \pm 48,4$  КОЕ/мл, присутствие лактобактерий зарегистрировано у 66,6–83,3% при титре  $10^{-4},08 - 3,38$ . При задержке развития зародыша на этапе эмбриогенеза и его завершении (60-65 дней) лактобактерии были выделены из влагалищной слизи у 50,0–66,6% животных при снижении их титра в 1,24-1,25 раза. Автор сделала вывод, что общий иммунный статус и колонизационная резистентность половых органов осеменяемых коров играют исключительную роль в формировании и развитии эмбриона.

Иммунодефицит и влагалищный дисбиоз являются одной из причин формирования и проявления эмбриопатий у коров.

Г. Л. Хонин, М.И. Петрова, А.В. Помитун характеризуют микробиоценоз половых органов как количественное и качественное соотношение микроорганизмов, эволюционно сложившееся именно для этой экологической ниши. Нарушение этого равновесия происходит вследствие изменения физиологического и иммунного статусов макроорганизма, а также селекционирования патогенных свойств отдельных представителей микрофлоры по разным причинам. Изменения количественного и качественного показателей микробиоценоза гениталий ведет к дисбиозу. Дисбиотические состояния чаще всего предшествуют клиническому проявлению патологических процессов могут быть причиной восходящей инфекции плода с последующим его невынашиванием. Аборты и рождение недоношенных, нежизнеспособных телят происходит также по причине перинатальной заболеваемости плода. В литературе продолжается дискуссия о возможных инфекционных агентах, которые вызывают мочеполовые инфекции у коров.

Микрофлора влагалища в норме характеризуется большим количеством лактобактерий, которое достигает 70-98% от общего числа микроорганизмов. Род *Lactobacillus* включает 44 вида, однако в нормальном влагалищной среде преобладают виды *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. casei*, *L. brevis* – так называемые палочки Дедерляйна, отличающиеся высокой метаболической активностью. (Е.Ф. Кира, 2001) Лактобактерии являются составной частью микрофлоры влагалища в норме, которая вызывает местную иммунную реакцию. Наличие достаточного количества на слизистой оболочке лактобактерий – важный фактор, обеспечивающий адекватный уровень местных иммунных механизмов. Кроме того, выделяемая в процессе обмена веществ этих микроорганизмов молочная кислота поддерживает рН влагалищной среды в пределах 3,8-4,4, что обуславливает защиту от колонизации слизистой оболочки различными



условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Кроме того палочки Дедерляйна продуцируют перекись водорода, которая является мощным окислителем, оказывающим неспецифическое бактерицидное действие. Таким образом, наличие во влагалище достаточного количества палочек Дедерляйна является индикатором нормально функционирующих механизмов местного иммунитета. (Г. Д. Дранник 2001).

По данным В.И. Краснопольского вагинальная микрофлора, помимо защитной функции, выполняет ферментативную, витаминообразующую, иммуностимулирующую и др. важные функции, в связи с этим ее рассматривают как индикатор состояния влагалища. По медицинским данным (Л. И. Кафарская, Б. А. Ефимов и др.) существует несколько механизмов контроля лактобактериями микрофлоры влагалища. К ним относятся образование молочной и других органических кислот, поддерживающих низкий уровень рН влагалищной среды; продукция перекиси водорода, подавляющей рост других микроорганизмов; высокая адгезивная способность к поверхности эпителиальных клеток, препятствующая колонизации уропатогенных бактерий; выработка лактобактериями бактериоцинов и бактериоциноподобных веществ (лизосим, лактацидин, ацидолин, лактацины), которые также участвуют в регуляции микробиоценоза; неспецифическая стимуляция локальной системы местного иммунитета, активация макрофагов; повышение уровня секреторных иммуноглобулинов; накопление нейтрофилов, активация их секреторной и фагоцитарной функции за счет стимулирующего действия пептидогликана и липополисахаридов клеточной стенки лактобактерий и других микроорганизмов, заселяющих нижние отделы репродуктивного тракта. (Л. Ф. Телешева и др., 2001) О. Ю. Ищенко (2005) показала зависимость состава микрофлоры влагалища женщин от состава микрофлоры кишечника. Она установила, что в составе биоценоза влагалища доминируют лактобактерии в 88,8 % случаев ( $7,2 \pm 0,14 \lg$  КОЕ/мл) по сравнению с бифидобактериями, найденными у 50 % женщин ( $5,6 \pm 0,11 \lg$  КОЕ/мл), в

кишечнике же здоровых женщин наоборот содержание бифидобактерий преобладает над лактобациллами и выявляется у 100% женщин (количество бифидобактерий  $9,07 \pm 0,24$  lg КОЕ/г, количество лактобацилл  $7,9 \pm 0,22$  lg КОЕ/г). По результатам исследований Е. Ю. Леденевой (2009) лактобактерии являются исключительными представителями индигенной облигатно-анаэробной микрофлоры влагалища, снижение интенсивности колонизации которыми приводит к развитию бактериального вагиноза и дисбиоза. Дедерлейн (1982) установил, что влагалищные бациллы при своем развитии употребляют гликоген слизистой оболочки влагалища, расщепляют его до молочной кислоты и этим создают кислую реакцию в ней.

В настоящее время микробиологический профиль влагалища оценивают по наличию отдельных видов симбионтов и интенсивности заселения ими занимаемой экологической ниши (И. Б. Манухин, 2000; И. В. Берлев, Е. Ф. Кира, 2002). При этом не принимаются во внимание такие биологические свойства симбионтных бактерий как адгезивность и факторы персистенции (антилизозимная, «антиинтерфероновая» активность), которые отражают возможность симбионтов, в том числе условно-патогенных, длительно находиться в занимаемом биотопе и противостоять защитным силам макроорганизма (С. В. Черкасов, 1998; И. А. Симчера, 1999; И. Б. Манухин, 2002). Д. А. Эйфельд (2002) в результате изучения адгезивной активности *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. fermenti* получила данные, свидетельствующие о том, что все три изучаемых штамма обладают выраженной адгезивной активностью, поэтому, так как *L. plantarum* и *L. fermenti* являются представителями нормальной микрофлоры, их приживание на слизистой следует рассматривать как восстановление утраченной флоры. Т. М. Забирова (2002) по результатам проведенных исследований по изучению видового состава и биологических характеристик вагинальной лактофлоры выявила, что видовой состав в норме и при дисбиозе характеризуется преобладанием *L. acidophilus*, тогда как доля *L. fermentum*, часто встречающихся в норме, снижается при дисбиозе и

наоборот, *L. rhamnosus* с низким удельным весом в норме гораздо чаще выделяются при дисбиозе. Несмотря на то, что доля *L. plantarum* и *L. casei* при дисбиозе возрастает почти в два раза, тем не менее, она остаётся незначительной.

В современных публикациях сведения о количественном составе нормофлоры половых органов коров крайне скудны. А. И. Кузин (2002) выделил в 85,7 % исследуемых проб влагалищной и цервикальной слизи на разных стадиях стельности и послеродового периода вид *B. subtilis*, что дало ему основание предположить, что *B. subtilis* является симбионтным представителем микрофлоры половых органов здоровых коров. Г. Л. Хонин, М. И. Петрова при исследованиях смывов из влагалища в хозяйствах Омской области обнаружили присутствие лактобактерий в количестве  $1 \times 10^5$ .

Знания о микрофлоре половых путей, ее изменчивости чрезвычайно важны для понимания особенностей процессов при различной инфекционной патологии. Это позволяет выработать адекватные лечебно-профилактические мероприятия и, тем самым, снизить заболеваемость, что имеет как медицинское, так и социальное значение (В. Н. Серов, 2001).

## 2. 6 Пробиотики и их применение

В медицинской акушерско-гинекологической практике исследованиями бактерий-пробионтов вплотную занялись в 40 годы прошлого столетия. Так как наличие большого количества палочек Дедерлейна во влагалище роженицы указывает на благополучное восстановление родополового аппарата после родов, а отсутствие их перед родами свидетельствует об осложнениях в послеродовом периоде эндометриозами различной степени, то ученые пришли к выводу о необходимости разработки препаратов, содержащих симбионтные бактерии для заселения влагалища при дисбиозах. В ветеринарной гинекологии

использование пробиотических препаратов пришлось на 60-е годы прошлого столетия, когда в ветеринарных научных источниках появились сообщения об успешном лечении острых послеродовых эндометритов, в том числе и после задержания последа у животных молочной закваской, а в дальнейшем и пастеризованным заквашенным обратом. Однако основоположниками создания и внедрения классического пробиотического препарата в ветеринарную гинекологию явились ученые Кировского сельскохозяйственного института и НИИСХ Северо-Востока: В. И. Варганов и К. А. Опекунов (1988), которые изучали возможность лечения эндометрита при помощи палочки Дедерляйна. Культуру палочки вводили однократно коровам в канал шейки матки шприцем-катетером по принципу визуально-цервикального метода искусственного осеменения (в дозе 0,8-1 млрд микробных тел). Проведенные исследования свидетельствовали о том, что палочка Дедерляйна не оказала отрицательного влияния на биохимические показатели крови и физиологическое состояние животного. Лечение коров больных эндометритом оказалось эффективным. Из 63 коров, подвергшихся лечению, выздоровели все и после осеменения оплодотворились 53. У 10 коров в результате длительного течения болезни произошли органические изменения в матке и их выбраковали. У некоторых животных после введения в шейку матки палочки наблюдали гиперемии слизистой оболочки влагалища, незначительное беспокойство и увеличение гнойно-катаральных выделений в течение 3-5 дней. По-видимому, эта реакция произошла у животных в результате обострения хронического процесса с выделением молочной кислоты. Усиление выделения экссудата обуславливает усиление процессов отторжения мертвых клеток и пролиферации эпителия слизистой оболочки матки, что оказывает положительное влияние на выздоровление животных и сохранение у них воспроизводительной функции. Пробиотический препарат назвали «Биосан».

Производственные опыты по изучению эффективности пробиотика «Биосан» при эндометритах у коров проводились в целом ряде краев и

областей страны, по Ярославской области (Н. Н. Гушин, 1983; Л. А. Шубина, 1985); по Калужской (И. И. Калошин, Н. Н. Рущик, В. С. Горячев, 1995); по Куйбышевской области (А. П. Ростов, Суворов, 1985); по Краснодарскому краю (А. Н. Турченко, 1985, 1987). А. И. Варганов, К. А. Опекунов (1981) в опытах при скрытых эндометритах указывают, что введение в матку 4-5 мл «Биосана» вызывает оздоровление и оплодотворение у 90 % обработанных коров.

В конце 90-х годов прошлого столетия и начале нового разработан и широко внедряется в медицине новый мультикомпонентный отечественный препарат Симбитер-2 (концентрированная биомасса живых клеток симбиоза микроорганизмов: молочнокислые бактерии (лактобациллы и лактококи), пропионовокислые бактерии, бифидобактерии, уксуснокислые бактерии) Пробиотик содержит широкий набор микроорганизмов, наиболее физиологичных для организма женщины. Препарат разработан специально для коррекции вагинальных дисбиотических нарушений. Симбитер-2 одновременно эффективно восстанавливает микробиоценоз влагалища и кишечника, которые являются основными биотопами общей микрoэкологической системы женского организма и как указывают Б. М. Венцковский, В. А. Товстановская и др. (2002, 2009) эффективность пробиотика высока в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии. В настоящее время пробиотик используют в гинекологии при комплексном лечении бактериального вагиноза, кандидозного вагинита и др., в акушерской практике при анемиях беременных, угрозе преждевременного прерывания беременности, санации влагалища перед родами и для профилактики послеродовых гнойно-септических осложнений, санация молочных желез и др.

В. В. Подберезный (1995) указывает, что при применении пробиотика «Эндобактерина» в сухостойном периоде снижается заболеваемость коров эндометритом и маститом.

По данным А. В. Воробьева, Ю. В. Лимоновой и др.(2009) применение споропротектина, препарата, содержащего полный бактериальный комплекс инактивированных бактерий рода *Bacillus*, способствует благополучному течению родов на 14,2 %, уменьшает возникновение послеродовых заболеваний: маститов, эндометритов; под влиянием данного иммуностимулятора отмечена нормализация полового цикла у опытных коров.

Сотрудниками института экспериментальной и клинической ветеринарной медицины УААН г. Харькова разработан пробиотик Болмол для профилактики субклинических маститов (Б. Т. Стегний, Т. Ю. Труськова, 2004, Б. Т. Стегний, С. А. Гужвинская, 2005).

В разных странах мира лактобациллы используются для производства пробиотиков как в виде монокультур, так и в ассоциациях двух штаммов. Наиболее часто в состав серийно выпускаемых пробиотиков включают такие лактобациллы, как *L. acidophillus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*. (А. И. Петенко, А. Г. Кощев, 2007).

В. Г. Гавриш (1988) применял для лечения эндометрита у коров препарат Бализ, являющийся продуктом ферментации бактерий *S. lusobacter ohydans*. Выявленным больным коровам вводили в полость матки однократно по 20 мл 0,8 %-го раствора Бализа, Мастисана А, 5 % эмульсии йодвисмутсульфамида, 3 % раствора эндофарма и др. Исследования показали, что Бализ превосходит сравниваемые препараты по индексу оплодотворения, сроку выздоровления животных и суммарному индексу эффективности.

Г. А. Ноздрин, О. Ю. Леденева и др. (2003) применяли пробиотик Ветомгин, являющийся иммобилизованной высушенной споровой биомассой бактерий *B. subtilis* и *B. licheniformis* на пенообразующей основе и пришли к заключению, что ветомгин является эффективным лечебно-профилактическим средством при гнойно-катаральном эндометрите у коров. При применении с профилактической целью Ветомгина коровам в

послеродовой период заболеваемость животных сокращается на 20 %, протекает в легкой форме, продолжительность лечения сокращается на 4-5 дней, сервис периода – на 5 суток. При назначении Ветомгина с лечебной целью при острых гнойно-катаральных эндометритах продолжительность лечения сокращается на 12 суток, сервис периода – на 44,8 дней.

Н. Г. Мясникова (2011) отмечает высокую профилактическую эффективность послеродовых эндометритов коров с использованием пробиотического препарата «Бацинил» при внутриматочном его введении в дозе 10 мл 1 раз в день в течение 3 дней, которая составляет 87,5-88,9% и не оказывает отрицательного влияния на гематологические и биохимические показатели организма коров.

М. В. Ряпосова (2012) при изучении эффективности пробиотического препарата Моноспорин для лечения хронических эндометритов у высокопродуктивных коров в условиях молочного комплекса пришла к выводу, что Моноспорин способствует нормализации микробиоценоза матки, восстановлению репродуктивной функции высокопродуктивных коров и сокращению выбраковки по причине бесплодия. Так в группе с применением Моноспорины период от начала лечения до восстановления половой цикличности сократился на 17,36 дня, индекс оплодотворения – на 0,56. Произошло достоверное сокращение периода от начала лечения до оплодотворения на 27,12 дней, периода от родов до оплодотворения – на 35,93 дня. И.В. Марцинковская (2008) установила высокую эффективность применения пробиотиков при лечении острых послеродовых эндометритов: при использовании «Мультибактерина ветеринарного» и закваски бактериальной «Авена» выздоравливает 80-100% животных, так как штаммы лактобацилл, входящие в состав «Мультибактерина ветеринарного» и энтерококки, входящие в состав Закваски бактериальной «Авена», обладают выраженной антагонистической активностью *in vitro* по отношению к типовым штаммам кишечной палочки, синегнойной палочки, протей, стрептококков групп А, В, С, G, а также к культурам кишечной палочки,

протей и гноеродного стрептококка, выделенным в условиях животноводческих хозяйств.

О. В. Золотарева (2004) при исследовании действия пробиотика Биоспорин на микрофлору влагалища женщин пришла к выводу, что комбинированная двухэтапная терапия препаратами имидазольного ряда с последующим назначением биоспорина, является наиболее эффективной и позволяет снизить инфекционные осложнения беременности, родов и послеродового периода в 75,5% случаев. Данная схема обеспечила элиминацию факультативной и облигатно-анаэробной микрофлоры, микроаэрофилов, грибов рода *Candida* и увеличивает титр лактобацилл.

Т. В. Чумаева (2004) в результате проведенных исследований выяснила, что споровый пробиотик Биоспорин в различных лекарственных формах (лиофилизат, суппозитории) проявляет высокую антагонистическую активность в отношении условно-патогенной микрофлоры и грибов рода *Candida*, и, следовательно, может использоваться при лечении вульвовагинального кандидоза у беременных.

Д. В. Губанов (2001) изучал действие пробиотического препарата из штамма *Bacillus subtilis* № 15 под названием «Спорметрин». Для культивирования биомассы препарата использована питательная среда в состав которой входит пептонный бульон, обогащенный растительными экстрактами, дрожжевым гидролизатом и глюкозой. По данным исследователя введение препарата «Спорметрин» в полость матки отелившимися коровам позволяет сократить заболеваемость эндометритами на 29,35 %. При этом увеличивается количество плодотворно осемененных коров на 12,73 %, уменьшается средняя продолжительность сервис-периода на 7,64 дня и показатель индекса осеменения на 0,18.

По данным Л. Г. Войтенко (2000) наилучшей профилактической эффективностью по отношению к острому послеродовому эндометриту (100,0 %) и положительным влиянием на воспроизводительную функцию коров обладает сочетанное применение Виталена внутримышечно за 45-50



дней до отёла в дозе 10,0 мл и Споробактерина перорально в дозе 200 млрд. микробных клеток с концентрированными кормами ежедневно в течение 10 дней после отёла. По мнению автора внутриматочное введение Споробактерина не обеспечивает нужный профилактический эффект в отношении острого послеродового эндометрита у коров (40,0 % заболеваемость) и вызывает высокую микробную контаминацию маточного содержимого. Е.И. Ермоленко (2009) доказала способность молочнокислых бактерий, вводимых интравагинально при экспериментальном вагините у крыс, вызывать быструю гибель патогенных бактерий (эшерихий, стрептококков группы В, стафилококков) и предупреждать развитие местной воспалительной реакции. Ею впервые показано, что внутриматочное введение коровам LAB (*L. fermentum* Z) эффективно устраняет симптомы послеродового эндометрита, вызывает элиминацию патогенных микроорганизмов и стимулирует системный иммунный ответ (выработку Ig M и IgA, увеличивает лизоцимную активность сыворотки крови).

А. И. Акимочкин (2005) на основании исследований установил высокую антагонистическую активность препарата Биод-5 (препарата на основе сухих микробиологических культур *B. subtilis* шт. ТПИ 13 и *B. licheniformis* шт. ТПИ 11) по отношению к патогенной микрофлоре при эндометритах у коров. По данным автора оптимальная однократная терапевтическая доза препарата Биод-5 при лечении эндометрита у коров составляет 37,5 млрд. м.т. Оптимальный интервал между внутриматочными введениями препарата составляет 24 часа. Профилактическая эффективность препарата Биод-5 у коров с нормальным отелом и при задержании последа после его оперативного отделения составила 92% и 70%, оплодотворяемость - 91,3 % и 82 % соответственно.

М. В. Бирюков (2004) считает, что применение пре- и пробиотических препаратов свиноматкам в последние 10 дней супоросности в значительной степени предупреждает возникновение и развитие у них послеродовых болезней. Наиболее выраженный профилактический эффект обеспечивают

«Интестевит» (91,6%) и «Бифитрилак» (62,5%), в меньшей степени - «Асид Лак» (50%), «Субалин» (41,7%) и «БСЛ» (33,3%).

К. И. Мелконян (2009) сделала вывод, что использование в комплексном лечении больных с метроэндометрием пробиотического препарата третьего поколения (Бион-3) оказалось наиболее эффективным и перспективными в плане устранения воспалительного процесса, нормализации микрофлоры и функционирования системы антиоксидантной защиты. Использование в комплексном лечении метроэндометриа пробиотических препаратов 1 поколения (Аципол) способствует восстановлению естественного состава микрофлоры, что подтверждено бактериологическими посевами у наблюдаемых женщин, но не нормализует баланс в системе проантиоксиданты.

Н. Н. Еланкова (2011) по результатам своих исследований рекомендует применение жидкого пробиотика в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, говоря, что оно положительно влияет на клиническое течение заболевания.

Ю.А. Чекункова, Н.Ю. Беляева, А.И. Ашенбреннер, Ю.А. Хаперский (2017) установили, что при применении комплексного пробиотического препарата «Фометрин», микробиоценоз матки изменился и был представлен ассоциациями бактерий нормальной микрофлоры (*Bacillus*, *Lactobacillus spp.* – 41,7 %), непатогенными стафилококками, стрептококками и кишечной палочкой (*Staphylococcus simulans* – 8,3%, *Streptococcus agalactiae* – 16,70, *Streptococcus viridans* – 16,7, *Escherihia coli* – 8,3%).

Ю. Н. Бригадиров (2017); А. Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, Т. А. Ерина (2018) для коррекции микробиоценоза влагалища свиноматок и глубокостельных коров применяли разработанный нами пробиотический препарат Гипролам.

## 2.7 Заключение по обзору литературы

Анализируя вышеизложенное, можно отметить, что острые послеродовые эндометриты по данным большого количества исследователей остается значимой проблемой ветеринарной науки, эта патология широко распространена и наносит огромный экономический ущерб. Постоянно проводится исследование этиологической структуры, причин возникновения, разрабатываются новые препараты и схемы профилактики и лечения острых послеродовых эндометритов у коров, но с учетом стремительно меняющихся условий содержания маточного стада, возникновения резистентных штаммов микроорганизмов, проблема остается и требует дополнительных исследований и новых подходов.

### 3 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в 2010-2019 гг. в отделе терапии и акушерства Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного подразделения ФГБНУ Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии в соответствии с планом научно-исследовательских работ по заданию НИР с 2011г по 2019 гг. № 08.04.02.01 (2011-2014 гг.), № 0688-2014-0054 (2015-2018 гг.), №. 0688-2019-0007.

В работе использованы данные отчетности Департамента ветеринарии Краснодарского края, данные годовой отчетности хозяйств Краснодарского края за 5 лет, а также данные годовой и текущей отчетности отдела терапии и акушерства Краснодарского НИВИ.

Опыты на сельскохозяйственных животных были проведены на коровах голштино-фризской, айрширской пород и помесей в условиях сельхозпредприятий Краснодарского края: ОАО «им. Ильича» Выселковского района, ОАО «Прогресс» Гулькевического района, ООО филиал Смоленский «Предгорье Кавказа» Северского района, ЗАО АФ «Искра» Тимашевского района, ООО «Хуторок» Тимашевского района, ООО «ЮКа» Брюховецкого района, «Родина» Ейского района, АФПЗ «Нива» Каневского района. Всего в опытах участвовало 1122 коровы, было исследовано 285 проб цервикально-маточной слизи, определена чувствительность выделенных микроорганизмов к 27 антибактериальным и к 4 фунгицидным препаратам разных фармакологических групп, а также антагонистическая активность штаммов-пробионтов по отношению к полевым культурам.

В проведении экспериментальных исследований использовали самцов и самок беспородных белых мышей массой 20-22 г, половозрелых беспородных белых крыс массой 150-200г, кроликов-альбиносов, морских свинок массой 300-330 г. Всего 160 белых беспородных крыс, 142 беспородные белые мыши, 6 кроликов-альбиносов, 30 морских свинок.

Лабораторному анализу было подвергнуто 534 образца крови. Гематологические исследования проводили на гематологическом анализаторе Mythic 18 (Швейцария), СОЭ определяли методом Панченкова. Биохимические показатели крови: концентрацию общего белка, липидов и билирубина, активность аспартат- и аланинаминотрансфераз, щелочной фосфатазы концентрацию мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, фосфора, холестерина определяли на анализаторе Metrolab 1600 (Аргентина) с использованием наборов «ДиаВетТест» (Россия). Фракции белка определяли электрофорезом в агарозном геле. Для определения факторов неспецифической резистентности использовали тест бактериального фагоцитоза нейтрофилов с учетом степени его завершенности по отношению к бактериям *Staphylococcus aureus* (№209 Р) по И.В. Нестеровой с соавт. (1996). Бактерицидную активность сыворотки крови (БАСК) определяли по О.В. Смирновой и Т.А. Кузьминой (1966), лизоцимную (ЛАСК) – по Д.Г. Дорофейчук, Т-, В-, НК-лимфоциты методом Пирса в модификации Н.Н. Гугушвили с соавт. (2000) с прочным синим и  $\alpha$ -нафтилацетатом.

Отбор проб маточных выделений и влагалищных смывов от больных эндометритом и здоровых коров проводили по методике Н.Н. Михайлова, М.А. Лучко и З.С. Коновой (1967). Видовой состав микрофлоры половых путей был определён у 285 коров, больных послеродовым эндометритом и в динамике у 120 коров в 1, 7, 14 дни после отела.

С целью определения состава микрофлоры матки осуществляли посев полученного материала на МПБ, МПА, МПА с 5% дефибрированной крови барана, МПА с 7,5% натрия хлорида, МПА с 1% глюкозой, среды Эндо, Сабуро. Посевы инкубировали при +38°C в течение 24 ч. Культуральные свойства выделенных культур определяли по внешнему виду колоний микроорганизмов, характеру роста на питательных средах. Учитывали форму колоний, размер, цвет, прозрачность, характер поверхности, наличие или отсутствие зоны гемолиза, тинкториальные свойства. Для биохимической идентификации бактерий использовали

пластины биохимические дифференцирующие энтеробактерии и стафилококки научно-производственного объединения «Диагностические системы», г. Нижний Новгород, углеводные среды Гисса. Видовую принадлежность бактерий устанавливали, руководствуясь «Определителем бактерий» Берги (1980) и рекомендациями Н.Н. Михайлова (1983), В.М. Карташовой с соавт. (1988), а грибов - «Определителем патогенных, токсигенных и вредных для человека грибов» (1979) и также «Атласом грибов патогенных для сельскохозяйственных животных и птиц» (1953). Идентификацию проводили с учетом морфологических, культуральных и биохимических свойств микробов по общепринятым методикам (Сидоров М.А. 1982). Патогенность изучали при внутрибрюшинном заражении белых мышей массой 16-18 г 1 млрд/мл взвесью смывов суточных агаровых культур в объеме 0,2-0,5 мл (200-500 млн микробных клеток). Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили на среде АГВ методом диффузии в агар с использованием стандартных дисков с антибиотиками, луночным методом и методом последовательных серийных разведений в МПБ.

Для изучения механизма заражения и развития эндометрита бактериально-микозной этиологии были проведены острые опыты *in vivo* на лабораторных животных. В первой серии опыта отобрали 2 группы крыс. Первую группу заражали ассоциацией *S. aureus*+ *E. coli*+ *A. fumigatus* за 2-3 дня до родов, а вторую той же ассоциацией микроорганизмов и грибов сразу после родов. Для заражения использовали 1 млрд. взвесь суточных культур в физиологическом растворе и 150 тыс. спор грибов рода *Aspergillus fumigatus*, которые вводили крысам внутривлагалищно в объеме 0,2 мл каждой.

Во второй серии опытов проводили заражение крыс ассоциацией культур *S. aureus*+ *E. coli*+ *C. albicans*. Было отобрано 2 группы крыс по 5 животных в каждой группе изаражено по схеме, аналогичной первой серии опыта.

Гистологические исследования выполнялись в отделе патоморфологии Краснодарской МВЛ. Отбор, фиксацию, проводку и заливку материала осуществляли общепринятыми в патоморфологии методами (Г.А. Меркулов, 1969). Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, срезы толщиной 4-5 мкм готовили при помощи полуавтоматического санного микротомы МС-2. готовые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрию структур проводили при помощи окуляр-микрометра. Расчеты – по следующей формуле:

$$m=(a \cdot c):b; \text{ где}$$

a- число делений объект-микрометра;

b- число делений окуляр-микрометра;

c- величина одного деления объект микрометра (в мкм или мм).

Для окуляра 7:- при объективе 40- 1 деление 2,9 мкм;

- при объективе 20- 1 деление 5,5 мкм;

- при объективе 8 - 1 деление 14 мкм;

- при объективе 3,5- 1 деление 32 мкм;

Фотографирование осуществляли с помощью микрофотонасадки МФН-12.

Постановку диагноза острый послеродовой эндометрит у коров осуществляли с использованием наружных, вагинальных, ректальных и ультразвукового исследований. При наружном исследовании животных устанавливали состояние вульвы, наличие или отсутствие выделений из половых органов, их цвет, запах и консистенцию. Вагинальное исследование проводили при помощи влагалищного зеркала и модифицированного прибора «Циклоп М». При этом учитывали состояние слизистой оболочки влагалища и влагалищной части шейки матки, их целостность, положение шейки матки и степень раскрытия ее канала, а также характер и объем маточных выделений. УЗИ исследование проводили УЗИ-сканером Hitachi Aloka.

Для изучения иммунобиологических механизмов развития острых послеродовых эндометритов по принципу пар-аналогов было создано 2

группы коров по 20 голов в каждой группе, находящихся в сухостойном периоде. У животных брали кровь на морфологические, биохимические, иммунологические показатели, а также определяли количество прогестерона и эстрадиола. Определение прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови коров проводили методом иммуноферментного анализа на анализаторе Униплан, с использованием реактивов Алькор Био.

Испытания разработанных нами препаратов включали их экспериментальную и клиническую оценку. Экспериментальная оценка препаратов предусматривала следующие исследования: а) изучение физико-химических свойств; б) определение стабильности и срока годности; в) изучение специфического действия; г) определение безвредности.

Для выявления оптимального соотношения компонентов пробиотического препарата были проведены исследования антагонистической, кислотообразующей способности штаммов-пробионтов из коллекции ООО «Биотехагро».

Для проведения испытаний препарата Гипролам на стабильность от партии №3, произведенной 04.06.2014 г., и расфасованной частично в контейнеры полимерные, частично в стеклянные флаконы и частично в тубы из полимерных материалов были отобраны образцы в количестве:

- 71 контейнера полимерного по 100 мл (всего – 7,1 л);
- 71 стеклянного флакона по 100 мл (всего – 7,1 л);
- 71 тубы из полимерных материалов по 100 мл (всего – 7,1 л).

Препарат хранили в морозильной камере при температуре минус 18°C без доступа света. Стабильность препарата изучали во время хранения после разморозки при температуре от +2 °С до +6 °С и +10°C

Пробы отбирались на момент выпуска препарата, а затем в течение срока его хранения препарата в морозильной камере при температуре минус 18°C 1 раз в месяц в течение 7,5 месяцев. Для проведения испытаний препарат размораживали в течение получаса при комнатной температуре.



Для изучения стабильности Гипролама через 3, 5 и 7,5 месяцев от каждой партии препарата, хранящегося при температуре минус 18°C, было отобрано по 9 контейнеров, которые хранили при температуре от +2° до +10°C в течение 45 дней. В течение срока хранения периодически брались пробы препарата для анализа: на момент разморозки, через 15 дней от даты разморозки и через 45 дней от даты разморозки.

Для проверки стабильности препарата в случае его однократной разморозки и хранения при температуре от +2° до +10°C в течение 9 дней с последующей заморозкой и хранением при температуре минус 18°C до истечения срока годности.

Для определения стабильности препарата Гипролам от образцов, хранившихся 1 месяц и 4 месяца от даты изготовления было отобрано по 18 контейнеров. После разморозки пробы помещали на 9 дней в холодильные камеры при температуре +2°C – +10°C. Через девять дней препарат опять замораживали и дальнейшее хранение осуществляли при температуре минус 18°C. Проверку стабильности препарата Гипролам определяли через 1 месяц, через 45 дней и 3 месяца, учитывая физико-химические, органолептические свойства, КОЕ *Lactobacillus fermentum B-2940* и *Lactococcus lactis subsp.lactis 57<sub>4</sub> B-3145* и кислотность проб препарата.

Для проверки стабильности препарата Гипролам после двукратной разморозки 3 контейнера размораживали второй раз через 5 месяцев один из которых был проверен на стабильность через пол часа после разморозки, а 2 контейнера через 45 дней хранения температуре +2°C – +10°C. Аналогично исследовали Гипролам через 7,5 месяцев от даты изготовления. 9 контейнеров, которые изначально были отобраны через 1 месяц от даты изготовления и хранились в течение 9 дней при температуре +10°C были проверены на стабильность по той же схеме.

Исследование на стабильность 18 контейнеров, отобранных через 4 месяца от даты изготовления, были проведены по схемам, аналогичным для контейнеров, отобранных через месяц от даты изготовления

Испытания проводили в соответствии с методиками, изложенными в разделе 7 СТО 74267440-0005-2015.

Внешний вид и цвет Гипролама определяли визуально при дневном рассеянном свете, при освещении лампами накаливания или люминесцентными лампами. Запах – органолептически.

Для определения кислотности использовали спиртовой раствор индикатора фенолфталеина массовой концентрации  $10\text{г/дм}^3$ , приготовленный по ГОСТ 4919.1-77 «Реактивы и особо чистые вещества. Методы приготовления растворов индикаторов». В две конические колбы вместимостью  $250\text{см}^3$  отбирали пипеткой  $10\text{ см}^3$  препарата и добавляли  $25\text{см}^3$  дистиллированной воды. К растворам в колбы прибавляют 5 капель спиртового раствора индикатора фенолфталеина и при непрерывном перемешивании титровали из бюретки  $0,1\text{моль/дм}^3$  раствором гидроксида натрия до получения слабо-розовой окраски, не исчезающей в течение 30с. Отмечали объем использованного на титрование реактива. Для обработки результатов использовали формулу:  $^0\text{T}=\text{V}\times 10$ , где V – объем гидроксида натрия (0,1 М), пошедший на титрование. За окончательный результат испытаний принимали среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, допускаемое расхождение между которыми не превышало 0,05%.

Определение количества жизнеспособных микроорганизмов проводили по методике, предложенной производителем (п.7.3 СТО 74267440-0005-2015), путем подсчета КОЕ *Lactobacillus fermentum* B-2940 и *Lactococcus lactis subsp.lactis* 57<sub>4</sub> B-3145 на среде следующего состава: лактоза (10,0 г), цистеин (0,5 г), калия гидрофосфат однозамещенный (2,0г), магния сульфат 7-водный (0,12 г), натрий лимоннокислый трех замещенный 5,5-водный (6,6 г), кукурузный экстракт (15,0 мл), пептон (10,0 г), агар-агар (2,5 г), вода (до 1000 мл). Для учета *Lactococcus lactis subsp.lactis* 57<sub>4</sub> B-3145 и *Lactobacillus fermentum* B-2940 из разведений препарата  $10^{-6}$  и  $10^{-7}$  после тщательного перемешивания стерильно вносили по  $1,0\text{ см}^3$  суспензии в две чашки Петри.

Затем в каждую чашку стерильно заливали по 10,0-15,0 см<sup>3</sup> расплавленной и охлажденной до 45-48°C среды для учета молочнокислых бактерий. Чашку Петри с застывшей средой помещали в термостат при температуре (37±1)°C. Учет выросших колоний *Lactococcus lactis subsp. lactis* 57<sub>4</sub> проводили через 16 часов термостатирования. Подсчет колоний *Lactobacillus fermentum* 44/1 – через 48 часов. Число жизнеспособных клеток (X) в млн./см<sup>3</sup> определяли по формуле  $X=N \times 10^P$ , где N – число выросших колоний (среднее арифметическое из двух параллельных чашек); P – порядковый номер десятикратного разведения в которых отмечается рост в чашке. За конечный результат принимали среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, допустимое расхождение, между которыми не превышало 10,0 %.

Подлинность препарата Гипролам определяли методом бактериологического контроля в мазках, окрашенных по Граму в соответствии с ГОСТ Р 54065-2010 «Средства лекарственные для ветеринарного применения пробиотические. Методы определения пробиотических микроорганизмов».

Определение микробиологической чистоты проводили в соответствии с ГОСТ Р 55291-2012 «Средства лекарственные пробиотические для ветеринарного применения. Методы микробиологического анализа».

Для изучения антагонистической активности штаммов *Lactobacillus fermentum* 44/1 и *Lactococcus lactis subsp. Lactis* 57<sub>4</sub> использовали «чашечный» метод М. Литвинова (1947) в модификации Н.С. Егорова (1965).

В чашки Петри наливали расплавленную и охлажденную до 45<sup>0</sup>С среду Мерка, затем добавляли небольшое количество бульонной культуры штамма-пробионта. Перемешивали содержимое чашки и оставляли до остывания агара. Затем помещали в термостат при 37<sup>0</sup> С на 48 часов. Через 2 суток стерильным скальпелем удаляли из чашки половину агаровой пластинки с выросшим на ней пробионтом. В свободную часть чашки заливали 10 мл МПА. После застывания среды на нее сплошным газонем засеивали тест-

микроб. Результат учитывали через 24 часа по зоне задержки роста между пробионтом и тест-микробом.

Исследование качественного и количественного состава кислот в препарате Гипролам проводили на аппарате Капель методом капиллярного зонного электрофореза.

Для выявления оптимального соотношения компонентов при конструировании Флоринзола провели мониторинг 27 антимикробных препаратов различных фармакологических групп разных поколений, сравнивая их активность в отношении полевых культур *S. xylosum*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* и *E. coli* и *K. pneumoniae* и *S. boum*. Определяли чувствительность выделенных дрожжеподобных и плесневых грибов к клотримазолу, нистатину, флуконазолу, амфотерицину. На основании полученных данных, была подобрана композиция антибиотиков с наиболее выраженными антимикробными свойствами. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) антибиотиков рифампицин и флорфеникол в отношении условно-патогенной микрофлоры, изолированной из полости матки коров, больных эндометритом определяли методом серийных разведений в жидкой питательной среде. За минимальную подавляющую концентрацию принимали наименьшую концентрацию антибиотика, обеспечивающую отсутствие роста микроорганизмов при контрольных посевах.

Исследование антибактериальной и антимикотической активности различных композиций препарата Флориназол и входящих в его состав компонентов проводили методом диффузии с применением лунок с антибиотиком на среде АГВ и методом последовательных серийных разведений в МПБ в сравнении с другими антибактериальными и антимикотическими препаратами.

Сроки развития резистентности у микроорганизмов к Флориназолу изучали путем последовательных пассажей на жидких питательных средах с

суббактерицидными концентрациями препарата и контрольными посевами на плотные питательные среды.

Изучение стабильности препарата Флориназол и срока годности проводили в соответствии с ГОСТ 42-2-72 на основании предложенной инструкции по проведению работ с целью определения срока годности лекарственных средств на основе метода ускоренного «старения». По результатам, полученным в процессе «ускоренного старения» лекарственных средств определяли температуру хранения Флориназола.

Срок годности при температуре хранения связан с экспериментальным сроком годности при повышенной температуре экспериментального хранения следующей приближенной зависимостью.

$$C = K \cdot C_3,$$

где коэффициент соответствия

$$K = A \cdot 10^{\frac{t_3 - t_{xp}}{10}}.$$

Которая основана на правиле Вант-Гоффа о 2-4 кратном росте скоростей химических реакций при увеличении температуры на 10°C.

Острую и хроническую токсичность Гипролама и Флориназола, раздражающее действие на слизистую оболочку глаза и кожно-резорбтивное действие определяли согласно методическим рекомендациям по изучению общетоксического действия фармакологических средств, методическим указаниям по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных; ГОСТу Р 54063-2010 «Средства лекарственные для животных. Методы определения безвредности»; Методическим указанием по изучению общетоксического действия фармакологических средств.

Опыты проводились в лаборатории акушерства и гинекологии с.х. животных и вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. Экспериментальные животные находились в условиях вивария, имели свободный доступ к воде, температурный и световой режим соответствовал требованиям содержания лабораторных животных, животные находились в пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой в качестве подстилки и получали гранулированный корм ПК 120-3. В день проведения эксперимента животных лишали воды в связи с большим объемом введения исследуемого препарата. Перед постановкой опыта животных выдерживали в карантине 12 дней.

Оценку острой токсичности препаратов Гипролам и Флориназол изучали в двух сериях опытов. Животных подбирали и распределяли по группам по принципу парных аналогов.

В первой серии опыта использовалось 64 беспородные белые мыши (32 самки и 32 самца) массой 20-25г и 48 половозрелых беспородных белых крыс (24 самок и 24 самцов) массой 150-200 г.

Животные при исследовании каждого опытного препарата были распределены на 4 группы по 8 мышей и 6 крыс в каждой группе.

Препараты подопытным животным вводили однократно, внутрижелудочно, с помощью шприца и иглы с наплавленной оливой. Концентрация действующих веществ препарате Флориназол в 1см<sup>3</sup> была согласно прописи препарата. Концентрация бактериальных клеток в препарате Гипролам составляла 1x10<sup>8</sup> КОЕ/мл. В контрольной группе мышам и крысам вводили физиологический раствор.

Препараты Флориназол и Гипролам крысам первых групп вводили внутрижелудочно в дозе 4 см<sup>3</sup>, вторых групп в дозе 6 см<sup>3</sup>, третьих групп – 8 см<sup>3</sup>. Крысы четвертых групп служили контролем, животным этих групп вводили физ. раствор в объеме 8 см<sup>3</sup>. Мышам первых групп препараты вводили в дозе 0,5 см<sup>3</sup>, вторых групп – 0,7 см<sup>3</sup>, третьих групп – 1,0 см<sup>3</sup>.

Мыши четвертых групп служили контролем, им вводили физиологический раствор в дозе 1,0 см<sup>3</sup>.

Во второй серии опыта было использовано 24 мыши, разделенных на 3 группы по 8 животных (12 самцов и 12 самок) и 24 крысы, разделенных на 3 группы по 8 животных (12 самцов и 12 самок) (при исследовании препарата Флориназол) и 18 половозрелых беспородных белых крыс, разделенных на 3 группы по 6 животных (9 самцов и 9 самок) и 18 половозрелых беспородных белых мышей, разделенных на 3 группы по 6 животных (9 самцов и 9 самок) (при исследовании препарата Гипролам). Препараты вводили внутрибрюшинно. Живая масса мышей составляла 20-25г, масса крыс 180-220 г.

Мышам первых групп испытуемый препарат вводили внутрибрюшинно в дозе 0,5 см<sup>3</sup> однократно. Крысам первых групп испытуемый препарат вводили внутрибрюшинно в дозе 2,5 см<sup>3</sup> однократно.

Мышам вторых групп испытуемый препарат вводили внутрибрюшинно в дозе 1 см<sup>3</sup> однократно. Крысам вторых групп испытуемый препарат вводили внутрибрюшинно в дозе 5 см<sup>3</sup> однократно.

Мыши и крысы третьих групп служили контролем, животным этих групп вводили стерильный физиологический раствор в объеме 1 см<sup>3</sup> и 5 см<sup>3</sup> соответственно.

Хроническую токсичность препаратов изучали на белых мышах и крысах. Животные были подобраны и распределены по группам по принципу парных аналогов, содержались в идентичных условиях кормления и содержания. Количество животных в группах определяли целесообразностью объективной оценки полученных результатов и их статистической достоверности (n не менее 5), согласно методическим рекомендациям по изучению общетоксического действия фармакологических средств, методическим указаниям по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных; ГОСТу Р 54063-2010 «Средства лекарственные для животных. Методы определения

безвредности»; Методическим указанием по изучению общетоксического действия фармакологических средств.

Хроническую токсичность каждого препарата: Гипролам и Флориназол изучали на 40 беспородных белых мышах массой тела 20-25 г и 24 беспородных белых крысах массой тела 150-200 г.

Мышам испытуемых групп препараты вводили в желудок, при помощи шприца и иглы с наплавленной оливой, в дозе 0,3 см<sup>3</sup> на 1 введение в течение 30 дней. За животными вели клинические наблюдения, учитывая их поведение, общее состояние и аппетит.

По истечении 7 дней после последнего введения препарата по 5 мышей из каждой группы было подвергнуто эвтаназии и вскрыто, для изучения состояния внутренних органов. За остальными 5 мышами продолжали вести наблюдение в течение 3 недель, учитывая их поведение, общее состояние и аппетит.

Крысам первой группы препараты Гипролам и Флориназол вводили в желудок, при помощи шприца и зонда, в дозе 2 см<sup>3</sup> на 1 введение в течение 30 дней. За животными вели пристальное наблюдение, учитывая их поведение, общее состояние и аппетит.

По истечении 7 дней после последнего введения препарата по 3 крысы из каждой группы было подвергнуто эвтаназии и вскрыто, было изучено состояние внутренних органов. За остальными крысами продолжали вести наблюдение в течение 3 недель, учитывая их поведение, общее состояние и аппетит.

Мыши и крысы второй группы служили контролем, вместо препаратов им вводили стерильный физиологический раствор в тех же дозах.

Изучение раздражающего действия на слизистые оболочки глаз препаратов Гипролам и Флориназол проводилось на трёх кроликах альбиносах на каждый препарат согласно ГОСТ Р ИСО 10993.10-99. Перед началом исследования визуально оценивали состояние глаз каждого кролика для выявления выраженных повреждений. Каждому животному в нижний



отдел конъюнктивального мешка правого глаза вносили препарат в дозе  $0,1\text{см}^3$ . После инсоляции веки соединяли и держали в таком положении в течение 1 сек. Второй глаз служил контролем. Обследование животных проводили через 10, 30, 60 минут, а в дальнейшем через 24, 48 и 72 часа после введения препаратов. При этом оценивали состояние роговицы, радужной оболочки, конъюнктивы, хематоз и наличие выделений.

Изучение кожно-резорбтивного действия для тестируемых препаратов проводили на 6 кроликах-альбиносах, по 3 кролика на препарат, которым за сутки до эксперимента тщательно выстригали шерсть на симметричных участках обоих боков, один из которых служит контролем. Площадь обрабатываемой поверхности кожи составляла 5 - 8% поверхности тела животного. На кожу накладывали марлевый тампон, смоченный в тестируемых препаратах и фиксировали его полупрозрачной повязкой с 4-х-часовой экспозицией. Оценка местного действия препарата на кожу оценивалась сразу после окончания экспозиции, а также через 24, 48 и 72 часа. Опыты проводили не одновременно.

Изучение сенсibiliзирующего действия препаратов проводили на 30 морских свинок, по 15 морских свинок-альбиносов массой 300-330 г на каждый препарат в соответствии с «Оценкой биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследование раздражающего и сенсibiliзирующего действия» (Утвержденной и введенной в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 августа 2009 г. ГОСТ Р ИСО 10993-10-2009). За день до начала исследования на участках кожи 15-20 см подопытных животных тщательно выстригали шерсть. Доза, вводимая внутрикожно в каждый подопытный участок, составляла  $0,1\text{ см}^3$ . Для всех аппликаций использовали кусочки фильтровальной бумаги, пропитанные исследуемым материалом, которые прикладывали на выстриженные участки кожи и фиксировали бинтом вокруг тела животного. Предварительно всем животным вводили полный адъювант Фрейнда. Затем каждому животному в выстриженные

участки кожи делали парные внутрикожные инъекции по 0,1 см<sup>3</sup> растворов:

- 1) животным опытных групп смесь адьюванта Фрейнда с физиологическим раствором 1:1, контрольным животным – физиологический раствор.
- 2) животным опытных групп – исследуемый препарат, контрольным животным – физиологический раствор.
- 3) животным опытных групп вводили смесь испытуемого препарата с адьювантом Фрейнда 1:1, контрольным животным – смесь физиологического раствора с адьювантом Фрейнда 1:1.

Через 7 дней после внутрикожных инъекций начинали накожные аппликации препарата на спину в области лопаток каждого животного, используя для этого пропитанные препаратом кусочки фильтровальной бумаги размером 20\*40 мм, которые фиксировали бинтом. Повязку и кусочки фильтров удаляли через 48 ( $\pm 2$ ) часов. Контрольным животным вместо препарата кусочки фильтров пропитывали физиологическим раствором. Затем через 14 дней после фазы местного воздействия проводили провокационную пробу препарата с подопытными и контрольными животными. Для этого делали аппликацию препарата на кожу бока каждого животного, используя кусочки фильтра, пропитанного препаратом, которые фиксировали повязкой. Повязку и кусочки фильтров снимали через 24 часа. Поверхность участков осматривали через 24, 48 и 72 часа после снятия повязки. Описывали и оценивали степень кожной реакции.

Для определения фармакокинетики препарата Флориназол у коров после однократного введения препарата отбирали образцы крови в пробирки для получения плазмы. Взятие образцов крови осуществлялось в дискретные интервалы времени: через 0; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0 и 24,0 часа. Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Agilent 1100» с УФ-детектором и компьютером с соответствующим пакетом программ для обсчета хроматограмм.

Определение оптимальной профилактической дозы препарата Гипролам проводили на 120 коровах-аналогах, разделенных на 4 группы по 30 животных в каждой группе. Испытуемая доза препарата в первой группе

составила 50 см<sup>3</sup>, во второй -100 см<sup>3</sup>, в третьей 150 см<sup>3</sup>. Препарат вводили внутриматочно в первые 12 часов после отела, повторно – через 24 часа после первого введения. В четвертой группе коровам препарат вводили однократно в первые 12 часов после отела в дозе 150 см<sup>3</sup>.

За животными вели наблюдение, обращая внимание на время отделения последа, качество лохий и заболеваемость обработанных коров послеродовым эндометритом.

Для сравнения профилактической эффективности препарата Гипролам при острых послеродовых эндометритах у коров исследования проводили в двух сериях опытов. В первой серии опытов было задействовано 158 животных. Животных разделили на две группы по принципу пар-аналогов: на опытную и контрольную. Животным опытной группы препарат Гипролам вводили внутрицервикально в дозе 100 см<sup>3</sup> двукратно: в первые 12 часов после отела и повторно – через 24 часа. Во второй - контрольной группе животных профилактику послеродового эндометрита проводили согласно схемы, используемой в хозяйстве, которая включала в себя применение внутриматочного антибиотического препарата Рихометрин. Препарат вводили однократно в первый день после отела внутрицервикально в дозе 50 см<sup>3</sup>.

За животными вели постоянное наблюдение до их плодотворного осеменения, учитывая кратность введения профилактических средств, время отделения последа, заболеваемость, количество дней бесплодия и индекс осеменения.

Во второй серии опытов сравнивали профилактическую эффективность препарата Гипролам с пробиотическим препаратом Моноспорин. В опыте участвовало 119 коров. Животным опытной группы вводили препарат Гипролам внутрицервикально двукратно в первый и второй день после отела в дозе 100 см<sup>3</sup>. Коровам контрольной группы после отела внутрицервикально вводили препарат Моноспорин в дозе 40 см<sup>3</sup> ежедневно в течение 3-х дней.

За коровами обеих групп вели наблюдение, учитывали их клиническое состояние, консистенцию и объем истечений, на 13-15 день проводили ректальные исследования, определяли величину, ригидность матки, степень ретракции мышечных волокон.

Для сравнения терапевтического эффекта химиотерапевтических препаратов после проведения профилактических мероприятий препаратом Гипролам, Рихометрин и Моноспорин, проводилась курация животных, заболевших острым послеродовым эндометритом. Было отобрано три группы. В первую опытную группу (9 коров) вошли животные, которым для профилактики применяли Гипролам, в 1 контрольную (28 животных) – коровы, которым вводили Рихометрин, и во 2 контрольную (23 коровы) – Моноспорин. Всех животных опытной и контрольной групп лечили по одной схеме наиболее часто применяемой в хозяйствах. Для лечения использовались внутриматочный антибактериальный препарат Эндометромаг-К который вводили через каждые 48 часов до клинического выздоровления; тканевый препарат, изготовленный из плаценты денатурированной ПДЭ. Препарат применяли подкожно в дозе 20 см<sup>3</sup> через каждые 48 часов 5-7 раз; утеротон – для стимуляции сокращения матки. Препарат вводили трехкратно с интервалом 24 ч внутримышечно, в дозе 10 см<sup>3</sup>.

За животными вели наблюдение, отмечая количество дней лечения, кратность введения препаратов, терапевтическую эффективность применяемой схемы лечения и количество дней бесплодия животных.

Определение оптимальной профилактической дозы препарата Флориназол проводили на 30 коровах-аналогах, разделенных на 3 группы по 10 животных в каждой группе. Испытуемая доза препарата в первой группе составила 50 см<sup>3</sup>, во второй -100 см<sup>3</sup>, в третьей 150 см<sup>3</sup>. Препарат вводили внутриматочно животным больным хроническим эндометритом, затем повторяли введение препарата через 48 часов до полного выздоровления.

Во время проведения опыта за животными вели наблюдение, обращали внимание на наличие или отсутствие выделений из половой щели, их консистенцию, цвет, запах. При ректальных исследованиях отмечали величину матки, болезненность, наличие или отсутствия флюктуации.

Разработку системы профилактики и лечения острых послеродовых эндометритов с применением препарата Флориназол проводили в трех хозяйствах Краснодарского края: УОХ «Кубань», ОАО «Родина», ООО "Агрофирма им. Ильича" на 340 коровах. Коров в каждом хозяйстве делили на опытную и контрольную группы по принципу пар-аналогов.

Сразу после отделения последа коровам опытной группы внутриматочно вводили предварительно подогретый до 37-38<sup>0</sup>С комплексный антимикробный и антимикозный препарат Флориназол в дозе 100 см<sup>3</sup>. В первый день после отела внутримышечно для нормализации гормонального статуса применяли эстрадиол-дипропионат в/м в дозе 4,0-8,0 см<sup>3</sup>, а на 2, 4, 6 дни после отела для стимулирования сокращения мускулатуры матки внутримышечно утеротон в дозе 10 см<sup>3</sup>. Для мобилизации и стимуляция защитных сил организма вводили препарат патогенетической терапии ихглюковит парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа и слева от анального отверстия в дозе 50 см<sup>3</sup>. Коровам контрольной группы в первый день после отела и после отделения последа внутриматочно вводили препарат Ниокситил Форте в дозе 75 см<sup>3</sup>. Препараты патогенетической терапии, а также миотропные средства вводились аналогично опытной группе.

Коров, заболевших острым послеродовым эндометритом, в обеих группах подвергли лечению по следующей схеме: утеротон по 10 см<sup>3</sup> внутримышечно, трехкратно с интервалом 24 часа; ихглюковит – парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа или слева от анального отверстия в объеме 50 см<sup>3</sup> четырехкратно, с интервалом 48 ч; элеовит – внутримышечно, в дозе 10 см<sup>3</sup> двукратно с интервалом 10 дней. В качестве этиотропной терапии в опытной группе применяли

Флориназол внутриматочно по 100 см<sup>3</sup> с интервалом 48 часов, 4-7 раз до клинического выздоровления. В контрольной группе коровам внутриматочно вводили Ниокситил Форте в дозе 75 см<sup>3</sup> с интервалом 48 часов до клинического выздоровления.

Систему профилактических и терапевтических мероприятий с применением препаратов Гипролам и Флориназол разрабатывали в ОАО «Родина» и в ООО «Агрофирма им. Ильича» на поголовье 100 коров в каждом хозяйстве в период 2018-2019 гг. Коровы были разделены по принципу пар-аналогов на опытную и контрольную группы.

Для проведения исследований новотельные коровы в каждом хозяйстве были разделены на 2 группы по принципу пар-аналогов по 50 голов в каждой, по мере прохождения отелов. Коровам опытных групп в каждом хозяйстве для профилактики послеродовой акушерско-гинекологической патологии применяли новый пробиотический препарат Гипролам, t 38-40 °С внутрицервикально в дозе 100 см<sup>3</sup> двукратно: в первые 12 и 24 часа после отела. В первый день после отела для нормализации гормонального статуса внутримышечно применяли эстрадиол-дипропионат в дозе 4,0-8,0 см<sup>3</sup>. В контрольной группе для профилактики послеродового эндометрита у коров применяли антимикробный препарат Ниокситил Форте в дозе 10 см<sup>3</sup> на 100 кг массы тела внутриматочно однократно.

В случае заболевания животных острым послеродовым эндометритом лечение коров проводили по следующей схеме: Флориназол внутриматочно 4-7 кратно по 100 см<sup>3</sup> с интервалом 48 ч, утеротон по 10 см<sup>3</sup> внутримышечно, трехкратно с интервалом 24 часа, мелоксикам 0,5% по 0,4 мл на 10 кг живой массы, один раз в сутки, в течение 3 дней.

У коров контрольной группы этиотропную терапию проводили с применением препарата-аналога Ниокситил Форте. Препарат вводили коровам в дозе 15 см<sup>3</sup> на 100 кг живой массы внутриматочно с интервалом 48 ч. Утеротон и мелоксикам применяли по аналогичной схеме опытной группы.

Расчет экономической эффективности систем профилактики и лечения острых послеродовых эндометритов у коров производили согласно «Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» М., 1997

Математическую и биометрическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Windows 2010, Microsoft Office 2010, степень достоверности «Р» устанавливали по распределению Стьюдента.

## 4 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Распространение, этиология и патогенез эндометритов у коров в хозяйствах Краснодарского края

Согласно проведенных нами исследований и отчетности Департамента ветеринарии Краснодарского края за 5 лет было установлено изменение численности поголовья крупного рогатого скота в Краснодарском крае (рис. 1, 2).

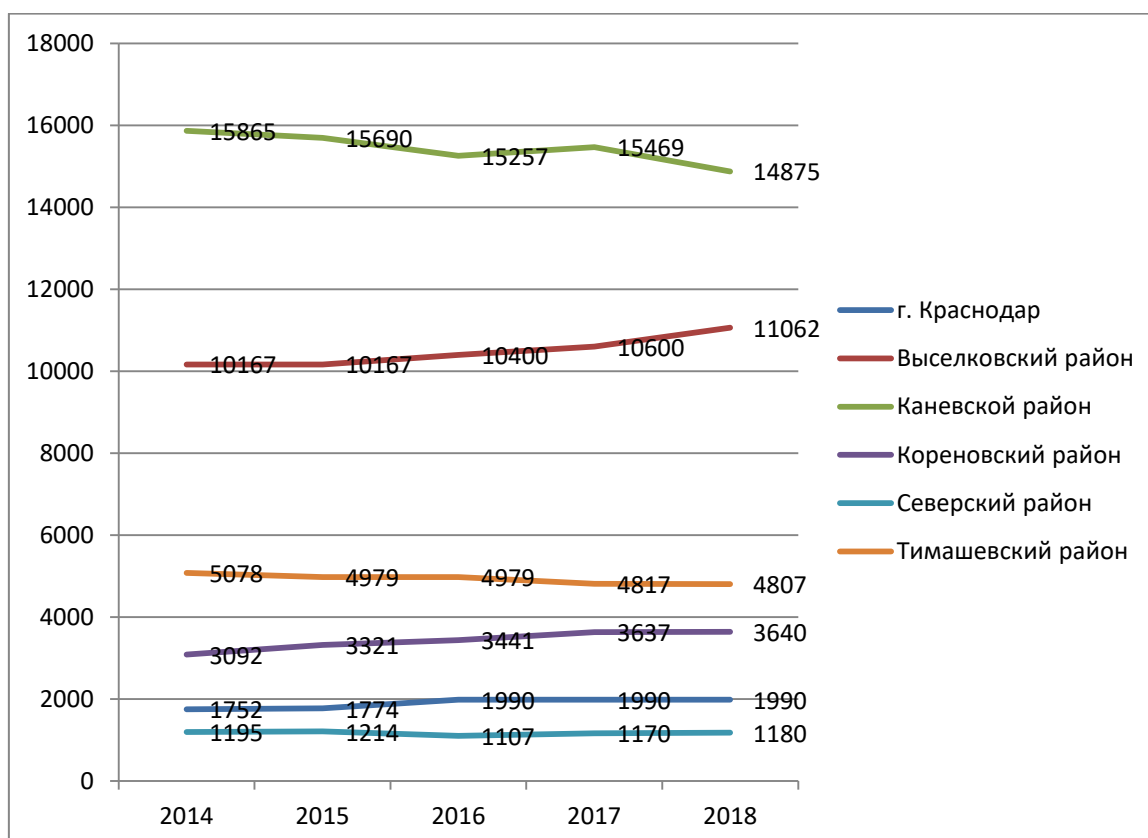


Рисунок 1 – Динамика поголовья коров в нескольких районах Краснодарского края

Численность крупного рогатого скота в Краснодарском крае варьирует в зависимости от района. Проведенный нами анализ численности КРС на примере 5 районов показал что, наименьшая численность коров была в Северском районе и территориальном округе города Краснодара, наибольшее же поголовье крупного рогатого скота в Каневском и Выселковском районах. При этом за рассмотренный период только в Тимашевском, Каневском и



Северском районах наблюдалась тенденция к снижению поголовья крупного рогатого скота на 19,6 %, 6,3 % и 1,3 % соответственно к поголовью района на 2014 г. В Выселковском, Кореновском и территориальном округе города Краснодара за период с 2014 по 2018 г поголовье увеличилось на 8,8 %, 17,7 % и 13,6 % к показателям по району на 2014 г. Однако, проведенными исследованиями было установлено, что общее поголовье коров в Краснодарском крае за 5 лет снизилось на 7749 голов (рис. 2), что составляет 6,1 % к поголовью на 2014 г.

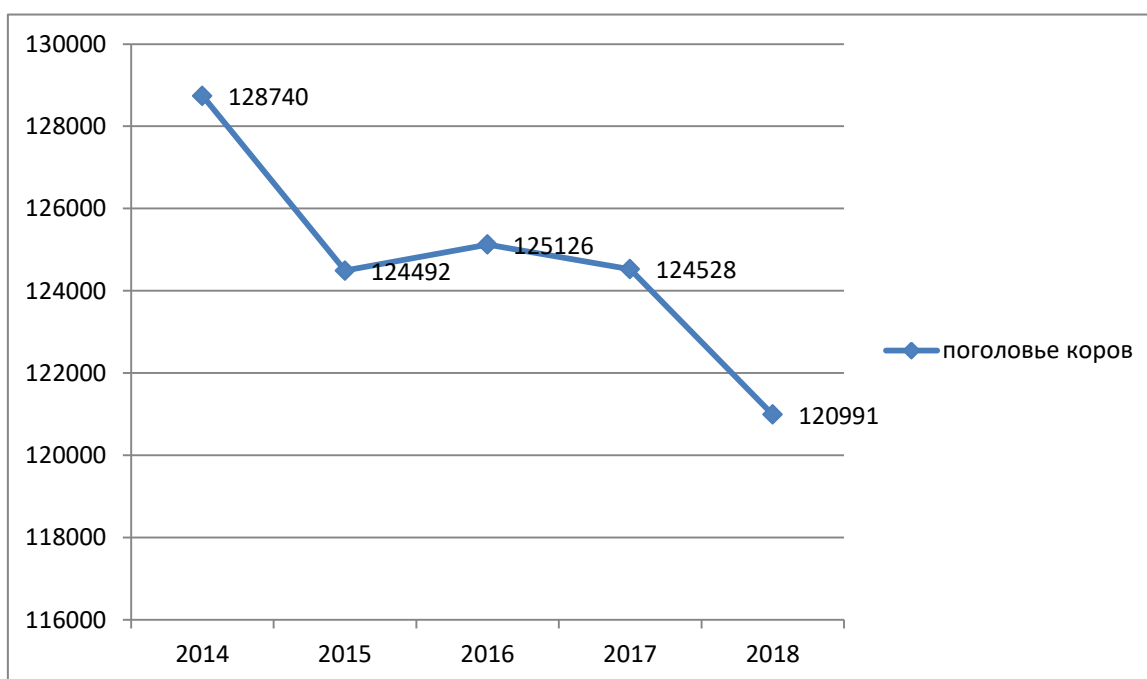


Рисунок 2 – Динамика снижения поголовья коров в Краснодарском крае 2014-2018гг

Основной причиной выбраковки коров в Краснодарском крае и России в целом, является снижение молочной продуктивности, которая наступает вследствие полной потери воспроизводительной способности (Э. Н. Грига, 2003; А.Н. Турченко, 2009, И. С. Коба, 2009), что также подтверждается нашими исследованиями, проведенными в хозяйствах Краснодарского края (рисунок 3).

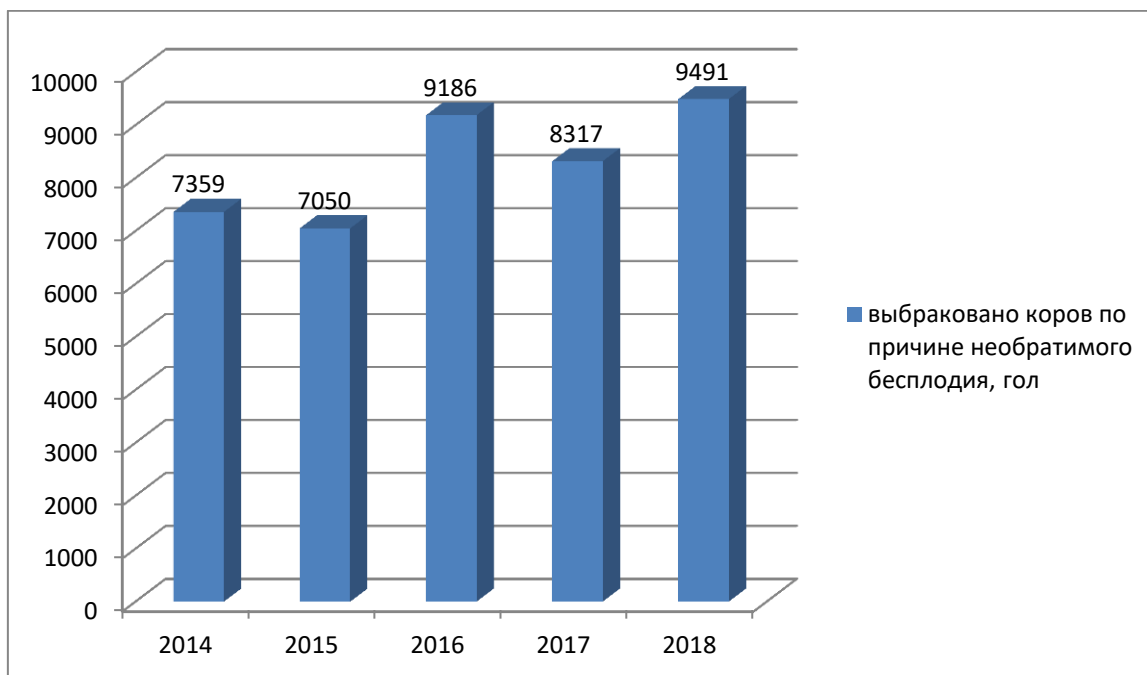


Рисунок 3 – Динамика выбраковки коров по причине необратимого бесплодия

Как видно из данных, приведенных на рисунке 3, за последние 5 лет в хозяйствах Краснодарского края по причине необратимого бесплодия было выбраковано 41403 коровы. В 2018 г было отправлено на убой 9491 голов, что составляет 7,8 % коров на начало 2018 года. Стоит отметить, что поголовье дойных коров за 5 лет сократилось на 7749 голов. Так в 2014 г насчитывалось 128740 коров, а в 2018 г – 120991 коров, т.е. ниже кличества на 6 % от количества 2014 г.

Установлено, что в период с 2014 по 2018 гг физиологическое состояние стада включало 17 % бесплодных животных, из них животных с нормальным родополовым аппаратом в среднем было 60,1 %. Таким образом, ежегодно в среднем 40 % бесплодных животных имеют акушерско-гинекологические патологии. По данным той же статистики (рисунок 4) среди акушерско-гинекологических патологий наиболее распространены острые послеродовые эндометриты, которые составляют от 37,8 % до 41 % . Также большой процент занимают функциональные нарушения яичников в форме гипофункций, кист, персистентных желтых тел. На данные патологии

приходится от 18 % до 24 % всех гинекологических заболеваний. Одной из широко распространенных родовых патологий является задержание последа, на которую приходится от 16 % до 18 %. Отмечено, что большой процент заболевания коров острыми послеродовыми эндометритами наблюдается у животных с тяжелыми родами и задержанием последа.

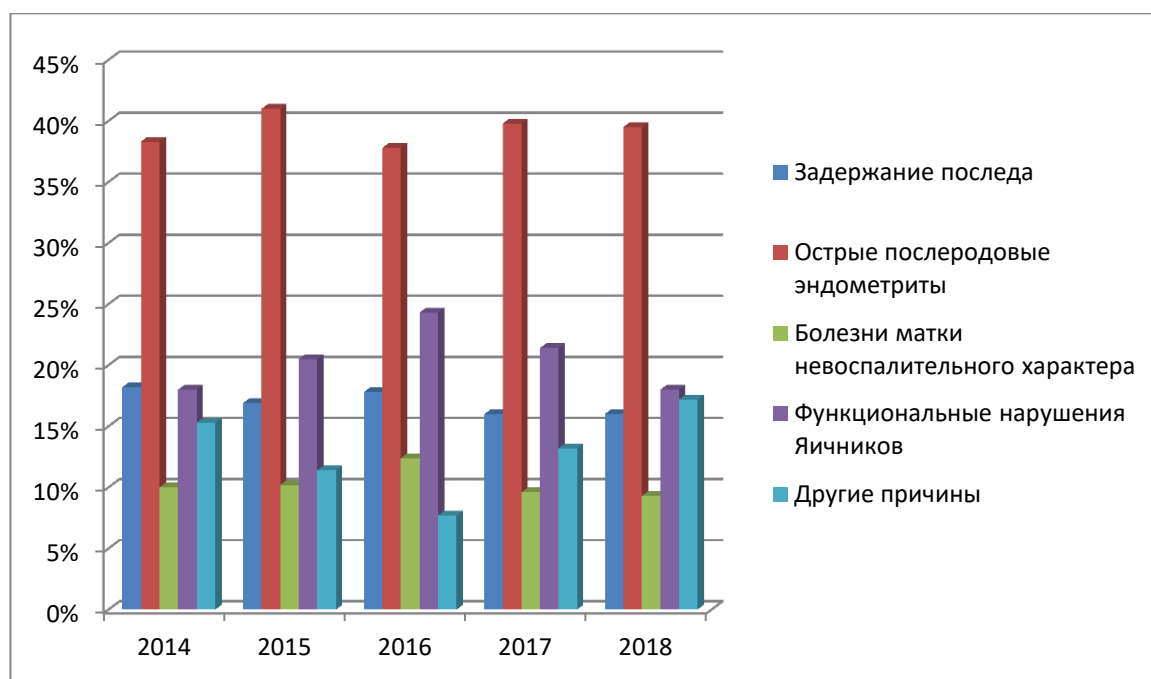


Рисунок 4 – Распространение акушерско-гинекологической патологии в Краснодарском крае в период 2014-2018 гг

Заболееваемость коров острым послеродовым эндометритом в 6 районах Краснодарского края: Выселковском, Каневском, Кореновском, Северском, Тимашевском и территориальном округе г. Краснодара в разрезе всех диагностируемых акушерско-гинекологических заболеваний представлен на рисунке 5.

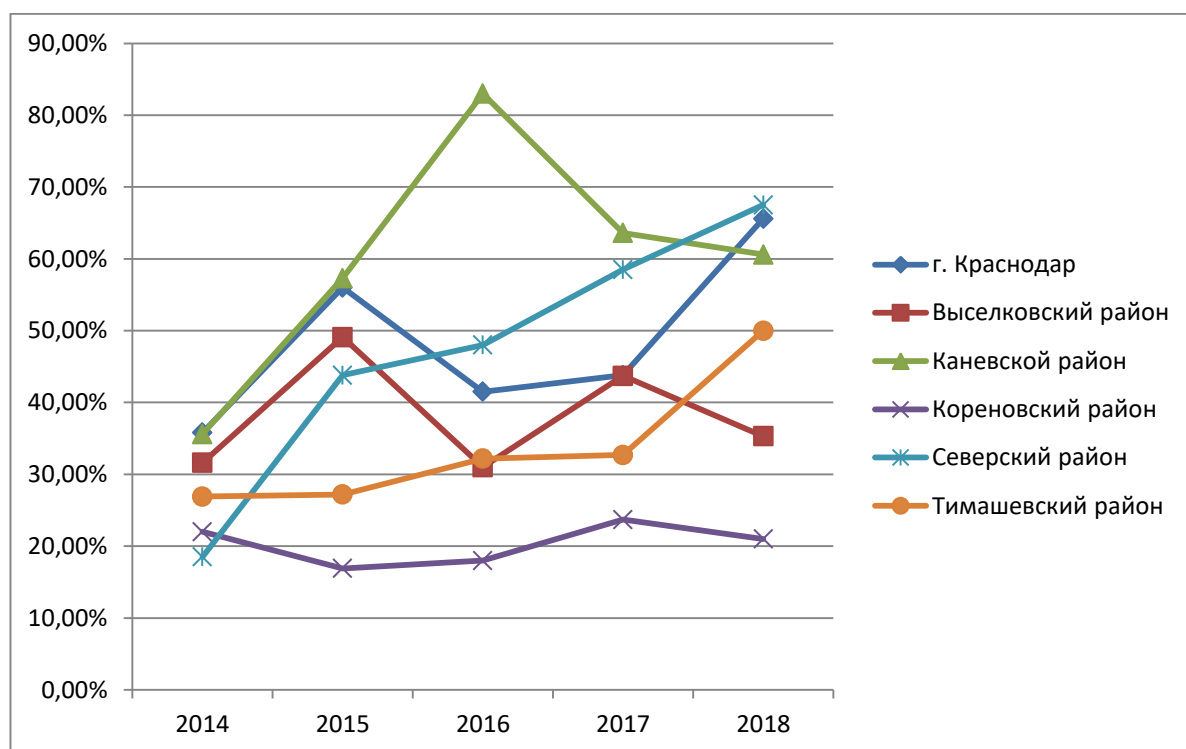


Рисунок 5 – Процент заболеваемости острым послеродовым эндометритом в 6 районах Краснодарского края

Наибольший процент заболеваемости острыми послеродовыми эндометритами наблюдался в 2016 г в Каневском районе и составил 83 %, однако в 2018 г отмечено снижение заболеваемости до 60,6 %, что ниже показателей Северского района и г. Краснодара на 6,9 %. Стоит отметить увеличение заболеваемости эндометритами за последние 5 лет в Северском районе, так в 2014 г данный показатель был самым низким среди изученных районов и составлял 18,5 %, при этом по причине необратимого бесплодия в 2014 г в Северском районе не было выбраковано ни одной головы. В 2018 г заболеваемость эндометритами составила 67,5 %, а по причине необратимого бесплодия выбраковано 90 голов, что составило 12,4 % от всех отправленных на убой коров. Поголовье животных в данных районах за 5 лет изменилось незначительно. Тенденция к увеличению животных, заболевших острым послеродовым эндометритом после отела также наблюдалась в Тимашевском районе. В 2014 г данный показатель составлял 26,9 % от всех акушерско-гинекологических патологий, а в 2018 г – 50 %. Наиболее низкий процент

заболеваемости острыми послеродовыми эндометритами наблюдался в течение 5 лет в Кореновском районе и составлял от 16,9 % в 2015 г до 23,7 % в 2017 г. При этом осложнения родов, в том числе задержание последа, болезни матки невоспалительного характера и функциональные нарушения яичников тоже занимали около 20 % от акушерско-гинекологических патологий, выявленных у коров в данном районе.

В результате проведенной акушерско-гинекологической диспансеризации в хозяйствах: ООО «Смоленское» Северского района, УОХ «Кубань» г. Краснодар, ОАО "Агрофирма им. Ильича" Выселковского района; ОАО «Родина» Ейского района, установлено, что среди акушерско-гинекологических патологий, регистрируемых в исследованных хозяйствах, в ОАО «Агрофирме имени Ильича», ОАО «Родина», ООО Филиал «Смоленское», УОХ «Кубань» наиболее часто регистрируют острые послеродовые эндометриты, которые составляют в среднем за последние 3 года от 66 % до 35 %, при этом в ООО «Хуторок» эндометриты составляют 22,2 %, однако в данном хозяйстве функциональные нарушения яичников являются основной причиной бесплодия у коров (рис. 6). Стоит отметить, что задержание последа регистрируется во всех обследованных хозяйствах и составляет от 9 % в УОХ «Кубань» до 25 % в ООО Филиал «Смоленское».

При этом основной причиной заболевания острыми послеродовыми эндометритами в исследованных хозяйствах является несоблюдение правил асептики и антисептики в родильных боксах во время родовспоможения, неполноценное кормление стельных коров, а также кормление испорченными кормами, а также данная патология, как и ряд других, развивается вследствие гиподинамии.

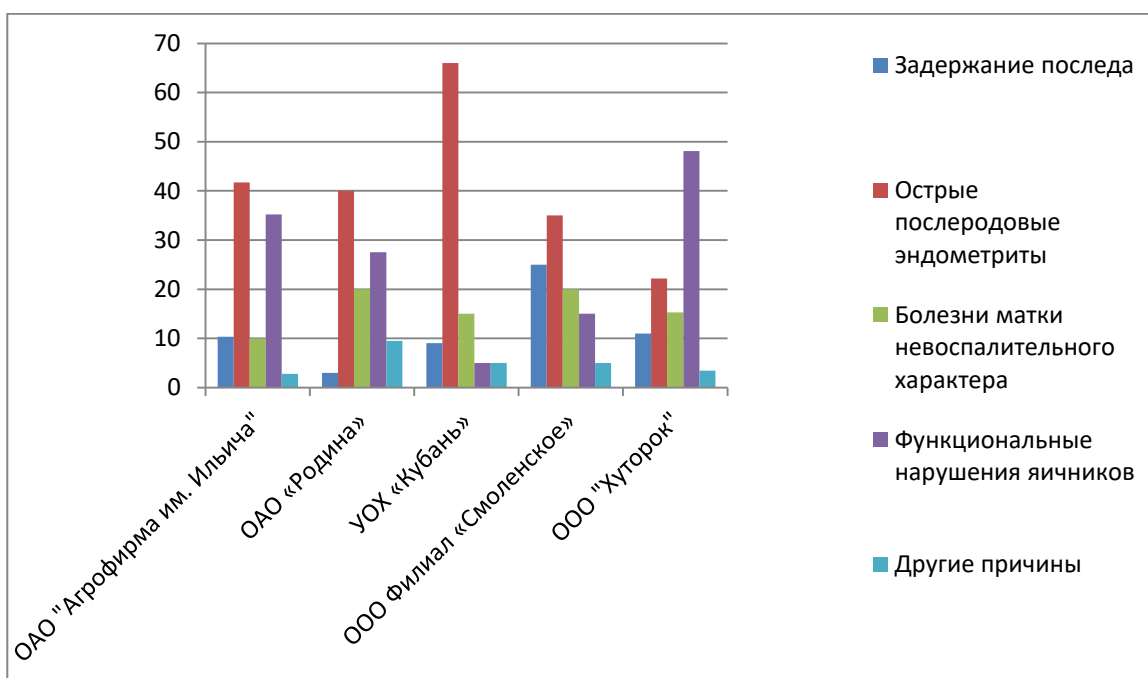


Рисунок 6 – Распространение акушерско-гинекологических патологий в некоторых хозяйствах Краснодарского края в период 2017-2019 гг

Основным этиологическим фактором возникновения послеродовых эндометритов в данных хозяйствах является условно-патогенные, патогенные бактерии, дрожжеподобные и плесневые грибы. Эти данные согласовываются с исследованиями Ш. Р. Мирзахметова (2006), О. Э. Грига (2006), И. С. Коба (2009), С. С. Дегтяревой (2008), Л. И. Ефановой и др. (2012) и др., которые доказали, что процент эндометритов находится на стабильно высоком уровне и при этом все чаще регистрируются эндометриты не только бактериальной, но и бактериально-микозной этиологии.

Было установлено, что острый послеродовой эндометрит бактериальной и бактериально-микозной этиологии имеет сезонный характер (рис. 7).

Наиболее низкий уровень заболеваемости коров эндометритом бактериальной этиологии регистрируется в осенний период и составляет 35,5 %, зимой же он увеличивается до 56 %, при этом самый низкий уровень заболеваемости коров острым эндометритом бактериально-микозной

этиологии отмечается в зимний период и составляет 16 %, в летний же период он увеличивается до 35 %.

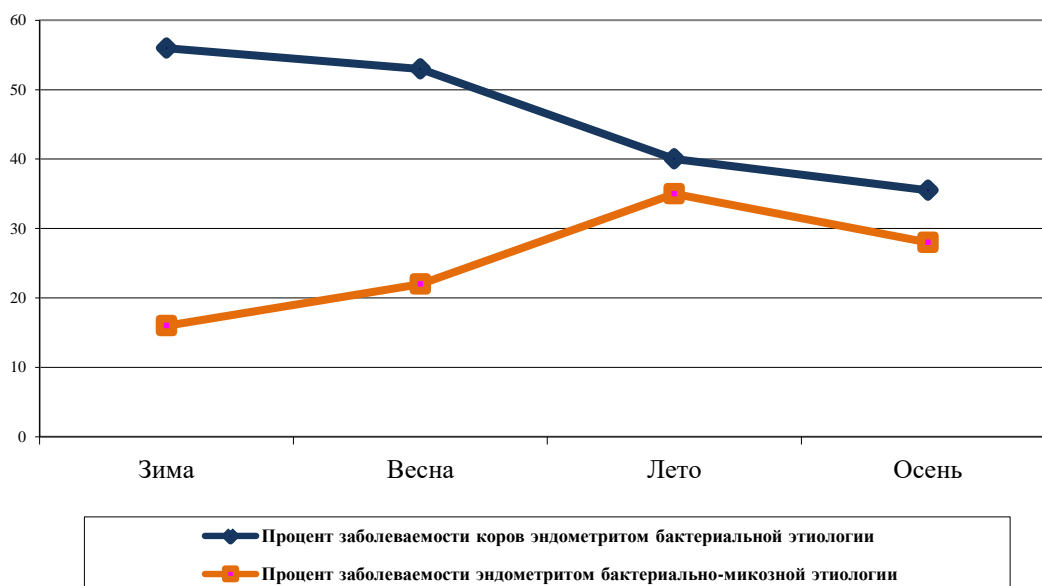


Рисунок 7 – Заболеваемость коров острым послеродовым эндометритом бактериальной и бактериально-микозной этиологии в зависимости от сезона года

При проведении микробиологических и микологических исследований 285 проб содержимого матки больных эндометритом коров в период с 2014 по 2019 гг установили, что монокультуры были выделены из 173 проб, что составило 61,7 %. Ассоциации микроорганизмов изолированы из 112 проб содержимого матки, что составило 39,3 %. При этом ассоциации микроорганизмов с грибами были выделены в 70 пробах, что составило 24,6 % всех проб (рис. 8). В пробах, полученных от коров и первотелок, у которых эндометрит был выявлен первично, чаще выделялись специфические патогенные микроорганизмы в виде монокультур, такие как *E. coli* (30 %),  $\alpha$  и  $\beta$  гемолитические стрептококки (15 %), *S. aureus* (10,4 %) (рис. 9), и процесс протекал остро и начинался на более раннем сроке после отела. У первотелок часто регистрировали ассоциации патогенных и условно-патогенных бактерий и грибов. Патологический процесс протекал у этих животных очень тяжело и часто переходил в фибринозный,

геморрагический и даже некротический метрит. В пробах содержимого матки от коров после 2-го или 3-го отела ранее переболевших эндометритом, чаще регистрировали ассоциации условно-патогенных бактерий и грибов, при этом процент выделения патогенной микрофлоры в этих ассоциациях был заметно ниже, чем у первично заболевших эндометритом животных.

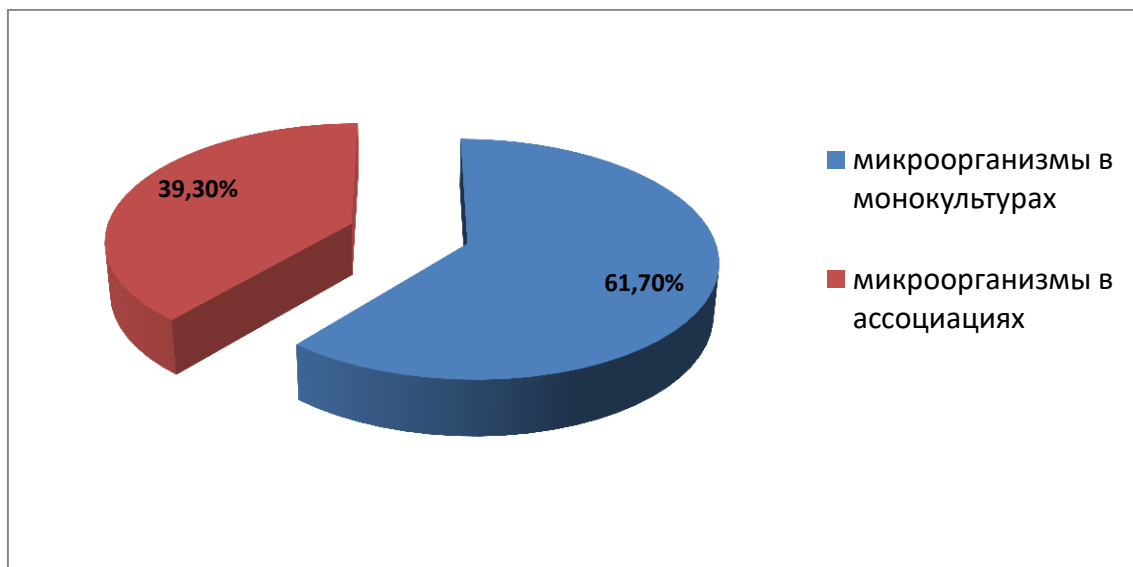


Рисунок 8 – Микробный фон матки коров, больных острым послеродовым эндометритом

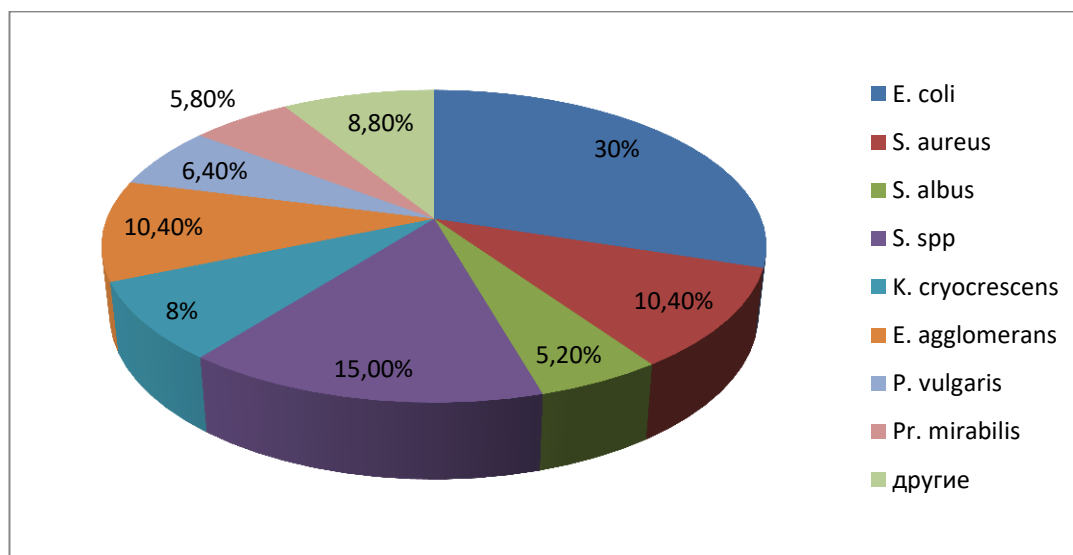


Рисунок 9 – Наиболее часто выделяемые при эндометрите у коров монокультуры микроорганизмов



Среди ассоциаций микроорганизмов, выделенных из экссудата родополовых путей больных эндометритом коров наиболее часто регистрировали *E. coli* + *K. pneumonia* + *S. aureus*, *E. coli* + *K. cryocrescens* + *E. agglomerans*, *P. mirabilis* + *K. cryocrescens*, *E. coli* + *C. albicans*, *K. pneumonia* + *C. albicans*, *E. coli* + *S. aureus*, *S. aureus* + *C. albicans*, *E. coli* + *P. mirabilis*, *E. coli* + *M. ramosus*, *S. aureus* + *S. piogenes*, *S. aureus* + *S. faecalis*, *S. aureus* + *M. ramosus*, *S. aureus* + *S. faecalis* + *E. coli*, *E. coli* + *P. aeruginosa*, *E. coli* + *P. mirabilis* + *K. cryocrescens* и др.

Для изучения динамики бактериальной обсемененности родополовых путей коров были проведены микробиологические и микологические исследования проб маточного содержимого, взятых на 1-й и 7-й и 14-й дни после отела.

На 1-й день после отела, в 44 % случаев патогенной, условно-патогенной и грибной микрофлоры выделено не было. В 8,0 % проб микроорганизмы были представлены монокультурами *S. aureus* и 16,0 % бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. В 32 % выделяли ассоциации микроорганизмов в различных сочетаниях. Наиболее часто (25-37,5 %) регистрировали ассоциации *E. coli* + *K. pneumonia* + *S. aureus*, *E. coli* + *K. cryocrescens* + *E. agglomerans*, *P. mirabilis* + *K. cryocrescens*, *E. coli* + *C. albicans*, *K. pneumonia* + *C. albicans*. При этом ассоциации бактерий и грибов регистрировали в 25 % случаев.

Через неделю после отела из маточных истечений монокультуры выделяли в 32% случаев, в 44 % выделяли ассоциации, причем в 27,2% ассоциации были представлены бактериями и грибами. В 24 % случаев патогенная, условно патогенная и грибная микрофлора выделена не была (рис.10).

Таким образом, сразу после отела из содержимого матки в 44 % проб условно-патогенную, патогенную и грибную микрофлору выделить не удалось. Через неделю после отела количество коров, у которых микрофлора

не выделялась, уменьшалось на 20 %, а через две недели условно-патогенная, патогенная и грибная микрофлора не выделялась у 40% коров (10 гол), что на 4 % меньше, чем в первый день после отела. Стоит отметить, что также отмечалось изменение количества коров, у которых выделяли ассоциации бактерий, количество таких животных увеличивалось на 12%, а затем возвращалось на первоначальный уровень при лечении острого послеродового эндометрита по схеме, используемой в хозяйстве.

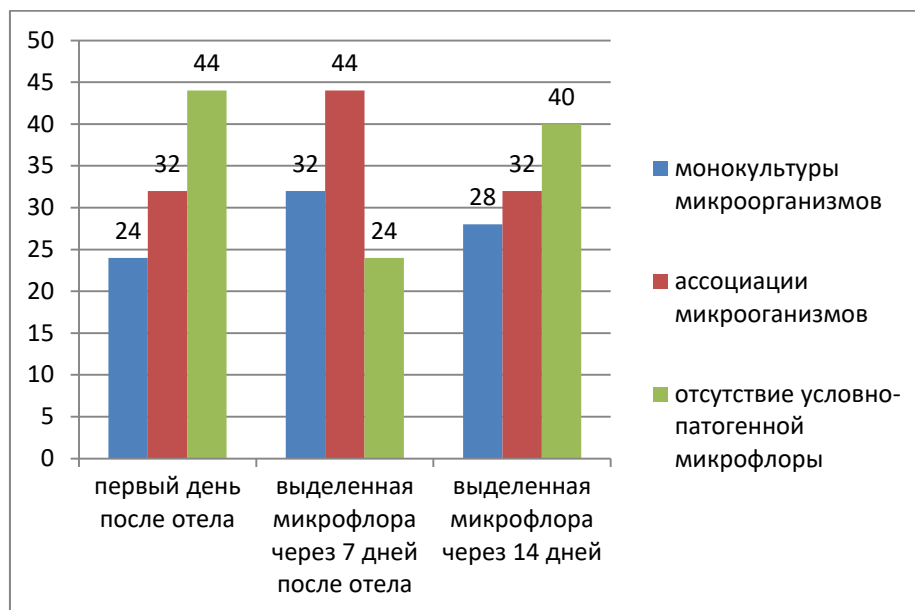


Рисунок 10 – Процентное соотношение микрофлоры в матке коров через 1-14 дней после отела

Для изучения механизма заражения и развития эндометрита бактериально-микозной этиологии нами были поставлены острые опыты *in vivo* на лабораторных животных. В первой серии опытов отобрали 2 группы крыс. Первую группу лабораторных животных заражали ассоциацией полевых культур *S. aureus*+ *E. coli*+ *A. fumigatus* за 2-3 дня до родов, а вторую той же ассоциацией микроорганизмов и грибов сразу после родов. Для заражения использовались смывы суточных культур на физиологическом растворе в виде 1 млрд. взвеси и 150 тыс. спор грибов вида *A. fumigatus*, которые вводили внутри влагалищно в дозе 0,2 см<sup>3</sup>.

У крыс находящихся в первой опытной группе воспалительный процесс отсутствовал, в материале из половых органов микрофлора выделена не была.

Во второй опытной группе на 7 день после заражения наблюдали клинические признаки воспалительного процесса в половых органах у 30 % животных. У больных крыс отмечали потерю аппетита, общее угнетение, гиперемию слизистой оболочки наружных половых органов, гнойно-катаральные выделения из половой щели. При проведении микробиологических исследований истечений из половых органов крыс выделяли культуры *S. aureus*, *E. coli*, *A. fumigatus*

Таблица 1 – Возникновение воспалительного процесса в половых органах крыс в зависимости от времени заражения.

№ группы	Вводимые культуры микроорганизмов	Кол-во животных в опыте	Заболело животных	
			гол.	%
1	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> , <i>A. fumigatus</i>	20	0	0
2	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>A. fumigatus</i>	20	6	30

При гистологических исследованиях выявили у одной крысы в полости матки среди крови, фибрина и немногочисленных нейтрофилов вегетативные формы *Aspergillus fumigatus*. (рис 11, 12, 13).

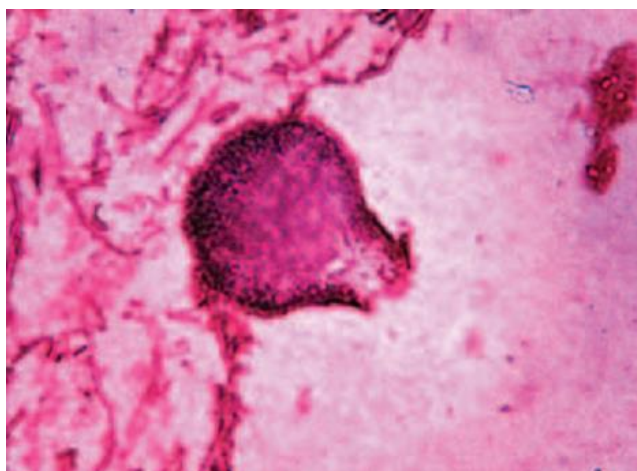


Рисунок 11 – Конидиальная головка *A. fumigatus* (Гематоксилин-эозин, увеличение 400)

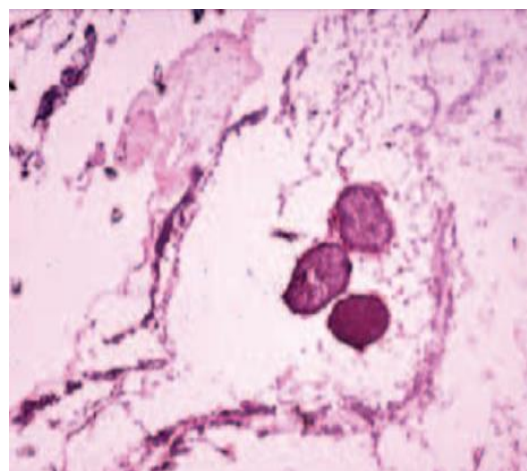


Рисунок 12 – Споры *A. fumigatus* (Гематоксилин-эозин увеличение 100)

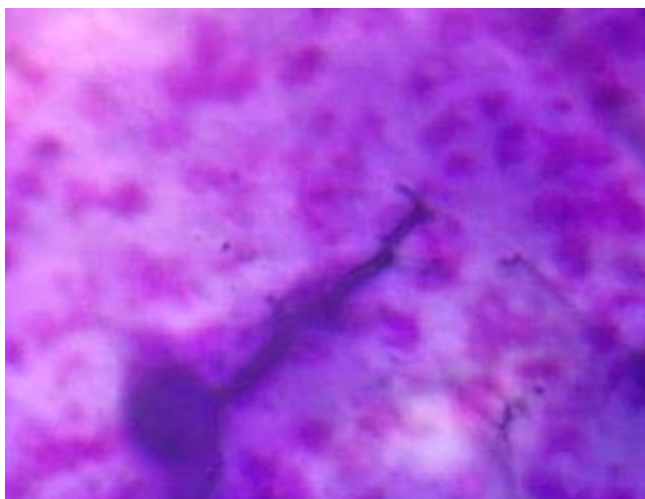


Рисунок 13 – *A. fumigatus* в маточных смывах ( окраска по Романовскому-Гимза, увеличение 1000)

Во второй серии опытов нами проводилось заражение крыс ассоциацией *S. aureus*+ *E. coli*+ *C. albicans*. Было отобрано 2 группы крыс по 5 животных в каждой группе и проведено заражено по схеме первой серии опыта. В результате были получены следующие результаты:

в первой группе животных, которых заражали за 2-3 дня до родов, на 4-5 день после родов воспалительный процесс в родополовом аппарате отсутствовал, на 7-8 дни воспалительный процесс также не наблюдался, в материале из половых органов микрофлора не выделена.

У крыс второй группы, которых заражали ассоциацией *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* сразу после родов, на 7-й-8-й день после заражения наблюдали воспалительный процесс у 4 (80 %) животных (таблица 2).

Таблица 2 – Возникновение воспалительного процесса в половых органах крыс в зависимости от времени заражения до и после родов

№ п/п	Вводимые культуры микроорганизмов	Дни заражения крыс	Кол-во животных в опыте	Заболело животных	
				гол.	%
1	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>C. albicans</i>	За 2-3 дня до родов	5	0	0
2	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>C. albicans</i>	Сразу после родов	5	4	80

У больных крыс отмечали потерю аппетита, общее угнетение, гнойно-катаральные выделения из половой щели. При проведении микроскопии мазков из полости матки у больных крыс выявлены культуры *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* (рис. 14)

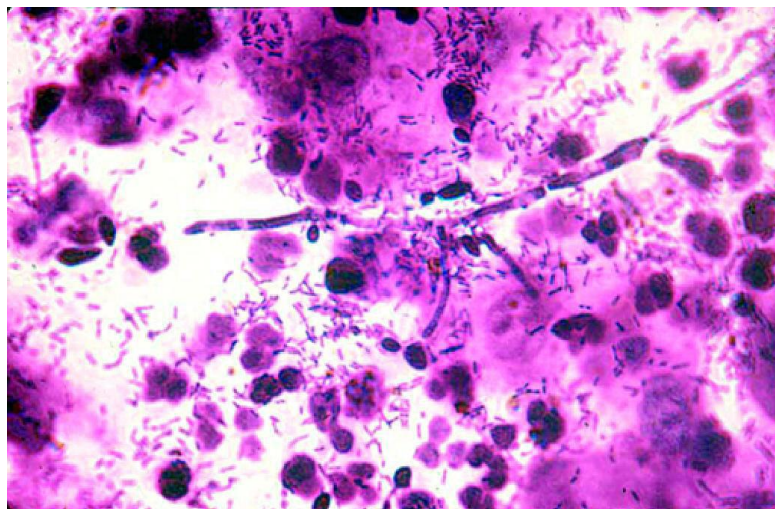


Рисунок 14 – Ассоциация микроорганизмов и дрожжеподобного гриба *C. albicans* в мазках из полости матки крысы (Окраска мазка по Граму, увеличение 1000)

Таким образом, было установлено, что *A. fumigatus* и *C. albicans* в сочетании с различной бактериальной микрофлорой способны вызвать воспаление в репродуктивной системе у крыс, если заражение происходит сразу после родов.

Как известно, острый послеродовой эндометрит является заболеванием, которое протекает с признаками воспаления. Термометрия коров после отела позволила установить, что у животных, у которых регистрировали повышение температуры на 0,5 ° C и выше через 1-2 суток были отмечены клинические признаки острого послеродового эндометрита (табл. 2). Таким образом, измерение температуры тела отелившихся животных является необходимым диагностическим мероприятием для своевременного выявления заболевания коров острым послеродовым эндометритом.

Таблица 2 – Зависимость изменения температуры тела животных и возникновения острого послеродового эндометрита ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

№ п/п	Термометрия после отела, сутки / °С							Проявление клинической картины острого послеродового эндометрита
	1	2	3	4	5	6	7	
1	38,7 $\pm 0,2$ 8	38,9 8 $\pm 0,16$	38,96 $\pm 0,24$	<b><math>\uparrow 39,8</math></b> <b><math>6 \pm 0,1</math></b> 2	<b><math>\uparrow 39,8</math></b> <b><math>6 \pm 0,1</math></b> 3	<b><math>\uparrow 39,8</math></b> <b><math>6 \pm 0,1</math></b> 8	<b><math>\uparrow 39,9</math></b> <b><math>\pm 0,06</math></b>	Наличие гнойно-катарального экссудата из полости матки на 6-й день после отела
2	38,7 $\pm 0,2$ 8	38,9 8 $\pm 0,16$	38,96 $\pm 0,24$	38,24 $\pm 0,22$	<b><math>\uparrow 39,8</math></b> <b><math>6 \pm 0,1</math></b> 2	<b><math>\uparrow 39,8</math></b> <b><math>6 \pm 0,1</math></b> 3	<b><math>\uparrow 39,8</math></b> <b><math>6 \pm 0,1</math></b> 8	Наличие гнойно-катарального экссудата из полости матки на 7-й день после отела
3	38,4 2 $\pm 0,11$	38,5 4 $\pm 0,11$	<b><math>\uparrow 39,6</math></b> <b><math>4 \pm 0,2</math></b> 14	<b><math>\uparrow 39,8</math></b> <b><math>2 \pm 0,3</math></b> 9	<b><math>\uparrow 39,9</math></b> <b><math>8 \pm 0,1</math></b> 7	<b><math>\uparrow 39,9</math></b> <b><math>6 \pm 0,1</math></b> 4	<b><math>\uparrow 40,0</math></b> <b><math>6 \pm 0,1</math></b> 3	Наличие гнойно-катарального экссудата из полости матки на 5-й день после отела
4	38,5 $\pm 0,1$ 38	38,8 6 $\pm 0,144$	38,84 $\pm 0,22$ 7	38,84 $\pm 0,17$	<b><math>\uparrow 39,8</math></b> <b><math>8 \pm 0,1</math></b> 8	<b><math>\uparrow 40,0</math></b> <b><math>2 \pm 0,2</math></b> 4	<b><math>\uparrow 39,8</math></b> <b><math>4 \pm 0,2</math></b> 5	Наличие гнойно-катарального экссудата из полости матки на 6-й день после отела
5	38,1 6 $\pm 0,32$	38,6 2 $\pm 0,19$	38,06 $\pm 0,60$	38,56 $\pm 0,21$	39,44 $\pm 0,30$	39,6 $\pm 0,29$	38,34 $\pm 0,21$	Из родополовых путей выделяются лохии
6	38,1 8 $\pm 0,32$	38,7 $\pm 0,1$ 9	38,06 $\pm 0,60$	38,56 $\pm 0,21$	38,56 $\pm 0,21$	38,9 $\pm 0,19$	39,18 $\pm 0,24$	Из родополовых путей выделяются лохии
7	38,4 8 $\pm 0,21$	38,7 4 $\pm 0,238$	39,38 $\pm 0,26$ 2	<b><math>\uparrow 39,5</math></b> <b><math>\pm 0,32</math></b>	<b><math>\uparrow 39,7</math></b> <b><math>8 \pm 0,4</math></b> 0	<b><math>\uparrow 39,9</math></b> <b><math>6 \pm 0,2</math></b> 7	<b><math>\uparrow 39,5</math></b> <b><math>8 \pm 0,3</math></b> 0	Наличие гнойно-катарального экссудата из полости матки на 5-й день после отела
8	38,6 4 $\pm 0,07$	38,5 8 $\pm 0,10$	39,34 $\pm 0,29$	38,82 $\pm 0,27$	39,02 $\pm 0,29$	39,26 $\pm 0,41$	39,3 $\pm 0,44$	Из родополовых путей выделяются лохии
9	38,6 83 $\pm 0,12$	39,5 33 $\pm 0,19$	39,41 7 $\pm 0,2$ 3	38,61 7 $\pm 0,1$ 6	38,61 7 $\pm 0,1$ 5	38,41 7 $\pm 0,1$ 6	38,81 7 $\pm 0,2$ 5	Из родополовых путей выделяются лохии
10	38,2 $\pm 0,3$ 1	38,5 2 $\pm 0,16$	37,94 $\pm 0,56$	38,64 $\pm 0,21$ 6	<b><math>\uparrow 39,8</math></b> <b><math>4 \pm 0,2</math></b> 1	<b><math>\uparrow 39,4</math></b> <b><math>5 \pm 0,2</math></b> 6	<b><math>\uparrow 39,6</math></b> <b><math>\pm 0,34</math></b>	Из родополовых путей выделяются лохии

С учетом результатов микробиологических и микологических исследований нами было изучено клиническое проявление эндометрита у коров в зависимости от выделенной микрофлоры.

Было установлено, что у животных, больных катарально-гнойным эндометритом бактериально-микозной этиологии, наблюдаются красно-белые или белые с примесью гноя выделения. Экссудат обильно выделяется при дефекации, мочеиспускании и, особенно, после ночного отдыха животного. При вагинальном обследовании установлено: слизистая оболочка отечная, ярко-красного цвета, наблюдаются полосчатые или массово точечные кровоизлияния. На нижней стенке влагалища слизисто-гнойный экссудат, чаще в виде белых рыхлых пленок. Шейка матки увеличена до 6-8 см в диаметре, отечная, гиперемирована, матка увеличена, опущена в брюшную полость, стенка матки дряблая, отечная, тестоватая, не отвечает сокращением на ректальный массаж. Температура тела у этих коров, превышала верхнюю границу нормы на  $0,5-1^{\circ}\text{C}$ , пульс учащен на 10-15 уд/мин. У больных животных регистрировали снижение аппетита.

Проведенные гематологические и биохимические исследования показали, что у коров, больных эндометритом бактериально-микозной этиологии, отмечается эритропения, гипопроотеинемия, что характерно для экссудативного процесса. Наблюдается выраженная нейтрофилия с резким регенеративным сдвигом, характеризующаяся появлением в периферической крови юных, уменьшением процента палочкоядерных нейтрофилов, а также лимфоцитопенией, гипоеозинофилией, сопровождающиеся снижением альбуминов до нижней границы нормы, понижением  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов и увеличением  $\gamma$ -глобулиновой фракции, а также понижением АСТ, щелочной фосфатазы.

Таким образом, развитию условно-патогенной микрофлоры и грибов в полости матки способствует, в первую очередь, снижение резистентности организма животного. Патогенные бактерии и грибы могут проникать в полость матки экзогенным путем и вызывать воспалительный процесс при

наличии соответствующих условий, вызывающих нарушение барьерных функций слизистой оболочки влагалища и матки. При проникновении патогенных микроорганизмов в матку, патологические изменения начинаются с ее тела, затем процесс переходит на рога, стенки матки воспаляются и утолщаются, слизистая оболочка набухает. В ее полости скапливается густой или жидкий гнойный экссудат.

В группе коров, отобранных по принципу пар-аналогов, в сухостойном периоде брали кровь для исследования на гематологические, биохимические, иммунологические показатели и гормоны, которых разделили на 2 группы в зависимости от результатов анализа крови. 1-я группа «Условно здоровые», 2-я группа «Группа риска».

Таблица 3 – Гематологические и иммунологические показатели крови коров находящихся в сухостойном периоде ( $M \pm m$ ,  $n=20$ )

Показатели	Условно здоровые	Группа риска
Гемоглобин, г/л	117,44±1,082	113,56±1,94
Эритроциты, $10^{12}$ /л	7,26±0,27	7,15±0,44
СОЭ, мм/ч	2,0±0,33	2,22±0,32
Лейкоциты, $10^9$ /л	8,37±0,26	10,41±0,65
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,22±0,43	2±0,76
Сегментоядерные нейтрофилы, %	24,33±0,80	41,33±1,59*
Эозинофилы, %	2,89±0,48	2,22±0,57
Моноциты, %	1,56±0,38	2,11±0,46
Лимфоциты, %	68,0±0,88	52,33±1,91
Фагоцитарное число, 30 мин	1,81±0,1	1,7±0,06
Фагоцитарная активность нейтрофилов, 30 мин, %	25,4±1,3	25,5±0,05
Фагоцитарная емкость	651,23±68,23	626,08±8,22
Фагоцитарный индекс 30 мин	0,45±0,03	0,43±0,027
Фагоцитарная активность нейтрофилов, 120 мин, %	22,6±1,0	22,4±0,0
Фагоцитарное число, 120 мин	1,783±0,14	1,69±0,06
Фагоцитарный индекс 120 мин	0,40±0,02	0,38±0,03
Фагоцитарная емкость 120 мин	586,70±62,56	562,33±7,18
Завершенность фагоцитоза	1,18±0,08	1,138±0,076
T, B-лимф, %	1,42±0,03	1,42±0,02
Бактерицидная активность сыворотки крови, %	42,35±0,89	41,88±0,63
Лизоцимная активность сыворотки крови, %	15,70±0,29	15,30±0,32
СЦИ спонтанный тест	0,40±0,05	0,34±0,01
СЦИ стимулированный тест	0,53±0,03	0,53±0,03
Коэффициент мобилизации	2,16±0,49	2,25±0,33



Анализируя полученные результаты (табл. 3), нами установлено, что у коров, находящихся в группе риска иммунологические показатели крови достоверно не отличались от показателей условно-здоровых животных. Фагоцитарная активность нейтрофилов была снижена и составила 25,4 % за 30 мин. Однако, показатели завершенности фагоцитоза и СЦИ находились на довольно высоком уровне. Поэтому результаты данных исследований для ранней диагностики эндометритов смешанной этиологии не информативны. При рассмотрении данных общего и биохимического анализа крови коров группы риска было установлено, что количество лейкоцитов у этих животных составляет  $10,4 \cdot 10^9$ /л, а количество сегментоядерных нейтрофилов – 41,3%, что в обоих случаях является верхней границей нормы. Нами установлено, что у животных из группы риска был повышен процент  $\gamma$ -глобулинов – 41,7% и снижен процент  $\beta$ -глобулинов несколько ниже нижней границы нормы, что может свидетельствовать о наличии воспалительного процесса в организме этих животных. При этом в группе условно здоровых животных все эти показатели находились в пределах нормы для сухостойного периода (табл. 4). Снижение глюкозы в сыворотке крови сухостойных коров группы риска до 1,85 моль/л может свидетельствовать не только о несбалансированном питании по углеводам, но и о недостаточном запасе гликогена в печени и мышцах, что является явным признаком нарушения углеводного обмена. При этом у животных группы «условно здоровые» глюкоза в сыворотке крови находится в пределах нормы.

Следует отметить повышение ЩФ во 2-ой фазе сухостоя на 39 ЕД выше нормы в группе риска и снижение уровня кальция на 28 % ниже нормы, при этом фосфор находился на нижней границе нормы. Повышение щелочной фосфатазы и снижение кальция в крови животных свидетельствует о нарушении минерального обмена и эвакуации макроэлементов из костной ткани. Учеными установлено, что производство 10 литров молозива вызывает одновременную потерю 23 г кальция и резкое падение его уровня в крови коров после отела. Механизмы поддержания гомеостаза кальция не могут так

быстро компенсировать его потери с молозивом, что может привести к развитию пареза, вызвать расстройство нервной системы и кровообращения, нарушение функционирования скелетных и сердечных мышц. Данные изменения также могут повлиять на гладкую мускулатуру внутренних органов (органов пищеварения, матки), мышцы сосков вымени (возникает риск мастита). При субклинической форме дефицита кальция наблюдается слабое сокращение мышц, что замедляет течение отела, инволюцию матки и провоцирует возникновение у коров метрита, задерживается овуляция и снижается оплодотворяемость. Кроме того, кальций играет важную роль в укреплении иммунной системы посредством активизации защитных клеток организма. Таким образом, снижение количества кальция в сыворотке крови коров в период сухостоя является одним из главных признаков, по которым животных можно отнести к группе риска по развитию акушерско-гинекологической патологии после отела.

Стоит также обратить внимание на снижение уровня каротина в крови коров обеих групп, так как каротин является природным антиоксидантом, участвует в регулировании иммунной системы и влияет на развитие устойчивости организма к заболеваниям.

Таблица 4 – Биохимические показатели крови сухостойных коров ( $M \pm m$ ;  $n=20$ )

Показатели	Условно здоровые	Группа риска	норма
Белок, г/л	70,27±3,44	64,48±3,07	61,6-82,2
Альбумины, %	32,97±0,67	33,367±0,895	30,0-50,0
α-глобулины, %	18,20±0,70	15,0±1,40	12,8-17
β-глобулины, %	12,30±1,10	9,90±0,50	10-17
γ-глобулины, %	36,60±1,90	41,70±2,50	25-40
Глюкоза, ммоль/л	2,77±0,20	1,85±0,21	2,2-3,3
Мочевина, ммоль/л	6,39±0,61	6,40±0,583	2,8-8,8
Холестерин, ммоль/л	3,05±0,44	2,61±0,23	1,3-5,0
Билирубин, мкмоль/л	6,73±1,61	7,38±0,72	1,8-10,0
Креатинин,	173,63±16,42	173,68±18,69	55,8-162,4

МКМОЛЬ/Л			
АсАт, Ед/л	85,89±16,70	63,60±8,61	45,3-110,2
АлАт, Ед/л	18,04±1,82	20,1±2,45	6,9-35,3
Са, ммоль/л	2,41±0,10	1,81±0,04	2,5-3,3
Р, ммоль/л	1,63±0,09	1,41±0,08	1,4-1,9
Са/Р	1,26±0,08	1,40±0,10	0,8-1,5
Триглицериды, ммоль/л	0,15±0,01	0,14±0,01	0,33-0,79
Щелочная фосфатаза, Ед/л	208,98±48,70	239,91±43,74	50,0-200,0
Каротин, ммоль/л	– 2,95±2,62	0,268±0,04	0,4-2,0

В результате исследований гормонов (табл. 5) установлено, что у коров находящихся в группе «условно здоровые» с седьмого месяца по девятый месяц беременности концентрация прогестерона возрастает с  $3,7 \pm 1,2$  до  $5,8 \pm 0,6$  нмоль/л, что, на наш взгляд, обусловлено обратной связью возрастающей роли плода на функциональную систему материнского организма при угасающей функции как желтого тела, так и плаценты.

Таблица 5 – Динамика содержания гормонов в крови сухостойных коров (n=20; M±m)

Показатели	Условно здоровые		Группа риска	
	7 мес. стельности 199-217 дни	9 мес стельности 267-279 дни	7 мес. стельности 199-217 дни	9 мес стельности 267-279 дни
Прогестерон нмоль/л	$3,7 \pm 1,2^{**}$	$5,8 \pm 0,6^*$	$10,7 \pm 1,0$	$8,6 \pm 0,7$
Эстрадиол нмоль/л	$4,7 \pm 1,8^*$	$7,9 \pm 0,76^*$	$0,66 \pm 0,01$	$4,30 \pm 1,80$

\* -  $P \leq 0,05$ ; \*\* -  $P \leq 0,01$

У животных, находящихся в группе риска, концентрация прогестерона в семь месяцев стельности составляла  $10,7 \pm 1,0$  нмоль/л ( $P < 0,05$ ). К девяти месяцам уровень прогестерона в крови снижается до  $8,6 \pm 0,7$  нмоль/л, ( $P < 0,05$ ).

Следует отметить, что у коров, находящихся в «группе риска», концентрация прогестерона в крови в девять месяцев беременности

превышала его уровень у коров «условно здоровых» на 48,3% ( $8,6 \pm 0,7$  против  $5,8 \pm 0,6$  нмоль/л, ( $P < 0,05$ ).

В конце плодоношения у всех животных отмечалось снижение содержания прогестерона в крови, однако у животных находящихся в 1-й группе количество прогестерона повысилась в 1,5 раза (с  $8,9 \pm 1,2$  до  $5,8 \pm 0,6$  нмоль/л,  $P < 0,05$ ), а у животных второй группы только в 1,2 раза ( $10,7 \pm 0,9 - 8,6 \pm 0,7$  нмоль/л,  $P < 0,05$ ), что связано с более медленным угасанием генеративной функции желтого тела беременности и возможной фетоплацентарной недостаточностью, а также, начинающимся воспалительным процессом в матке и, как следствие, недостаточным продуцированием ПГФ-2 альфа.

В крови сухостойных коров установлены значительные изменения концентрации не только прогестерона, но и эстрадиола, С седьмого месяца беременности концентрация эстрадиола увеличивается и достигает наивысшего значения перед родами ( $4,7 \pm 1,8$  против  $7,9 \pm 0,76$  нмоль/л,  $P < 0,05$ ). У животных второй группы содержание эстрадиола в семь месяцев беременности составило  $0,66 \pm 0,01$  нмоль/л, что ниже чем у «условно здоровых» более чем в 67 раз.

С увеличением сроков стельности до девяти месяцев концентрация эстрадиола возрастала в крови животных обеих групп, что являлось необходимым условием для родового процесса, однако у коров второй группы количество эстрадиола-17 бета составляло 54,4% от его содержания у животных условно здоровых.

После отела животных и проведения акушерско-гинекологической диспансеризации было установлено, что процент заболеваемости эндометритом коров, находящихся в первой группе составил – 45 % (9 коров), а во второй – 85 % (17 коров).

Многочисленными исследованиями Ф. Л. Сенджера (2005) установлено, что у коров при помощи пальпации нельзя определить с высокой степенью точности, в какой мере функционально желтое тело. При

проведении ректальных исследований, применяя диагностическое исследование уровня прогестерона в крови как индикатор активности желтого тела, было установлено, что у 25-39 % коров, у которых желтое тело отнесли к функционирующему, количество прогестерона было значительно снижено, у 15-21 % коров, у которых при ректальном исследовании желтое тело признали нефункционирующим, в крови был высокий уровень прогестерона. Таким образом, применение ректального исследования для определения функциональной активности желтого тела имеет свои недостатки, что ограничивает эффективность лечения животных с применением лютеолитических препаратов (простагландин  $\text{F}_{2\alpha}$ ) под контролем ректального исследования.

Концентрация прогестерона в крови зависит от диаметра желтого тела, который можно измерить при помощи УЗИ. Мы провели ультразвуковое исследование яичников и матки на 5, 7, 12 дни после отела.

На снимке (рис. 15) слева хорошо визуализируется яичник и желтое тело беременности на 5 день после родов, к 10 дню послеродового периода визуализируется на снимке (рис. 16) яичник, на котором отчетливо видно созревание фолликулов (B) и рассасывающееся желтое тело беременности (A)



Рисунок 15- Яичник и желтое тело на 5 день после отела

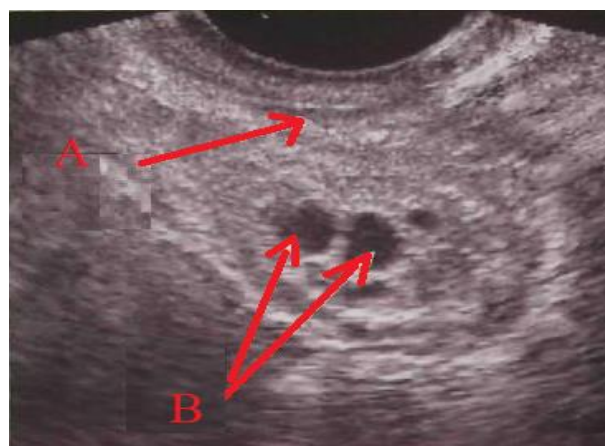


Рисунок 16 – Яичник и созревающие фолликулы на 10 день после отела

Проводя дальнейшие исследования животных, нами были выявлены коровы на 7-12 день после отела, у которых диагностировали эндометрит. На снимке (рис17) отчетливо визуализируется утолщение стенки матки, в

полости матки визуализируется экссудат с эхопозитивными включениями. Стенка рога матки имеет неоднородную консистенцию и повышенную эхоплотность, контуры эндометрия нечеткие. На снимке (рис. 18) также визуализируется экссудат с эхопозитивными включениями, которые проявляются в виде точечных включений. Также просматривается неровность контуров эндометрия на границе с внутренним мышечным слоем.

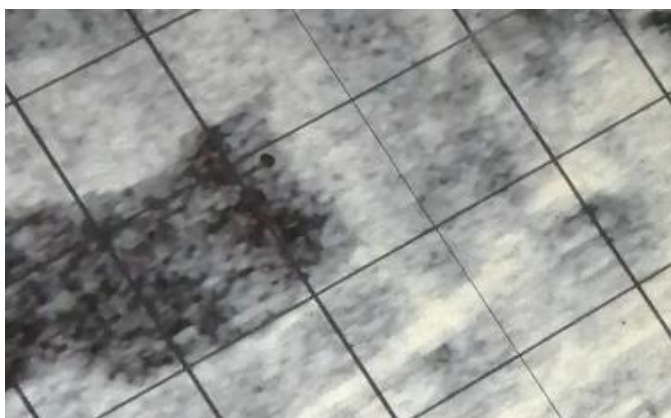


Рисунок 17 – Утолщение стенки матки и экссудат с эхопозитивными включениями при эндометрите у коровы на 12 день после отела

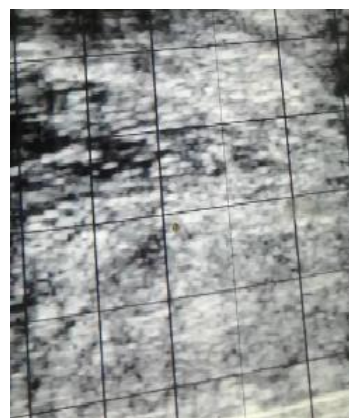


Рисунок 18 – Эхопозитивные включения в экссудате при послеродовом эндометрите у коров

У животного в охоте так же визуализируется в полости матки эхопозитивные включения, которые хорошо просматриваются на снимке (рис. 19). Однако такую картину дает точечная слизь. При этом, стенка рога матки имеет однородную консистенцию, и контуры эндометрия четко визуализируются. На снимке (рис. 20) отчетливо виден яичник с фолликулом, при этом хорошо различается перегородка фолликула.



Рисунок 19 – Эхопозитивные включения при охоте у коровы

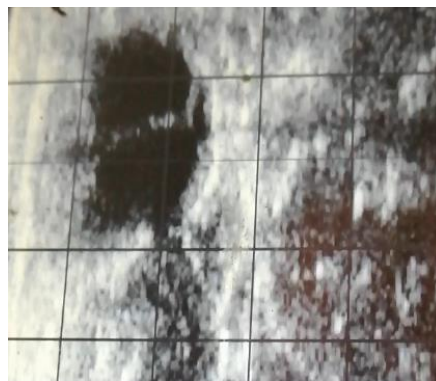


Рисунок 20 – Яичник с фолликулом

Таким образом, применение УЗИ при ранней диагностике эндометрита, является необходимой процедурой в современном животноводстве, и дает четкую картину состояния родового аппарата коровы на 4-10 день после отела. Однако не в каждом хозяйстве имеется УЗИ-аппарат или специалист, обладающий высокой квалификацией работы с прибором.

Поэтому мы разработали способ экспресс-диагностики скрытых воспалительных процессов молочной железы и репродуктивных органов коров.

Данный способ включает определение гистамина в надосадочной жидкости, полученной в результате осаждения белков жидкой части крови ацетонитрилом. Использовать этот метод диагностики можно для выявления субклинических форм воспалительных процессов, а также для выявления наличия воспалительного процесса в начальной стадии заболевания.

Методика включает осаждение белков жидкой части крови ацетонитрилом, который берут в соотношении 1:2, взбалтывают, выдерживают не более 2 мин, добавляют 90-100 мкл едкого натрия и 400-500 мкл 2%-ного медного купороса, встряхивают смесь и определяют наличие гистамина в надосадочной жидкости и по изменению окраски устанавливают реакцию: светло-голубая - положительная, а фиолетовая окраска – реакция отрицательная.

Новизна разработанного способа заключается в качественной реакции на гистамин и позволяет в течение 5 минут и с высокой достоверностью определить наличие скрытого воспалительного процесса в организме коров.

Апробация способа выявления скрытого воспалительного процесса в организме коров была проведена в хозяйстве «Искра» Выселковского района на 20 коровах в первые 3 дня после отела для ранней постановки диагноза на острый послеродовой эндометрит. Исследование сыворотки крови коров показало, что положительная реакция на гистамин регистрировалась у 8 коров, что составляет 40 % исследованных животных. Дальнейшими

исследованиями было установлено, что через 2-4 дня на 5-7 дни после отела острым послеродовым эндометритом заболели 9 коров, причем в число заболевших вошли все коровы с положительной реакцией на гистамин и одна корова, у которой реакция была отрицательной. Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что предложенный метод высокоэффективен, так как достоверность его в проведенном опыте составила 95 %.

Таким образом, возникновение и развитие неспецифических послеродовых эндометритов у коров происходит на фоне воспалительного процесса, сопровождающегося повышением количества лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, увеличением процента  $\gamma$ -глобулинов, при снижении кальция, фосфора и каротина, а также при повышенном уровне прогестерона и снижении концентрации эстрогенов.

Выявленные закономерности в гомеостазе сухостойных коров являются основой, как для ранней диагностики патологии родового и послеродового периода, так и для разработки и совершенствования средств и схем профилактики и терапии.

#### **4.2 Разработка нового пробиотического препарата для профилактики эндометритов у коров**

Приступая к разработке нового профилактического средства на основе штаммов-пробионтов, мы принимали во внимание следующие факторы: возникновение послеродового эндометрита происходит на фоне гипотонии, атонии и субинволюции матки, в ее полости скапливается большое количество лохий, которые являются питательной средой для размножения условно-патогенных микроорганизмов. Исходя из этого, были поставлены следующие задачи:



- микроорганизмы, входящие в состав препарата, попадая в родополовые пути хорошо приживаться в них, обладать антагонистической активностью.
- штаммы-пробионты, входящие в состав препарата должны обладать мощным кислотообразующим действием за счет чего они будут действовать бактерицидно.
- препарат не должен вызывать привыкание условно-патогенной микрофлоры, аллергических реакций

В результате анализа соответствующих литературных данных и разносторонних исследований при подборе компонентов, мы определили следующий состав пробиотического препарата – Гипролам:

в 1 см<sup>3</sup> препарата должно содержаться не менее 1·10<sup>8</sup> КОЕ живых микроорганизмов *Lactobacillus fermentum* 44/1 и *Lactococcus lactis subsp. Lactis* 57<sub>4</sub>.

Культуры для препарата подбирались из штаммов Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов, приобретенных ООО «Биотехагро».

*Lactobacillus fermentum* 44/1 – грамположительные палочки с округлыми краями размером 0,5–3,8 мкм, располагаются одиночно и цепочками разной длины, неподвижны. На кукурузно-лактозном агаре колонии полупрозрачные, беловатые, гладкие, с блеском, слабо-выпуклые, круглые с неровными краями, диаметром 1-3 мм.

*Lactococcus lactis subsp. Lactis* 57<sub>4</sub> – грамположительные кокки, диплококки, иногда располагаются цепочками. На кукурузно-лактозном агаре колонии круглые, выпуклые с ровными краями, блестящей поверхностью, белого цвета.

В качестве вспомогательных компонентов использовали глицерин (20%) крахмал картофельный (2,4%), ГРМ-бульон (1,2%), кукурузный экстракт (0,87%).

Таблица 5 – Состав пробиотического препарата

Компоненты	Количество на 100 мл не менее
1. <i>Lactobacillus fermentum</i> 44/1	$1,0 \cdot 10^8$
2. <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>Lactis</i> 57 <sub>4</sub>	$1,0 \cdot 10^8$
3. Среда для лактобактерий	100мл.



Рисунок 21 – Препарат Гипролам

Гипролам (рис. 21) представляет собой жидкость светло-коричневого цвета с сероватым осадком на дне флакона. Осадок легко разбивается при встряхивании. Полученный препарат расфасован в стерильные контейнеры полимерные для инфузионных растворов или стеклянные флаконы по ТУ 9398-074-00480201 или аналогичные по 0,1 дм<sup>3</sup>. Препарат храниться в морозильной камере при температуре минус 18°С в течение 7,5 месяцев от даты изготовления. В случае разморозки препарата в период срока хранения, допускается его хранение в чистом, сухом, защищенном от света помещении при температуре от +2° до +10°С в течение 45 дней от даты разморозки. Срок годности препарата 7,5 месяцев от даты изготовления. Допускается однократное размораживание препарата для транспортировки и хранения при температуре от +2° до +10°С в течение 9 дней с последующей заморозкой и хранением до истечения срока годности. Датой изготовления считается дата расфасовки препарата.

## *Результаты исследования органолептических показателей препарата Гипролам*

В результате проведенных исследований на стабильность в течение 7,5 месяцев при температуре хранения препарата минус 18°C, а так же после разморозки и хранения препарата в течение 45 дней при температуре +2, +6 и +10°C, а так же в случае его однократной разморозки и хранения при температуре от +2° до +10°C в течение 9 дней с последующей заморозкой и хранением при температуре минус 18°C и повторной разморозки, во всех видах упаковки (контейнеры полимерные, стеклянные флаконы, тубы из полимерных материалов) препарат Гипролам не изменяет своих физических свойств, а в частности цвет, запах и консистенцию: препарат представлял собой суспензию кремового цвета с кисловатым запахом с осадком. Осадок легко разбивался при встряхивании.

В результате исследования кислотности препарата Гипролам, хранящегося при температуре минус 18°C в течение 7,5 месяцев (табл. 6) установлено, что кислотность препарата Гипролам на момент выпуска составила 49 °Т и при хранении в морозильной камере при температуре минус 18°C в течение 7,5 месяцев снизилась на 3 °Т и составила в конце срока годности 46 °Т.

Исследование кислотности препарата Гипролам, размороженного через три месяца хранения при температуре минус 18°C и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца (45 дней) при температуре +2°C, +6°C и +10°C (табл. 7) показало, что через 3 месяца хранения при температуре минус 18°C кислотность препарата снизилась на 1°Т и впоследствии в течение 45 дней стала ниже еще на 1-3 °Т, причем чем выше была температура хранения в холодильнике (+10°C), тем сильнее снизилась кислотность препарата.

При исследовании кислотности препарата Гипролам, размороженного через пять месяцев хранения при температуре минус 18°C и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца (45 дней) при температуре +2°C, +6°C

и +10°C (табл. 8) нами установлено, что на момент разморозки препарата через 5 месяцев с момента его изготовления кислотность препарата составляла 47 °Т при хранении в холодильнике при температуре +2°C она не изменялась в течение всего срока хранения, а при температуре +6°C и 10°C снизилась к концу срока годности на 2 °Т.

Таблица 6 – Изменение кислотности препарата Гипролам, хранящегося при температуре минус 18°С в течение 7,5 месяцев

Вид упаковки	Наименование показателя	Нормы по СТО	На момент выпуска (04.06.2014г.)	Через 1 месяц (04.07.2014г.)	Через 2 месяца (04.08.2014г.)	Через 3 месяца (04.09.2014г.)	Через 4 месяца (06.10.2014г.)	Через 5 месяцев (05.11.2014г.)	Через 6 месяцев (04.12.2014г.)	Через 7,5 месяцев (20.01.2015г.)
Контейнеры полимерные для инфузионных растворов	Кислотность, °Т	не менее 30	49	49	49	48	47	47	46	46
Стеклянные флаконы			49	49	49	48	47	47	46	46
Тубы полимерные			49	49	49	48	47	47	46	46

Таблица 7 – Изменение кислотности препарата Гипролам, размороженного через три месяца хранения при температуре минус 18°С и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца при температуре +2°С, +6°С, +10°С

Вид упаковки	Наименование показателя	Нормы по СТО	Хранение при температуре +2°С			Хранение при температуре +6°С			Хранение при температуре +10°С		
			На момент разморозки (04.09.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (19.09.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (20.10.2014г.)	На момент разморозки (04.09.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (19.09.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (20.10.2014г.)	На момент разморозки (04.09.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (19.09.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (20.10.2014г.)
Контейнеры полимерные для инфузионных растворов	Кислотность, °Т	не менее 30	48	48	47	48	48	47	48	47	45
Стеклянные флаконы			48	48	47	48	48	47	48	47	45
Тубы полимерные			48	48	47	48	48	47	48	47	45

Таблица 8 – Изменение кислотности препарата Гипролам, размороженного через пять месяцев хранения при температуре минус 18°C и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца при температуре +2°C, +6°C, +10°C

Вид упаковки	Наименование показателя	Нормы по СТО	Хранение при температуре +2°C			Хранение при температуре +6°C			Хранение при температуре +10°C		
			На момент разморозки (05.11.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (26.11.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (26.12.2014г.)	На момент разморозки (05.11.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (26.11.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (26.12.2014г.)	На момент разморозки (05.11.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (26.11.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (26.12.2014г.)
Контейнеры полимерные для инфузионных растворов	Кислотность, °Т	не менее 30	47	47	47	47	47	45	47	45	45
Стеклянные флаконы			47	47	47	47	47	45	47	45	45
Тубы полимерные			47	47	47	47	47	45	47	45	45

При исследовании кислотности препарата Гипролам, размороженного через 7,5 месяцев хранения при температуре минус 18°C и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца при температуре +2°C, +6°C и +10°C (табл. 9) было установлено, что кислотность препарата Гипролам после разморозки через 7,5 мес с момента изготовления составила 46 °Т, а через 45 дней при хранении в условиях холодильной камеры при температуре +2°C она не изменилась, а при температуре +10°C снизилась на 3 °Т. Стоит отметить, что кислотность препарата не зависела от качества материала упаковки препарата.

Кислотности препарата Гипролам, размороженного через месяц от даты изготовления (04.07.2014г.) на 9 дней (период с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.), затем повторно замороженного и повторно размороженного через 3 месяца, через 5 месяцев и через 7,5 месяцев от даты производства также изменялась в течение срока годности (табл. 10). Так после второй разморозки через 3 месяца от даты изготовления кислотность препарата составила 48 °Т, через 45 дней хранения в условиях холодильника при температуре +2°C, +6°C и +10°C кислотность препарата снизилась на 3 °Т. Через 5 месяцев от даты изготовления при повторной разморозке кислотность составила 47 °Т, а к концу срока хранения через 45 дней была ниже на 1-2 °Т. Через 7,5 мес после повторной разморозки кислотность была 46 °Т, а к концу срока хранения снизилась на 3 °Т и составила 43 °Т. При этом кислотность препарата не зависела от качественного состава его упаковки.

Изменение кислотности препарата Гипролам, размороженного через 4 месяца от даты производства (06.10.2014г.) на 9 дней (период с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.), затем повторно замороженного и повторно размороженного через 5 месяцев, через 6 месяцев и через 7,5 месяцев от даты производства представлено в таблице 11.



Таблица 9 – Изменение кислотности препарата Гипролам, размороженного через 7,5 месяцев хранения при температуре минус 18°C и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца при температуре +2°C, +6°C, +10°C

Вид упаковки	Наименование показателя	Нормы по СТО	Хранение при температуре +2°C			Хранение при температуре +6°C			Хранение при температуре +10°C		
			На момент разморозки (20.01.2015г.)	Через 15 дней после разморозки (04.02.2015г.)	Через 45 дней после разморозки (06.03.2015г.)	На момент разморозки (20.01.2015г.)	Через 15 дней после разморозки (04.02.2015г.)	Через 45 дней после разморозки (06.03.2015г.)	На момент разморозки (20.01.2015г.)	Через 15 дней после разморозки (04.02.2015г.)	Через 45 дней после разморозки (06.03.2015г.)
Контейнеры полимерные для инфузионных растворов	Кислотность, °Т	не менее 30	46	46	46	46	46	45	46	45	43
Стеклянные флаконы			46	46	46	46	46	45	46	45	43
Тубы полимерные			46	46	46	46	46	45	46	45	43

Таблица 10 – Изменение кислотности препарата Гипролам, размороженного через месяц от даты производства (04.07.2014г.) на 9 дней (период с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.), затем повторно замороженного и повторно размороженного через 3 месяца, через 5 месяцев и через 7,5 месяцев от даты производства

Тубы	Стеклянные флаконы	Контейнеры полимерные	Вид упаковок	Наименование показателя	Образцы, размороженные повторно через 3 месяца от даты изготовления (04.09.2014г.)						Образцы, размороженные повторно через 5 месяцев от даты изготовления (05.11.2014г.)						Образцы, размороженные повторно через 7,5 месяцев от даты изготовления (20.01.2015г.)					
					Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)		
					Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (04.09.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (20.10.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (20.10.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (04.09.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (20.10.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (20.10.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (05.11.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (05.11.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (20.01.2015г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (20.01.2015г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C
				Нормы по СТО	48	47	45	48	47	45	47	47	45	47	47	45	46	46	43	46	46	43
				Кислотность, °Т	48	47	45	48	47	45	47	47	45	46	46	43	46	46	43	46	46	43
				не менее 30	48	47	45	48	47	45	47	47	45	46	46	43	46	46	43	46	46	43

Таблица 11 – Кислотность препарата Гипролам, размороженного через 4 месяца от даты производства (06.10.2014г.) на 9 дней (период с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.), затем повторно замороженного и повторно размороженного через 5 месяцев, через 6 месяцев и через 7,5 месяцев от даты производства

Тубы	Стеклнные флаконы	Контейнеры полимерные	Вид упаковки	Наименование показателя	Образцы, размороженные повторно через 5 месяца от даты изготовления (05.11.2014г.)			Образцы, размороженные повторно через 6 месяцев от даты изготовления (04.12.2014г.)			Образцы, размороженные повторно через 7,5 месяцев от даты изготовления (20.01.2015г.)											
					Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.)								
					Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (05.11.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (05.11.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (04.12.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (19.01.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (19.01.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (20.01.2015г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C						
47	47	47	Вид упаковки	Нормы по СТО	47	47	45	47	47	45	47	47	44	46	46	43	46	46	43	46	46	43
47	47	47	Вид упаковки	Нормы по СТО	47	47	45	47	47	45	47	47	44	46	46	43	46	46	43	46	46	43
47	47	47	Вид упаковки	Нормы по СТО	47	47	45	47	47	45	47	47	44	46	46	43	46	46	43	46	46	43

Кислотность препарата Гипролам после повторной разморозки в разных видах упаковки составила 47 °Т, а к концу срока хранения она снизилась до 46-43 °Т при хранении в условиях холодильной камеры при температуре +10°С после разморозки. Стоит отметить, что наименьшая допустимая кислотность по ТУ составляет 30 °Т.

Таким образом, установили, что кислотность Гипролама при хранении в условиях морозильной камеры до 7,5 мес или в условиях холодильника при температуре +2°С, +6°С, +10°С в течение 45 дней, а также после однократной и двукратной разморозки и хранения при температуре +2°С, +6°С, +10°С составляет 43-48 °Т, что соответствует нормативам, указанным в ТУ, ГОСТам и нормативно-правовым актам, регулирующим качественный и количественный состав пробиотических препаратов для ветеринарного применения.

#### *Результаты исследования количества жизнеспособных бактерий*

Изучение изменения жизнеспособности микроорганизмов, входящих в состав пробиотического препарата в процессе хранения, является важным условием для контроля технологического процесса. Нами были проведены исследования стабильности титров микроорганизмов-пробионтов *Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940)* и *Lactococcus lactis subsp.lactis 574 (ВКПМ В-3145)*, входящих в состав препарата Гипролам в течение 7,5 месяцев при температуре хранения препарата минус 18°С, а так же после разморозки и хранения препарата в течение 45 дней при температуре +2, +6 и +10°С, а так же в случае его однократной разморозки и хранения при температуре от +2° до +10°С в течение 9 дней с последующей заморозкой и хранением при температуре минус 18°С и повторной разморозки, во всех видах упаковки (контейнеры полимерные, стеклянные флаконы, тубы из полимерных материалов).

Результаты исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, хранящегося при температуре минус 18°С в течение 7,5 месяцев, представлены в таблице 12. По данным таблицы 12 видно, что на

момент выпуска препарата Гипролам количество колониеобразующих единиц *Lactobacillus fermentum* 44/1 (ВКПМ В-2940) и *Lactococcus lactis subsp.lactis* 574 (ВКПМ В-3145), составило  $2,3 \times 10^8$  КОЕ и  $3,1 \times 10^8$  КОЕ соответственно. В течение срока годности титры микроорганизмов стабильно снижались, но остались в пределах показателей, рекомендованных ТУ с учетом нормативных документов и ГОСТ. К концу срока годности титры *Lactobacillus fermentum* 44/1 (ВКПМ В-2940) составляли  $5,5 \times 10^7$  КОЕ, а титры *Lactococcus lactis subsp.lactis* 574 (ВКПМ В-3145)  $5,0 \times 10^7$  КОЕ, причем данные титры были выявлены во всех видах упаковки препарата.

Исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, размороженного через три месяца хранения при температуре минус  $18^\circ\text{C}$  и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца при температуре  $+2^\circ\text{C}$ ,  $+6^\circ\text{C}$  и  $+10^\circ\text{C}$  показали, что (табл. 13) титр *Lactobacillus fermentum* 44/1 в момент разморозки препарата через 3 месяца с момента выпуска составил  $1,3 \times 10^8$ , а титр *Lactococcus lactis subsp.lactis* 574 составил  $1,7 \times 10^8$  КОЕ, при этом при дальнейшем хранении в условиях холодильной камеры титры снижались на  $0,3 \times 10^8$  КОЕ и к концу срока годности через 45 дней хранения в условиях холодильной камеры при разных температурных режимах от  $+2$  до  $+10$   $^\circ\text{C}$  составлял  $1,0 \times 10^8$  КОЕ и  $1,4 \times 10^8$  КОЕ соответственно, что также соответствует нормам, указанным в ТУ.

Исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, размороженного через пять месяцев хранения при температуре минус  $18^\circ\text{C}$  и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца при температуре  $+2^\circ\text{C}$ ,  $+6^\circ\text{C}$  и  $+10^\circ\text{C}$  (табл. 14) показали, что на момент разморозки через 5 месяцев после фасовки препарата титр *Lactobacillus fermentum* 44/1 составил  $1,0 \times 10^8$  КОЕ, через 15 дней после разморозки титр снизился до  $7,5 \times 10^7$  КОЕ и сохранялся на этом уровне до конца срока годности. Титр *Lactococcus lactis subsp.lactis* 574 на момент разморозки препарата Гипролам через 5 месяцев составил  $1,2 \times 10^8$  КОЕ, а затем стабильно снижался и через 15 дней при хранении в условиях холодильника

составил  $1,0 \times 10^8$  КОЕ, а через 45 дней снизился до  $7,0 \times 10^7$  КОЕ. Однако данное снижение находилось в пределах нормативных показателей предусмотренных ТУ.

Исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, размороженного через 7,5 месяцев хранения при температуре минус  $18^\circ\text{C}$  и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца при температуре  $+2^\circ\text{C}$ ,  $+6^\circ\text{C}$  и  $+10^\circ\text{C}$ , (табл. 15) показали, что на момент разморозки препарата через 7,5 месяцев титр *Lactobacillus fermentum 44/1* составил  $5,5 \times 10^7$  КОЕ, через 15 дней при хранении при температуре  $+2^\circ\text{C}$  титр снизился до  $5,0 \times 10^7$  КОЕ, а через 45 дней упал до  $3,5 \times 10^7$  КОЕ. При хранении препарата после разморозки в холодильной камере при температуре  $+10^\circ\text{C}$  через 45 дней титр *Lactobacillus fermentum 44/1* составил  $1,5 \times 10^7$  КОЕ. Такая же тенденция наблюдалась и в количестве колониеобразующих единиц *Lactococcus lactis subsp.lactis 574*, количество которых через 45 дней снизилось до  $3,0 \times 10^7$  КОЕ при хранении при температуре  $+2^\circ\text{C}$  и до  $1,0 \times 10^7$  КОЕ при температуре  $+10^\circ\text{C}$ . Таким образом, по проведенному опыту можно сделать вывод, что хранение препарата после 7,5 месяцев заморозки ( $-18^\circ\text{C}$ ) не имеет смысла и препарат необходимо использовать сразу после разморозки.

Исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, размороженного через месяц от даты производства (04.07.2014 г.) на 9 дней (период с 04.07.2014г. по 13.07.2014 г.), затем повторно замороженного и повторно размороженного через 3 месяца, через 5 месяцев и через 7,5 месяцев от даты производства (табл. 16) показали, что при разморозке препарата Гипролам повторно через 3 месяца, количество колониеобразующих единиц *Lactobacillus fermentum 44/1* составило  $1,3 \times 10^8$  КОЕ, а через 45 дней при хранении в условиях холодильной камеры при температуре  $+2$  и  $+10^\circ\text{C}$  титр составил  $1,1 \times 10^8$  и  $1,0 \times 10^8$  КОЕ соответственно.

Такая же тенденция наблюдалась и в титрах *Lactococcus lactis subsp.lactis* 574 количество которого к концу срока хранения составило  $1,4 \times 10^8$  КОЕ. Титры микроорганизмов были идентичными во всех исследованных упаковках независимо от того, при какой температуре +2 или +10 °С хранился препарат в течение 9 дней после первой разморозки.

Через 5 месяцев от срока расфасовки препарата после второй разморозки титры микроорганизмов находились в пределах допустимых значений и составляли  $1,0 \times 10^8$  и  $1,2 \times 10^8$  КОЕ соответственно, а через 45 дней  $6,0 \times 10^7$  КОЕ и  $5,5 \times 10^7$  КОЕ соответственно.

Через 7,5 мес после расфасовки препарата Гипролам после повторной разморозки титры *Lactobacillus fermentum* 44/1 составили  $5,5 \times 10^7$  КОЕ и *Lactococcus lactis subsp.lactis* 574 –  $5,0 \times 10^7$  КОЕ а через 45 дней титры *Lactobacillus fermentum* 44/1 снизились до  $3,5 \times 10^7$  КОЕ при хранении в условиях холодильника при температуре +2 °С и до  $1,5 \times 10^7$  КОЕ – при хранении при температуре +10 °С. Такая же тенденция наблюдалась и в количестве *Lactococcus lactis subsp.lactis* 574 количество которых снизилось до  $3,0 \times 10^7$  КОЕ и  $1,0 \times 10^7$  КОЕ соответственно при хранении при температуре +2 °С и +10 °С.

По проведенным исследованиям также можно сделать вывод, что препарат гипролам можно повторно размораживать для перевозки в условиях холодильной камеры при температуре +2 °С - +10 °С в течение срока годности, который составляет 7,5 мес при хранении в морозильной камере и 45 дней при хранении в условиях холодильника при температуре +2 °С – +10 °С. При хранении сверх 7,5 месяцев титры микроорганизмов-пробионтов снижаются ниже норм, предусмотренных ТУ.

Исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, размороженного через 4 месяца от даты производства (06.10.2014г.) на 9 дней (период с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.), затем повторно замороженного и повторно размороженного через 5 месяцев, через 6 месяцев и через 7,5 месяцев от даты производства (табл. 17) показали, что

через 5 мес от даты изготовления титры микроорганизмов *Lactobacillus fermentum 44/1* и *Lactococcus lactis subsp.lactis 574* после второй разморозки составили  $1,0 \times 10^8$  КОЕ и  $1,2 \times 10^8$  КОЕ соответственно. Через 45 дней титры *Lactobacillus fermentum 44/1* снизились до  $6,0 \times 10^7$  КОЕ и  $5,5 \times 10^7$  КОЕ соответственно, что находится в пределах нормативных показателей, предусмотренных ТУ.

Через 6 мес со дня изготовления после повторной разморозки титры микроорганизмов *Lactobacillus fermentum 44/1* и *Lactococcus lactis subsp.lactis 574* составили  $6,3 \times 10^7$  КОЕ и  $5,7 \times 10^7$  КОЕ соответственно, а через 45 дней при хранении при температуре  $+2^\circ\text{C}$  –  $+10^\circ\text{C}$  их количество снизилось до  $5,5 \times 10^7$  КОЕ и  $5,0 \times 10^7$  КОЕ соответственно при хранении в различной форме упаковки. Однако данные показатели находятся в пределах норм, предусмотренных ТУ.

Через 7,5 месяцев от даты изготовления после 2-й разморозки в 4 мес титры микроорганизмов *Lactobacillus fermentum 44/1* и *Lactococcus lactis subsp.lactis 574* составили  $5,5 \times 10^7$  КОЕ и  $5,0 \times 10^7$  КОЕ соответственно, а через 45 дней снизились до  $1,5 \times 10^7$  КОЕ и  $1,0 \times 10^7$  КОЕ, что ниже норм, предусмотренных в ТУ.

Таким образом, установлено, что препарата Гипролам способен сохранять титры микроорганизмов-пробионтов *Lactobacillus fermentum 44/1* (ВКПМ В-2940) и *Lactococcus lactis subsp.lactis 574* (ВКПМ В-3145), входящих в состав препарата Гипролам в течение 7,5 месяцев при температуре хранения препарата минус  $18^\circ\text{C}$ , а так же после разморозки и хранения препарата в течение 45 дней при температуре  $+2^\circ\text{C}$ ,  $+6^\circ\text{C}$  и  $+10^\circ\text{C}$ , а так же в случае его однократной разморозки и хранения при температуре от  $+2^\circ\text{C}$  до  $+10^\circ\text{C}$  в течение 9 дней с последующей заморозкой и хранением при температуре минус  $18^\circ\text{C}$  и повторной разморозки, во всех видах упаковки (контейнеры полимерные, стеклянные флаконы, тубы из полимерных материалов).



Таблица 12 – Результаты исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, хранящегося при температуре минус 18°С в течение 7,5 месяцев

Вид упаковки	Наименование показателя	Нормы по СТО	На момент выпуска (04.06.2014г.)	Через 1 месяц (04.07.2014г.)	Через 2 месяца (04.08.2014г.)	Через 3 месяца (04.09.2014г.)	Через 4 месяца (06.10.2014г.)	Через 5 месяцев (05.11.2014г.)	Через 6 месяцев (04.12.2014г.)	Через 7,5 месяцев (20.01.2015г.)
Контейнеры полимерные	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	2,3x10 <sup>8</sup>	2,0x10 <sup>8</sup>	1,6x10 <sup>8</sup>	1,3x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	6,3x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	3,1x10 <sup>8</sup>	2,9x10 <sup>8</sup>	2,3x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,4x10 <sup>8</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	5,7x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>
Стекланные флаконы	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	2,3x10 <sup>8</sup>	2,0x10 <sup>8</sup>	1,6x10 <sup>8</sup>	1,3x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	6,3x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	3,1x10 <sup>8</sup>	2,9x10 <sup>8</sup>	2,3x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,4x10 <sup>8</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	5,7x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>
Тубы полимерные	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	2,3x10 <sup>8</sup>	2,0x10 <sup>8</sup>	1,6x10 <sup>8</sup>	1,3x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	6,3x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	3,1x10 <sup>8</sup>	2,9x10 <sup>8</sup>	2,3x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,4x10 <sup>8</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	5,7x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>

Таблица 13 – Результаты исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, размороженного через три месяца хранения при температуре минус 18°C и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца при температуре +2°C, +6°C и +10°C

Вид упаковки	Наименование показателя	Нормы по СТО	Хранение при температуре +2°C			Хранение при температуре +6°C			Хранение при температуре +10°C		
			На момент разморозки (04.09.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (19.09.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (20.10.2014г.)	На момент разморозки (04.09.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (19.09.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (20.10.2014г.)	На момент разморозки (04.09.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (19.09.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (20.10.2014г.)
Контейнеры полимерные	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,1×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,1×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,1×10 <sup>8</sup>	1,0×10 <sup>8</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,5×10 <sup>8</sup>	1,5×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,5×10 <sup>8</sup>	1,4×10 <sup>8</sup>
Стекланные флаконы	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,1×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,1×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,1×10 <sup>8</sup>	1,0×10 <sup>8</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,5×10 <sup>8</sup>	1,5×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,5×10 <sup>8</sup>	1,4×10 <sup>8</sup>
Тубы полимерные	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,1×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,1×10 <sup>8</sup>	1,3×10 <sup>8</sup>	1,1×10 <sup>8</sup>	1,0×10 <sup>8</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,5×10 <sup>8</sup>	1,5×10 <sup>8</sup>	1,7×10 <sup>8</sup>	1,5×10 <sup>8</sup>	1,4×10 <sup>8</sup>

Таблица 14 – Результаты исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, размороженного через 5 месяцев хранения при температуре минус 18°С и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца при температуре +2°С, +6°С и +10°С

Вид упаковок	Наименование показателя	Нормы по СТО	Хранение при температуре +2°С			Хранение при температуре +6°С			Хранение при температуре +10°С		
			На момент разморозки (05.11.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (26.11.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (26.12.2014г.)	На момент разморозки (05.11.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (26.11.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (26.12.2014г.)	На момент разморозки (05.11.2014г.)	Через 15 дней после разморозки (26.11.2014г.)	Через 45 дней после разморозки (26.12.2014г.)
Контейнеры полимерные	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	6,3x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	6,5x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>
Стеклянные флаконы	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	6,3x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	6,5x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>
Тубы полимерные	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	6,3x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	6,5x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>

Таблица 15 – Результаты исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, размороженного через 7,5 месяцев хранения при температуре минус 18°C и хранящегося после разморозки в течение 1,5 месяца при температуре +2°C, +6°C и +10°C

Вид упаковок	Наименование показателя	Нормы по СТО	Хранение при температуре +2°C			Хранение при температуре +6°C			Хранение при температуре +10°C		
			На момент разморозки (20.01.2015г.)	Через 15 дней после разморозки (04.02.2015г.)	Через 45 дней после разморозки (06.03.2015г.)	На момент разморозки (20.01.2015г.)	Через 15 дней после разморозки (04.02.2015г.)	Через 45 дней после разморозки (06.03.2015г.)	На момент разморозки (20.01.2015г.)	Через 15 дней после разморозки (04.02.2015г.)	Через 45 дней после разморозки (06.03.2015г.)
Контейнеры полимерные	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	4,5x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	4,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>7</sup>
Стеклнные флаконы	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	4,5x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	4,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>7</sup>
Тубы полимерные	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	4,5x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	4,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>7</sup>

Таблица 16 – Результаты исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, размороженного через месяц от даты производства (04.07.2014г.) на 9 дней (период с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.), затем повторно замороженного и повторно размороженного через 3 месяца, через 5 месяцев и через 7,5 месяцев от даты производства

Вид упаковки	Наименование показателя	Нормы по СТО	Образцы, размороженные повторно через 3 месяца от даты изготовления (04.09.2014г.)						Образцы, размороженные повторно через 5 месяцев от даты изготовления (05.11.2014г.)						Образцы, размороженные повторно через 7,5 месяцев от даты изготовления (20.01.2015г.)					
			Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 04.07.2014г. по 13.07.2014г.)		
			Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (04.09.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (20.10.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (20.10.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (04.09.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (20.10.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (20.10.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (05.11.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (05.11.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (20.01.2015г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (20.01.2015г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C
Контейнеры полимерные	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,3x10 <sup>8</sup>	1,1x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	1,3x10 <sup>8</sup>	1,1x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,4x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,4x10 <sup>8</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>7</sup>
Стеклянные флаконы	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,3x10 <sup>8</sup>	1,1x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	1,3x10 <sup>8</sup>	1,1x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,4x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,4x10 <sup>8</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>7</sup>
Тубы	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,3x10 <sup>8</sup>	1,1x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	1,3x10 <sup>8</sup>	1,1x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>8</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	6,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	3,5x10 <sup>7</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,4x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,7x10 <sup>8</sup>	1,4x10 <sup>8</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>	7,0x10 <sup>7</sup>	5,5x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>7</sup>	5,0x10 <sup>7</sup>	3,0x10 <sup>7</sup>	1,0x10 <sup>7</sup>

Таблица 17 – Результаты исследования стабильности титров микроорганизмов препарата Гипролам, размороженного через 4 месяца от даты производства (06.10.2014г.) на 9 дней (период с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.), затем повторно замороженного и повторно размороженного через 5 месяцев, через 6 месяцев и через 7,5 месяцев от даты производства

Вид упаковки	Наименование показателя	Нормы по СТО	Образцы, размороженные повторно через 5 месяцев от даты изготовления (05.11.2014г.)						Образцы, размороженные повторно через 6 месяцев от даты изготовления (04.12.2014г.)						Образцы, размороженные повторно через 7,5 месяцев от даты изготовления (20.01.2015г.)					
			Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +2°C после первой разморозки (с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.)			Хранение 9 дней при температуре +10°C после первой разморозки (с 06.10.2014г. по 15.10.2014г.)		
			Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (05.11.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (05.11.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (22.12.2014г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (04.12.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (19.01.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (19.01.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (04.12.2014г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (19.01.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (19.01.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (20.01.2015г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C	Исследования проведены через полчаса от второй разморозки (20.01.2015г.)	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +2°C	Исследования проведены через 45 дней после второй разморозки (06.03.2015г.), хранение в течение 45 дней при температуре +10°C
Контейнеры полимерные	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>8</sup>	7,5×10 <sup>7</sup>	6,0×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>8</sup>	7,5×10 <sup>7</sup>	6,0×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	3,5×10 <sup>7</sup>	1,5×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	3,5×10 <sup>7</sup>	1,5×10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,2×10 <sup>8</sup>	7,0×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	1,2×10 <sup>8</sup>	7,0×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	3,0×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	3,0×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>7</sup>
Стеклые флаконы	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>8</sup>	7,5×10 <sup>7</sup>	6,0×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>8</sup>	7,5×10 <sup>7</sup>	6,0×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	3,5×10 <sup>7</sup>	1,5×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	3,5×10 <sup>7</sup>	1,5×10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,2×10 <sup>8</sup>	7,0×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	1,2×10 <sup>8</sup>	7,0×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	3,0×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	3,0×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>7</sup>
Тубы	Lactobacillus fermentum 44/1 (ВКПМ В-2940), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>8</sup>	7,5×10 <sup>7</sup>	6,0×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>8</sup>	7,5×10 <sup>7</sup>	6,0×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	6,3×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	3,5×10 <sup>7</sup>	1,5×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	3,5×10 <sup>7</sup>	1,5×10 <sup>7</sup>
	Lactococcus lactis subsp.lactis 57 <sub>4</sub> (ВКПМ В-3145), КОЕ/см <sup>3</sup> , не менее:	5×10 <sup>7</sup>	1,2×10 <sup>8</sup>	7,0×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	1,2×10 <sup>8</sup>	7,0×10 <sup>7</sup>	5,5×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,7×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	3,0×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>7</sup>	5,0×10 <sup>7</sup>	3,0×10 <sup>7</sup>	1,0×10 <sup>7</sup>

### *Результаты исследования препарата на подлинность*

Результаты исследования штаммов, выделенных из препарата Гипролам, хранящегося при температуре минус 18°C в течение 7,5 месяцев, а так же препарата, размороженного через 3, через 5 и через 7,5 месяцев от даты заморозки и хранящегося в течение 1,5 месяца при температуре +2°C, +6°C и +10°C, а так же образцов, размороженных однократно и хранящихся при температуре от +2° до +10 °C в течение 9 дней с последующей заморозкой и хранением при температуре минус 18°C и повторной разморозки, во всех видах упаковки (контейнеры полимерные, стеклянные флаконы, тубы из полимерных материалов), показали, что рост на селективных питательных средах, морфологические свойства микроорганизмов в мазках, окрашенных по грамму, а также биохимические признаки соответствуют культуральным, биохимическим и морфологическим свойствам бактерий *Lactobacillus fermentum* 44/1 и *Lactococcus lactis subsp.lactis* 57<sub>4</sub>:

- *Lactobacillus fermentum* 44/1 - грамположительные палочки с округлыми краями размером 0,5 – 3,8 мкм, располагаются цепочками разной длины, неподвижны. На питательной среде колонии полупрозрачные беловатые, гладкие с блеском, слабовыпуклые, круглые с неровными краями диаметром 1-3 мм;

- *Lactococcus lactis subsp.lactis* 57<sub>4</sub> – грамположительные кокки, диплококки, цепочки. На питательной среде колонии круглые, выпуклые, с ровным краем, блестящей поверхностью, белого цвета.

### *Результаты исследования препарата на микробиологическую чистоту*

В результате исследования образцов препарата Гипролам, хранящегося по указанным выше схемам, на микробиологическую чистоту установлено, что исследуемые образцы были микробиологически чистыми.

### 4.3 Изучение антагонистической активности препарата Гипролам

На следующем этапе нашей работы определяли, какие кислоты вырабатывают молочнокислые бактерии, входящие в состав препарата Гипролам. Исследование проводили на аппарате Капель методом капиллярного зонного электрофореза.

Были получены следующие результаты: молочная кислота – 3856,8 мг/л, пропионовая кислота- 49,82 мг/л (рис. 22).

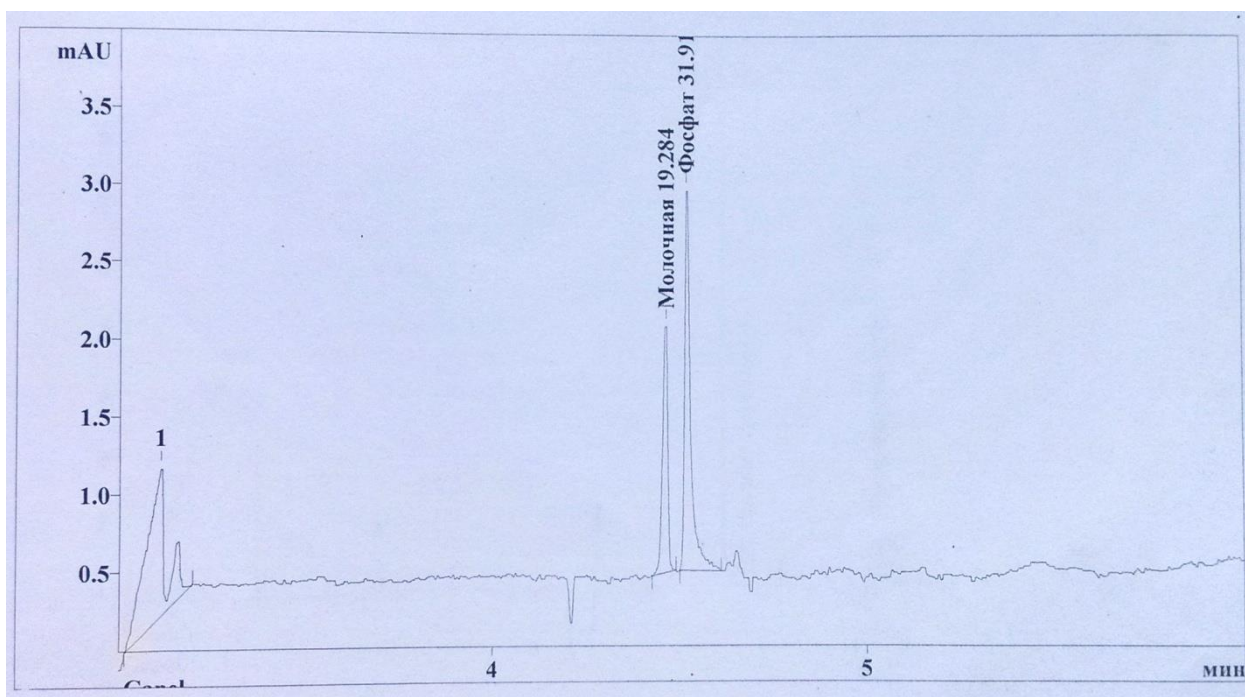


Рисунок 22 – Хроматограмма аппарата Капель на наличие органических кислот в препарате Гипролам

По данным ряда исследований (Н. С. Зефирова, Н. Н. Кулова и др., 1995) пропионовая и молочная кислоты являются продуктами метаболизма лактобактерий. По данным тех же авторов молочная кислота подавляет рост многих патогенных микроорганизмов, пропионовая кислота в свою очередь препятствует росту плесневых грибов и некоторых бактерий. Поэтому наличие в Гипроламе молочной и пропионовой кислот является важным



фактором его бактерицидной активности в отношении условно-патогенной микрофлоры родополовых путей коров сразу после отела.

Антагонистическая активность штаммов-пробионтов является основным критерием, обеспечивающим профилактический эффект пробиотического препарата.

Нами была изучена антагонистическая активность по отношению к условно-патогенным микроорганизмам, выделенным от коров, больным острым послеродовым эндометритом. Пробы визо-цервикальных выделений брались у коров с клиническим проявлением послеродового эндометрита на 6-8 день после отела. Штаммы, выделенные в ходе исследования, были патогенны для белых мышей и в 35% случаев образовывали зону  $\alpha$  и  $\beta$  гемолиза на кровяном агаре. Для изучения антагонистической активности нами были взяты тест-культуры, наиболее часто выделяемые от больных эндометритом коров: *E.coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. bouidi*, *S. piogenes*.

Для изучения антагонистической активности штаммов *Lactobacillus fermentum 44/1* и *Lactococcus lactis subsp. Lactis 57<sub>4</sub>* использовали «чашечный» метод М. Литвинова (1947) в модификации Егорова Н.С. (1965).

Результат учитывали по зоне задержки роста между пробионтом и тест-микробом.

Таблица 18 – Определение антагонистической активности препарата Гипролам

Тест-микробы	Зона задержки роста, мм		
	<i>Lactobacillus fermentum 44/1</i>	<i>Lactococcus lactis subsp. Lactis 57<sub>4</sub></i>	Гипролам
<i>E.coli</i>	8,3	12,4	16,4
<i>S. aureus</i>	13,3	11,3	19,4
<i>K.pneumoniae</i>	8,4	10,3	15,4
<i>P.mirabilis</i>	9,2	9,3	10,1
<i>P.vulgaris</i>	7,5	7,2	9,6
<i>P.aeruginosa</i>	11,3	11,5	14,1
<i>S.epidermidis</i>	12,4	11,7	16,2
<i>S.bouidi</i>	11,3	10,4	16,6
<i>Str. piogenes</i>	9,3	8,4	15,4

По представленным в таблице 18 данным, каждый из штаммов, входящих в состав данного препарата обладает достаточно высокой антагонистической активностью по отношению тест-культурам, однако при совмещении двух изучаемых штаммов их антагонистическая активность увеличивается. Так *Lactobacillus fermentum* 44/1 дает зону задержки роста полевого штамма *E.coli* размером 8,3 мм, *Lactococcus lactis subsp. Lactis* 57<sub>4</sub> в свою очередь при действии на представленную тест-культуру задерживает ее рост на 12,4 мм, а вместе они увеличивают зону задержки роста до 16,4 мм. Такая же тенденция наблюдается и при действии штаммов-пробионтов на другие тест-культуры: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. boudi*, *S. piogenes*. Наибольшая зона задержки роста наблюдалась при взаимодействии пробионтов с *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. piogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. boudi* и составляла 15,4-19,4мм. Антагонистическая активность пробионтов по отношению к *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, составляла 9,6-10,1 мм. Мы проводили определение анатагонистического действия штаммов-пробионтов препарата Гипролам через один, два, три месяца от даты производства препарата, что показано на рис 9-14. В результате было установлено, что зоны задержки роста тест-культур незначительно отличались на разных сроках хранения препарата, что свидетельствует о том, что антагонистическое действие *Lactobacillus fermentum* 44/1 и *Lactococcus lactis subsp. Lactis* 57<sub>4</sub> не зависит от срока хранения препарата.

Кроме того, можно отметить, что бромкрезоловый зеленый, входящий в состав среды для выращивания лактобактерий, имеет свойство изменять свою окраску при изменении рН среды продуктами жизнедеятельности микроорганизмов. Так, при изменении рН в щелочную сторону она окрашивается в синий цвет, при изменении же окраски в кислую сторону среда окрашивается в светло-зеленый или в соломенный цвета (рис. 23-28).

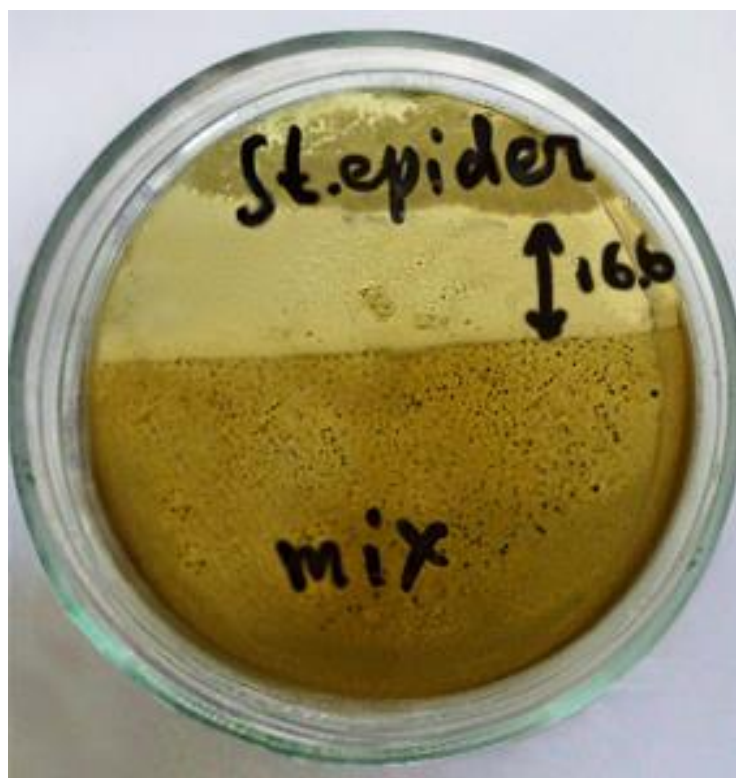


Рисунок 23 – Зона задержки роста между *S. epidermidis* и штаммами-пробионтами через месяц от срока производства препарата

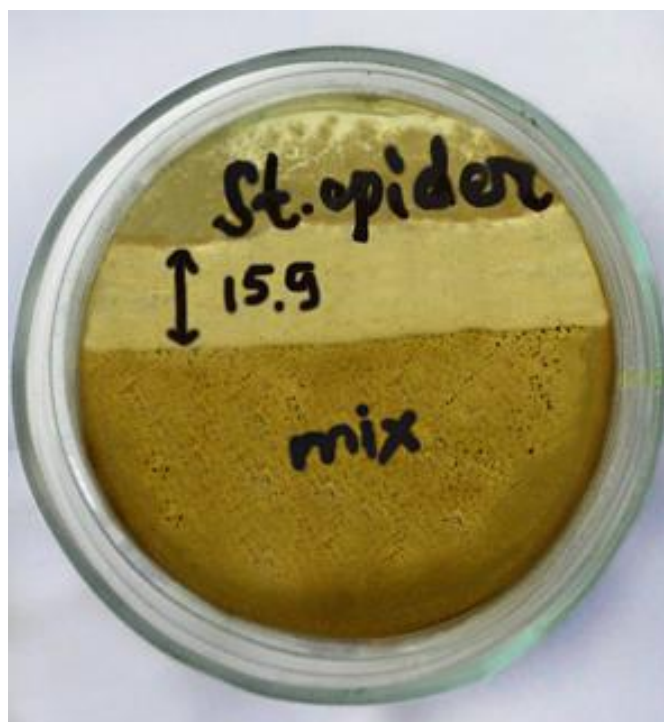


Рисунок 24 – Зона задержки роста между *S. epidermidis* и штаммами-пробионтами через 2 месяца от срока производства препарата

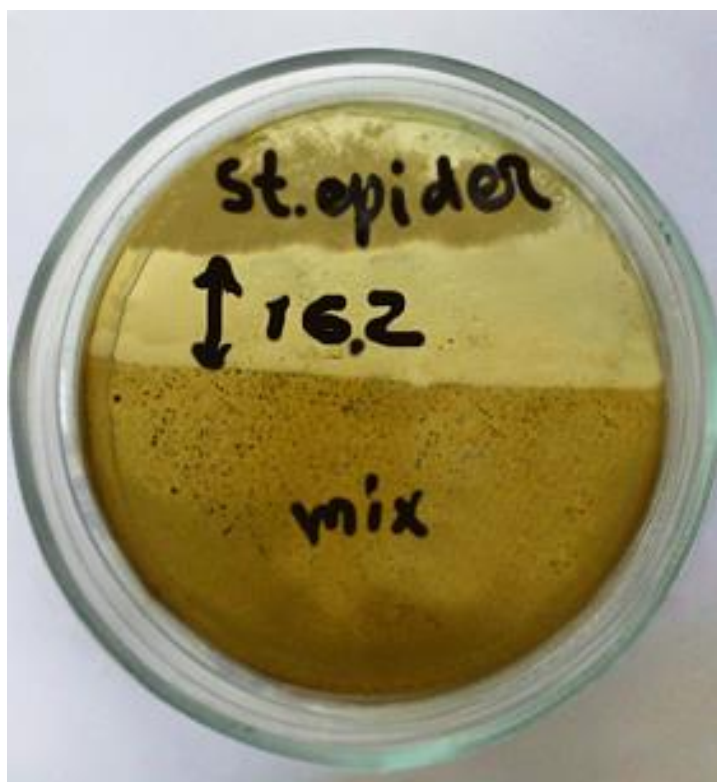


Рисунок 25 – Зона задержки роста между тест-культурой *S. epidermidis* и штаммами-пробионтами через 3 месяца от срока производства препарата.

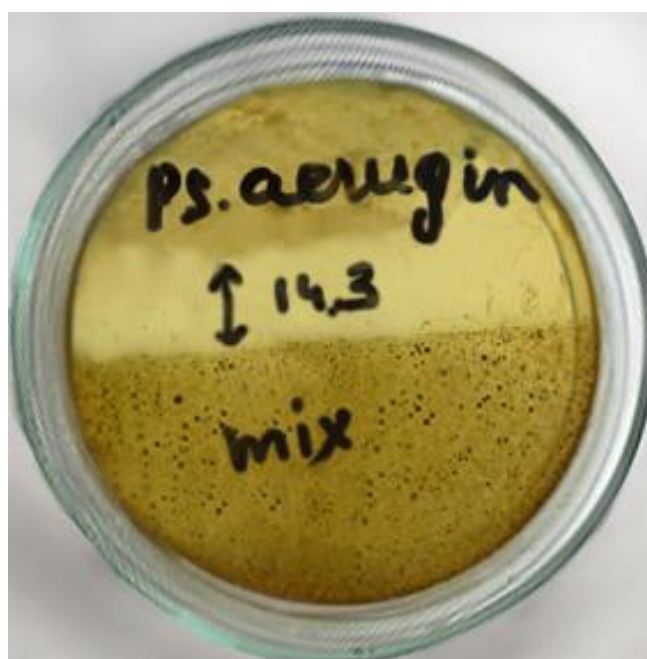


Рисунок 26 – Зона задержки роста между тест-культурой *P. aeruginosa* и штаммами-пробионтами через 1 месяц от срока производства препарата

Гипролам

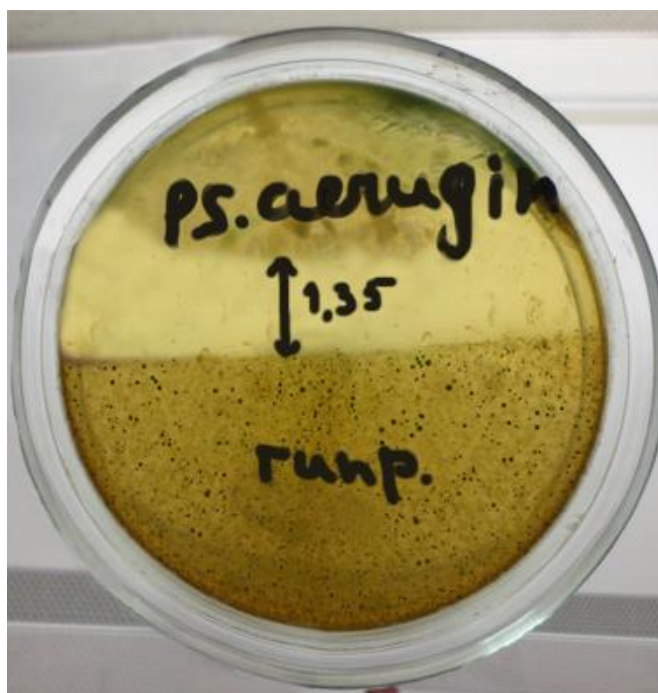


Рисунок 27 – Зона задержки роста между тест-культурой *P. aeruginosa* и штаммами-пробионтами через 2 месяца от срока производства препарата Гипролам

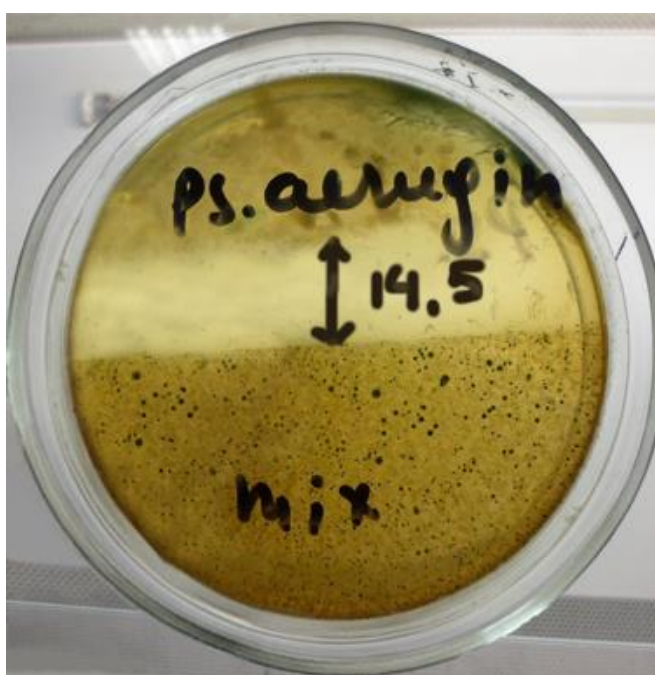


Рисунок 28 – Зона задержки роста между тест-культурой *P. aeruginosa* и штаммами-пробионтами через 3 месяца от срока производства препарата

Проведенными исследованиями установлено, что среда для выращивания лактобактерий с бромкрезоловым зеленым изменила свою окраску с темно-зеленого до соломенного, что говорит о смещении среды в кислую сторону под действием продуктов метаболизма штаммов-пробионтов препарата Гипролам, что также подтверждается исследованиями на аппарате Капель и исследованием титра кислотности по общепринятой методике при исследовании стабильности препарата Гипролам.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что препарат Гипролам при его заморозке до  $-18^{\circ}\text{C}$  обладает свойством сохранять количество жизнеспособных клеток при хранении до 7,5 месяцев, сохраняя достаточно устойчивые титры микробных клеток (согласно СТО 74267440-0005-2015).

Проведенные исследования доказывают и то, что после заморозки препарата Гипролам и дальнейшего его оттаивания и содержания его в холодильнике при температуре от  $+2^{\circ}\text{C}$  до  $+10^{\circ}\text{C}$  препарат остается стабильным в течении 1,5 месяца и не теряет своих свойств согласно СТО 74267440-0005-2015.

Так же исследования показали, что допустима разовая разморозка препарата на 9 дней и хранение его в течении 9 дней при температуре от  $+2^{\circ}\text{C}$  до  $+10^{\circ}\text{C}$  с последующей его повторной заморозкой и хранением при температуре минус  $18^{\circ}\text{C}$  в течение срока годности. При этом повторная окончательная разморозка препарата и его хранение в течении 1,5 месяца при температуре от  $+2^{\circ}\text{C}$  до  $+10^{\circ}\text{C}$  не влияет на качественные характеристики, препарат соответствует СТО 74267440-0005-2015.

#### **4.4 Разработка препарата Флориназол**

На основании фундаментальных и прикладных исследований по фармацевтической технологии и антибиотикотерапии, а также результатов

теоретических и экспериментальных исследований по совместимости различных лекарственных субстанций в одной лекарственной форме, был разработан новый антимикробный и фунгицидный препарат Флориназол, приступая к разработке которого, мы провели мониторинг 27-ми различных антибактериальных и 4-х фунгицидных средств (табл. 19, 20).

При этом для определения состава действующих веществ в разрабатываемом препарате был определён состав микрофлоры, выделенной из половых путей коров с диагнозом послеродовой эндометрит в нескольких хозяйствах Краснодарского края, и определена её чувствительность к антимикробным и фунгицидным средствам.

Исследования чувствительности выделенной микрофлоры к исследованным химиотерапевтическим средствам показали, что не все из них обладают высокой антимикробной активностью.

Так установлено, что выделенная микрофлора устойчива к амоксициллину, азитромицину, линкомицину, пенициллину, триметоприму, эритромицину и ряду других препаратов. При этом наибольшей резистентностью к антимикробным препаратам обладали *S. bouidi*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* и *E. coli*. Низкая антибактериальная активность к выделенной микрофлоре были у доксициклина, канамицина, колистина, окситетрациклина и др. препаратов.

Антимикробная активность к микроорганизмам, выделенным из матки больных эндометритом коров, была выше у амоксициллина, гентамицина, рифампицина, энрофлоксацина, флорфеникола и цефтиофура.

В результате полученных данных состав действующих веществ мы подбирали из наиболее активных антибактериальных препаратов при исследуемой патологии, с учетом их совместимости и поправок на взаимодействие при одновременном применении.

С учетом того, что Всемирная организация здравоохранения пришла к заключению, что ненадлежащее применение антибиотиков в животноводстве

является основополагающим фактором, способствующим появлению и распространению антибиотикоустойчивых микроорганизмов (Wegener, Henrik C, 2012), а Международное эпизоотическое бюро добавило во Всемирный ветеринарный кодекс ряд инструкций с рекомендациями по созданию и гармонизации национальных программ надзора и мониторинга резистентности к антимикробным препаратам, контролю количества антибиотиков, используемых в животноводстве, а также рекомендации для обеспечения надлежащего и целесообразного применения антибиотических веществ.

Международное эпизоотическое бюро рекомендует выполнение методологий, способствующих определению сопутствующих факторов риска и оценке риска устойчивости к антибиотикам (World Organisation for Animal Health).

В связи с вышесказанным, а также согласовываясь с работами С. А. Muto, J. A. Jernigan, В. E. Ostrowsky et all. (2003), E. Tacconelli, G. De Angelis, M. A. Cataldo et all. (2008) в которых установлено, что некоторые классы антибиотиков дают большую резистентность, чем другие. Повышение уровней зараженности инфекциями MRSA наблюдаются при использовании гликопептидных антибиотиков, цефалоспоринов, и хинолонов. Цефалоспорины, и особенно хинолоны и клиндамицин, способны с большей вероятностью приводить к колонизации анаэробными грамположительными бактериями *Clostridium difficile* (E. J. Kuijper, J. T. Van Dissel, M. H. Wilcox, 2007; Vonberg, Dr Ralf-Peter, 2009).

Исследованиями С.В. Мелихова, В.Н. Родионова (2012) было установлено, что при проведении комбинированной химиотерапии следует учитывать, что синергизм или антагонизм не являются строго закономерными и обязательными для конкретных сочетаний антимикробных препаратов. Как правило, при этом отмечают видоспецифичность, а в некоторых случаях – штаммоспецифичность микроорганизмов, и даже



широко известные и часто применяемые комбинации следует рассматривать только как ориентировочные, и при отсутствии готовых комплексных препаратов конкретные средства следует сочетать с учетом клинических и эпизоотологических данных, а также чувствительности микроорганизмов к действию отдельных компонентов. Также необходимо учитывать то, что за счет увеличения спектра действия возрастает и вероятность нанесения ущерба нормальной микрофлоре животных. А при недостаточной изученности взаимодействия антимикробных компонентов препарата, часто занижается дозировка, и если эффект синергизма отсутствует, то применение такого лекарственного средства в заниженных дозировках, скорее всего, приведет к появлению новых полирезистентных штаммов микроорганизмов.

В результате проведенного поиска, нами были выбраны 2 антибиотика, которые относятся к одной группе: "Антибиотики быстрого действия с бактериостатическим типом действия, которые в высоких концентрациях действуют бактерицидно". Это обусловлено потенцирующим действием компонентов препарата.

Рифампицин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, из группы Рифампицина. Оказывает бактериостатическое, а в высоких концентрациях бактерицидное действие. По данным фармакологических справочников Рифампицин активен в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, в том числе и множественно устойчивых; *Streptococcus spp.*, *Bacillus anthracis*), а также в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов. По проведенным нами исследованиям, Рифампицин обладает высокой бактерицидной активностью по отношению к *S. boudi*, *S. xylosum*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* и *E. coli* и средней антибактериальной активностью по отношению к *K. pneumoniae*.

Флорфеникол является производным тиамфеникола, в молекуле которого гидроксильная группа заменена атомом фтора. Замещение одной из

гидроксильных групп на атом фтора делает Флорфеникол нечувствительным к действию хлорамфениколацетилтрансферазы микроорганизмов, которая модифицирует структуру молекулы хлорамфеникола путем ацетилирования ОН-группы, вследствие чего антибиотик теряет противомикробные свойства. Поэтому микроорганизмы, устойчивые к хлорамфениколу, остаются чувствительными к флорфениколу (С. Kehrenberg, D. Meunier et al., 2006; К. Keyes, С. Hudson, 2000; S. Soback, M.J. Paare, 1995). При этом Флорфеникол обладает бактериостатическим действием, связываясь с рибосомальной субъединицей 50S в протоплазме бактериальной клетки, блокирует фермент пептидилтрансферазу, что приводит к торможению синтеза белка у чувствительных микроорганизмов на уровне рибосом. Флорфеникол обладает широким спектром действия, активен в отношении: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp., *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella* spp., а также микоплазм *M. hyopneumoniae* и *M. hyorhinis*, в том числе бактерий, вырабатывающих ацетилтрансферазу и устойчивых к тиамфениколу. Во-вторых, в молекуле Флорфеникола, в отличие от Хлорамфеникола, отсутствует нитрогруппа, оказывающая токсическое влияние на систему кроветворения, что повышает безопасность его применения (R.A. Sams, 1994).

Таблица 19 – Чувствительность микрофлоры, выделенной от больных эндометритом коров к антимикробным препаратам (в мм) (M±m, n=4)

№ п/п	Антибактериальный препарат	Выделенная микрофлора							
		<i>S. bouidi</i>	<i>S. xylosus</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
1.	Азитромицин	12,25±4,11	-	20,5±2,26	18,0±1,78	18,25±1,97	-	14,0±1,35	15,25±0,25
2.	Амоксициллин	18,5±1,32	26,75±1,55	27,50±5,64	25,75±0,63	21,75±1,32	26,25±0,63	17,25±1,55	20,25±3,68
3.	Гентамицин	16,25±0,25	20,5±1,85	33,50±0,96	22,5±1,32	25,25±2,75	21,75±0,75	34,75±1,25	29,0±1,29
4.	Доксициклин	13±1,23	-	13,25 ±2,36	14,5±0,87	16,0±6,72	14,5±0,87	-	-
5.	Канамицин	20,75±0,85	18,0±1,08	26,0±1,96	10,25±3,52	15,75±0,85	17,0±0,41	5,25±0,48	14,25±0,63
6.	Колистин	16,75±3,95	7,75±2,59	20,75±3,68	-	23,75±1,03	-	-	16,75±2,25
7.	Линкомицин	-	-	7,25±7,25	-	5,75±5,75	-	-	-
8.	Нитрофурантоин	8,75±5,53	-	-	8,75±2,93	19,50±1,44	-	-	-
9.	Окситетрациклин	-	24,25±2,72	25,5±1,85	34,0±2,35	5,5±2,26	13,0±6,15	34,25±0,85	16,0±0,71
10.	Олеандомицин	-	18,0±1,08	15,25±0,85	-	-	-	-	5,25±2,06
11.	Офлоксацин	16,5±2,90	16,0±2,68	14,75±2,78	-	14,25±6,49	-	14,0±8,12	-
12.	Пенициллин	-	-	-	-	18,0±3,51	-	-	-
13.	Пефлоксацин	12,5±0,5	-	20,50±5,68	14,0±8,12	25,5±1,71	12,50±0,50	11,75±0,25	-
14.	Полимиксин	14,25±0,63	7,5±1,32	20,25±1,38	5,75±2,10	-	5,50±1,936	16,5±1,19	16,0±1,47
15.	Рифампицин	21,3±1,49	20,75±0,85	17,5±1,56	22,0±0,91	39,75±0,85	24,0±1,08	26,5±1,32	23,75±0,25
16.	Стрептомицин	18,75±1,25	17±1,87	25,0±2,04	21,0±0,58	17,5±1,32	12,25±2,18	11,0±0,91	10,75±1,03
17.	Тетрациклин	13,25±1,11	18,5±1,32	22,25±0,85	39,0±1,96	22,75±0,63	19,25±1,11	19,5±1,44	20,25±0,85
18.	Тетрациклин	15±1,63	23,25±1,89	18,5±1,04	9,75±0,63	-	11,75±3,97	15,25±0,75	7,25±2,63
19.	Тиамулин	14,75±1,60	-	12,5±0,5	-	34,75±3,43	-	-	-
20.	Тилозин	-	26,75±2,06	20,75±0,85	29,25±1,49	8,0±0,91	12,5±0,645	19,5±1,708	16,75±0,25
21.	Триметоприм	-	-	-	11,75±0,25	30,25±2,96	-	-	-
22.	Флорфеникол	18,5±1,26	25,5±2,06	23,75±4,21	21,5±1,94	21,5±0,29	19±2,041	26,25±2,016	22±4,301
23.	Цефазолин	-	12,5±0,5	-	-	15,5±2,26	-	-	16±2,273
24.	Цефтиофур	14,0±4,95	16±2,27	32±4,14	33,25±2,96	34,5±1,85	22,25±2,25	16,5±1,848	15,0
25.	Цефтриаксон натрия	15,50±0,65	25,75±0,85	18,25±0,85	24,0±0,41	10,75±0,63	26,0±0,41	19±0,91	13,75±1,49
26.	Энрофлоксацин	39,25±0,85	31,25±2,46	34,25±2,66	39,75±0,85	21,25±0,85	33,5±3,66	33±1,23	22,75±0,63
27.	Эритромицин	6,25±2,32	21,0±1,08	22,0±1,29	-	-	-	-	9,25±0,63

В результате проведенных нами исследований было установлено, что Флорфеникол обладает высокой антибактериальной активностью по отношению *S. xylosus*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *K. pneumonia*, и средней по отношению к *S. boudi*.

При исследовании антимикозной активности широко применяемых в ветеринарии препаратов по отношению к выделенным при острых послеродовых эндометритах дрожжеподобным и плесневым грибам, нами было установлено, что по отношению к выделенным грибам высокой фунгицидной активностью обладает Флуконазол. При этом клотримазол и нистатин фунгицидной активностью не обладали, а амфотерицин обладал слабой антимикозной активностью.

Поэтому в качестве антимикозного компонента мы выбрали Флуконазол – противогрибковое средство, обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависящих от цитохрома P450. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол, увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию.

Мы учитывали, что одновременное применение Флуконазола и рифампицина приводит к снижению значения AUC и длительности T1/2 Флуконазола на 25 и 20% соответственно, поэтому в комплексном препарате доза Флуконазола была увеличена.

Таблица 20 – Чувствительность грибов, выделенных от больных эндометритом коров к фунгицидным препаратам (в мм) (M±m; n=4)

Фунгицидные средства	Выделенная микрофлора					
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>M. racemosus</i>	<i>A. sydowii</i>	<i>P. citrinum</i>
Амфотерицин		7,4±2,77	7,5±1,44	5,3±2,3	-	-
Клотримазол	-	-	-	-	-	-
Нистатин	-	-	-	-	-	-
Флуконазол	18±0,9	15,8±2,3	16±2,2	15±1,47	13,75±0,63	16,5±1,89

Была определена минимальная подавляющая концентрация (МПК) антибиотиков Рифампицин и Флорфеникол в отношении условно-патогенной микрофлоры, изолированной из полости матки коров, больных эндометритом. За минимальную подавляющую концентрацию принимали наименьшую концентрацию антибиотика (из серии последовательных двукратных разведений), обеспечивающую отсутствие роста микроорганизмов (табл. 21, 22).

Таблица 21 – Антимикробное действие препарата Рифампицин по отношению к микрофлоре, изолированной из полости матки коров, больных эндометритом

Тест культуры	Разведение (мкг/мл)					
	120	60	30	15	7,5	3,75
<i>C. freundii</i>	–	–	–	–	+	+
<i>E. intermedium</i>	–	–	–	–	+	+
<i>S. gallinarum</i>	–	–	–	–	+	+
<i>S. epidermidis</i>	–	–	–	–	–	–
<i>E. agglomeralis</i>	–	–	–	–	–	–
<i>S. aureus</i>	–	–	–	–	–	+
<i>K. pneumonia</i>	–	–	–	–	–	+
<i>E. coli</i>	–	–	–	–	–	+

Таблица 22 – Антимикробное действие препарата Флорфеникол по отношению к микрофлоре, изолированной из полости матки коров, больных хроническим эндометритом

Тест культуры	Разведение (мкг/мл)					
	500	250	125	62,5	15,62	7,8
<i>C. freundii</i>	–	–	–	–	+	+
<i>E. intermedium</i>	–	–	–	+	+	+
<i>S. gallinarum</i>	–	–	–	–	+	+
<i>S. epidermidis</i>	–	–	–	+	+	+
<i>E. agglomeralis</i>	–	–	–	+	+	+
<i>S. aureus</i>	–	–	–	–	–	+
<i>K. pneumonia</i>	–	–	–	–	+	+
<i>E. coli</i>	–	–	+	–	–	+

Целью дальнейших исследований было определение приобретенной лекарственной устойчивости микроорганизмов при применении препарата Флориназол. Определение проводили луночковым методом диффузии в агар путем пассажирования.

Таблица 23 – Формирование резистентности бактерий к препарату Флориназол ( $M \pm m$ ;  $n=4$ )

Микро флора	Зона задержки роста в мм								
	1 пас саж	2 пас саж	3 пас саж	4 пас саж	5 пас саж	6 пас саж	7 пас саж	8 пас саж	9 пас саж
<i>E. intermedium</i>	20,4±1,25	13,1±0,9	17,3±1,4	13,6±0,2	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	25,6±0,22	25,3±0,5	20,1±1,2	21,5±1,7	17,8±0,18	-	-	-	-
<i>K. ozaenae</i>	46,3±1,1	35,3±0,23	33,7±1,2	35,3±0,23	33,7±1,2	32,2±0,1	31,1±1,1	31,2±1,1	30,2±1,3
<i>S. aureus</i>	45,1±0,24	30,1±0,9	20,7±1,3	17,6±1,23	13,5±1,2	12±0,1	-	-	-

По представленным в таблице 23 данным приобретение лекарственной устойчивости *K. ozaenae* при применении препарата Флориназол не наступало в течение проведенного опыта, и микроорганизм был восприимчив к Флориназолу 9 пассажей. Образование резистентности *S. aureus* происходило на 7 пассаже. *E. coli* приобретала лекарственную устойчивость на 6 пассаже, а *E. intermedium* на 5 пассаже. Стоит отметить, что *K. ozaenae* была высоко чувствительна к Флориназолу 9 пассажей, *E. coli* 4 – пассажа, *S. aureus* – 3 пассажа, а *E. intermedium* – 1 пассаж.

Рецептура нового антимикробного и антимикозного препарата для лечения эндометритов у коров была разработана по следующей схеме: 1. определены действующие вещества препаратов (установлены их физико-химические свойства, совместимость и др.); 2. подобраны растворители для действующих веществ; 3. определено оптимальное соотношение между

вспомогательными веществами; 4. разработана технология производства препаратов.

В результате анализа соответствующих литературных данных и разносторонних исследований, при подборе компонентов, определении их оптимальных доз и соотношения, был определен следующий состав химиотерапевтического препарата, особенностью которого, является введение в его состав субстанции Рифампицина, Флорфеникола, Флуконазола, пропиленгликоля и стерильной дистиллированной воды.

Технология изготовления разработанного препарата заключается в следующем.

Для получения 1000 мл заявленного средства готовят два раствора:

Раствор № 1: субстанцию флорфеникола 3 масс.% растворяют в 300 мл пропиленгликоля и в полученный раствор добавляют 0,3 масс.% флуконазола и перемешивают до полного растворения.

Раствор № 2: субстанцию рифампицина 5 масс. % растворяют в 500 мл стерильной воды. Затем полученные растворы соединяют в пропорции 1:1 и добавляют стерильную дистиллированную воду до 1000 мл.

Для дальнейшего исследования были созданы композиции с различным соотношением действующих веществ (таблица 24) в препарате Флориназол и проведено изучение их антимикробной активности.

Таблица 24 – Состав различных композиций препарата флориназол (в мас.%)

Препарат	Рифампицин	Флорфеникол	Флуконазол	Вспомогательные вещества
Состав 1	5	3	0,3	до 100,0
Состав 2	3	2	0,2	до 100,0
Состав 3	7	4	0,5	до 100,0

Таблица 25 – Антибактериальная активность различных композиций препарата Флориназол

	Зона задержки роста, мм		
	Состав 1	Состав 2	Состав 3
<i>K. ozaenae</i>	25	14	27
<i>P. vulgaris</i>	27	10	24
<i>E. coli</i>	23	-	18
<i>E. agglomerans</i>	23	20	23
<i>C. freundii</i>	27	-	22
<i>S. aureus</i>	27	25	20
<i>S. epidermidis</i>	20	-	25
<i>S. xylosum</i>	18	17	23

Было установлено (табл. 25), что антибактериальная активность состава 1 и 3 выше, чем состава 2. Состав 1 и состав 3 имеют высокую антибактериальную активность по отношению к исследованным штаммам микроорганизмов. Так зона задержки роста большинства микроорганизмов при использовании составов 1 и 3 выше 20 мм, в то время как при использовании состава 2 такие зоны задержки роста наблюдались только по отношению к *E. agglomerans* и *S. aureus*.

Для установления терапевтической эффективности различных композиций препарата Флориназол было подобрано по принципу пар-аналогов 40 коров, больных острым послеродовым эндометритом, разделенных на 4 группы (по 10 голов в каждой группе). Лечение коров 3 опытных групп проводили разными составами препарата Флориназол, а в четвертой группе коров лечили с применением препарата Ниокситил Форте. Коровам вводили Флориназол в дозе 100 см<sup>3</sup>. В результате проведенного исследования терапевтическая эффективность у коров 1-й опытной группы (состав 1) составила 80 %, выздоровело 8 коров, количество введений составило 4,5, терапевтическая эффективность у коров 2-й опытной группы составила 60 %, количество введений – 6. Терапевтическая эффективность у коров 3-й опытной группы составила 80 %, в среднем требовалось 4 введения



препарата. Терапевтическая эффективность в контрольной группе составила 70 %.

Таким образом, для создания нового антибактериального средства были введены данные антибиотики в следующих единицах: Рифампицин 5 масс/%, Флорфеникола 3 масс/%, Флуконазола 0,3 масс/%, Пропиленгликоль 30 масс/%, Стерильная дистиллированная вода и остальное (61,7 %).

Сочетание данных антибиотических средств широко применяется в медицине, а также с фунгицидами, в частности с Флуконазолом. Однако ни в медицинской, ни в ветеринарной практике эти три субстанции не комбинировали в одно средство.

Полученный препарат Флориназол представляет собой комплексное средство темно-красного цвета, при встряхивании образуется пена. Не горюч, не пожароопасен. Определение внешнего вида проводили при рассеянном свете (табл. 26).

Таблица 26 – Физико-химические свойства Флориназола

№ п/п	Наименование показателя	Норма по НТД
1	Органолептические свойства	Раствор со специфическим запахом мыла
2	Внешний вид, цвет	Раствор темно красного цвета
3	Водородный показатель (рН)	6,5–7,0
4	Активность	Проявляет антимикробное и антимикозное действие
5	Вкус	Горький

#### *Изучение стабильности препарата Флориназол*

Изучение стабильности Флориназола проводили при температуре + 40 °С, в защищенном от света месте в течение 12 мес. При этом учитывали следующие параметры: внешний вид, запах, изменение цвета, вкус, рН, безвредность и антибактериальная активность – исследования проводились каждые 3 месяца (таблица 27).

Таблица 27 – Стабильность Флориназола

Показатель	Характеристика (норма)	Время хранения, месяцев				
		1	3	6	9	12
Внешний вид, цвет	Раствор темно красного цвета	+	+	+	+/-	+/-
Запах	Характерный запах	+	+	+	+	+
Вкус	Горький	+	+	+	+	+
pH	6,5–7,0	6,5	6,5	6,5	6,7	6,9
Осадок	Отсутствие	–	–	–	+/-	+
Безвредность	4 класс опасности	–	–	–	–	–

На протяжении шести месяцев исследования Флориназол сохранял свои свойства и первоначальный вид. Антибактериальные свойства в отношении *K. pneumonia*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* были стабильны и препарат обладал высокой бактерицидной активностью в течение 6 месяцев при хранении при температуре 40 °С. Фунгицидная активность по отношению к *C.albicans*, *C.glabrata*, *A.fumigatus*, *M.racemosus*, *A. sydowii*, *P. citrinum* также сохранялась в течение 6 месяцев при хранении в экстремальных условиях, а при дальнейшем хранении уменьшалась и исчезала.

Таким образом, согласно данным, представленным в государственном стандарте качества лекарственных средств ОФС 42-0075-07 (Табл. 28) срок годности Флориназола составляет 2 года, что соответствует 183 дням при ускоренном старении.

Таблица 28 – Сроки экспериментального хранения

Срок годности	Сроки экспериментального хранения, сутки					
	$(t_3 - t_{xp})$ °С					
	10	15	20	25	30	35
2 года	292	183	116	74	47	30
3 года	438	274	174	111	71	45

#### 4. 5 Изучение антибактериальных свойств препарата Флориназол

Антибактериальные свойства полученного препарата устанавливали *in vitro* методом диффузии в агар с использованием лунок и стандартизированных дисков с антибиотиками. В качестве тест-культур использовали суточные полевые очищенные изоляты микроорганизмов, выделенных от коров, больных эндометритом. Результаты проведенных исследований отражены в таблице 29.

Таблица 29 – Антибактериальная активность исследуемого препарата к микрофлоре, выделенной от больных эндометритом коров (в мм) (n=4 (M±m))

Препарат	Выделенная микрофлора				
	<i>K. pneumonia</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
1. Флориназол	27,8 ± 1,3	32,5 ± 0,7	22,0 ± 1,2	25,6 ± 0,4	27 ± 1,3
2. Рихометрин	15,3±1,8	26,8 ± 1,7	–	22,2 ± 0,6	16,5 ± 1,0
3. Флорфеникол	17 ± 3,2	14,3 ± 1,7	11,2 ± 1,2	–	11,7 ± 1,2
4. Рифампицин	17,5 ± 1, 6	22 ± 0,9	39,7 ± 0,8	26,5 ± 1,3	23,7 ± 0,3
5. Флуконазол	–	12 ± 0,4	–	–	–

Сравнивая антибактериальную активность нового препарата Флориназол с препаратом аналогом Рихометрином, мы установили, что активность Флориназола по отношению к *S. boudi* выше чем у Рихометрина на 1,3 %, к *K. pneumonia* – на 12,5 %, к *S. epidermidis* – на 2,75 %, к *P. mirabilis*– на 8,3 %, *P. aeruginosa* – на 3,4 % и *E. coli* – на 10,5 %. *S. aureus* к Рихометрину не чувствителен. Антимикробная активность отдельных компонентов Флориназола по отношению к *S. boudi* у Флориназола на 10,3 % выше чем у Флорфеникола, к *K. pneumonia* – на 10,8 %, к *S. epidermidis* – на 18.2 %, к *S. aureus* – на 10,8 %, к *P. mirabilis* – на 20,5 %. *P. aeruginosa* не чувствительна к Флорфениколу, тогда как Флориназол показывает

антимикробную активность к *P. aeruginosa* 25,6 %, а в отношении к *E. coli* на 15,3 % выше, чем у Флорфеникола. Римфапицин в отдельных случаях показывает более высокую антимикробную активность, чем Флориназол. Активность Римфапицина к *S. boudi* выше, чем у Флориназола на 3 %, к *K. pneumonia* – на 10,3 %, к *S. aureus* – на 17,7 %, к *P. aeruginosa* на 0,9 % выше, но у Флориназола активность по отношению к *S. epidermidis* выше на 10,5 %, чем у рифампицина, по отношению к *P. mirabilis* выше на 17,7 % и *E. coli* выше на 3,3 %. А Флуконазол, в свою очередь, показал свою антимикробную активность только в отношении *S. epidermidis*, но на 20,5 % ниже чем у препарата Флориназол, по отношению к другим микроорганизмам Флуконазол не проявил антимикробной активности.

Таким образом, нами установлено, что препарат Флориназол обладает высокой антимикробной активностью и широким спектром действия.

Таблица 30 – Чувствительность грибов, выделенных от больных эндометритом коров, к Флориназолу и препаратам-аналогам (в мм) ( $M \pm m$ ; n=4)

Фунгицидные средства	Выделенная микрофлора					
	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>A.fumigatus</i>	<i>M.racemosus</i>	<i>A. sydowii</i>	<i>P. citrinum</i>
Флориназол	17,3	16,8	15,8	16,3	14,7	19,7
Флуконазол	17,4	15,8	15,9	14,6	13,2	17,0
Клотримазол	10,6	8,3	–	–	–	–
Нистатин	–	11,9	–	–	–	–

Мы провели исследования для определения антимикозной активности препарата Флориназол и других фунгицидных средств (табл. 30), на грибах, выделенных от коров, больных эндометритом. Было установлено, что у Флуконазола на 0,1 % антимикозная активность выше, чем у Флориназола по

отношению к *C. albicans* и *A. fumigatus*, но при этом, клотримазол показал меньшую антимикозную активность, чем Флориназол на 6,7 %, причем, нистатин не проявлял антимикозную активность по отношению к *C. albicans*. В отношении к *C. glabrata* активность Флориназола была выше, чем Флуконазола на 1 %, Клотримазола на 8,3 %, Нистатина на 4,9 %. Действие Флориназола на *M. racemosus* выше на 1,7 %, чем у Флуконазола; активность Флориназола на 1,5 % выше, чем у Флуконазола на грибы рода *A. sydowii*; активность Флориназола на 2,7 % выше Флуконазола по отношению к *P. citrinum*. Также было отмечено, что *A. fumigatus*, *M. racemosus*, *A. sydowii*, *P. citrinum* не чувствительны к Клотримазолу и Нистатину.

В заключении можно сказать, что препарат Флуконазол обладает высокой антимикозной активностью.

Таким образом, в результате проведенных исследований, установлено, что комплексный препарат Флуконазол обладает *in vitro* выраженной антибактериальной и фунгицидной активностью.

Антимикробное действие препарата связано с разносторонним механизмом действия препаратов, входящих в его состав, на микробную клетку. Рифампицин ингибирует активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы у чувствительных бактериальных штаммов, нарушая синтез белков. А Флорфеникол в свою очередь избирательно подавляет синтез белка в чувствительных к нему микроорганизмах. При этом не нарушает процесс биосинтеза аминокислот, а тормозит образование из них полипептидной цепочки в результате ингибирования энзимов, катализирующих образование пептидной связи в рибосомной системе синтеза белка, а Флуконазол подавляет синтез эргостерола из ланостерола путем торможения активности цитохром Р450-зависимой 14- $\alpha$ -деметилазы. Ингибирование этого фермента приводит к накоплению ланостерола в клетках, что, в сочетании с дефицитом эргостерола, вызывает увеличение проницаемости клеточной мембраны и значительные нарушения функций клеток. Это приводит к торможению

роста и, в конечном итоге, к гибели клеток. При этом он при сочетании с Рифампицином повышает концентрацию рифабутина в крови, что позволило нам уменьшить терапевтическую дозу Рифампицина в составе препарата, которая никак не отразилась на его антибактериальных свойствах.

Были проведены исследования по определению формирования резистентности у бактерий к Флориназолу и Рихометрину (табл. 31).

Таблица 31 – Формирование резистентности бактерий к различным препаратам

Препарат	Тест культура	1-й пассаж	5-й пассаж	7-й пассаж	9-й пассаж
Флориназол	<i>E. intermedium</i>	20,4 ± 1,25	13,6 ± 0,2	–	–
	<i>E. coli</i>	25,6 ± 0,22	17,8 ± 0,18	–	–
	<i>K. ozaenae</i>	46,3 ± 1,1	33,7 ± 1,2	31,1 ± 1,1	30,2 ± 1,3
	<i>St. aureus</i>	45,1 ± 0,24	13,5 ± 1,2	–	–
Рихометрин	<i>E. intermedium</i>	12,4 ± 0,8	10,2 ± 0,7	–	–
	<i>E. coli</i>	13,6 ± 1,6	10,1 ± 1,1	–	–
	<i>K. pneumoniae spp. ozaenae</i>	10,6 ± 0,2	7,0 ± 0,5	–	–
	<i>S. aureus</i>	10,8 ± 0,4	9,5 ± 0,9	–	–

Анализируя полученные данные, мы отметили, что формирование резистентности у микрофлоры к Флориназолу происходит медленнее, чем к Рихометрину. Так к 5-му пассажи 3ЗР (зона задержки роста) *E. intermedium* к Флориназолу составляла 13,6 ± 0,2 мм, а к Рихометрину 10,2 ± 0,7 мм; *K. pneumoniae* была восприимчива к Флориназолу до 9-го пассажа, в то время как к Рихометрину на 6-м пассаже она была уже не восприимчива. Такая же тенденция отмечается у Рихометрина относительно культуры *S. aureus* к 6-му пассажи. Следует отметить, что 3ЗР у Флориназола от 1-го до 5-го пассажа выше по сравнению с Рихометрином.

Выполненные экспериментальные исследования свидетельствуют, что наиболее перспективные и экономически доступные вещества, которые показали хорошие результаты при тестировании их *in vitro* являются

субстанции Флорфеникол, Рифампицин и ранее не применяемый в ветеринарной практике, но широко используемый в медицине Флуконазол.

Результаты проведенных *in vitro* исследований подтвердили высокую антибактериальную и фунгицидную активность комплексного препарата Флориназол. Чувствительность *K. pneumoniae* была на 37 % выше к Флориназолу, чем к Рифампицину и на 38% по отношению к Флорфениколу. Чувствительность *E. coli* на 12,2 % и 56,4 % соответственно.

Высокая эффективность Флориназола связана с разносторонним механизмом действия входящих в его состав препаратов на микробную клетку. Рифампицин ингибирует активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы у бактерий, нарушая синтез белков, Левомецетин подавляет синтез белка в чувствительных к нему микроорганизмах, а флуконазол угнетает системы цитохрома Р-450, в результате чего нарушается синтез эргостерола и повышается проницаемость клеточной мембраны гриба.

## **4.6 Токсикологические свойства Гипролама и Флориназола**

### **4.6.1. Изучение токсикологических, сенсibiliзирующих и раздражающих свойств Гипролама**

#### *Изучение острой токсичности препарата Гипролам*

Оценку острой токсичности Гипролама изучали в двух сериях опытов на беспородных белых мышах и крысах. Животные подбирались и распределялись по группам по принципу парных аналогов, находились в идентичных условиях кормления и содержания.

Гипролам вводили подопытным животным перорально путем однократного внутрижелудочного введения с помощью шприца и иглы с наплавленной оливой. Концентрация бактериальных клеток в препарате составляла  $1 \times 10^8$  КОЕ/см<sup>3</sup>. В контрольной группе мышам вводили физиологический раствор. О токсическом действии Гипролама судили по

картине физиологического состояния, поведению животных, поедаемости корма (табл. 32).

За всеми животными в течение 14 дней вели наблюдение, учитывая общее состояние и аппетит. Токсических явлений и гибели у лабораторных животных за весь период наблюдения не отмечали. У опытных групп животных после введения препарата Гипролам (в течение 1-4 часов) отмечали краткосрочное и слабо выраженное угнетение (видимо, связанное с насильственным введением значительного количества препарата), которое характеризовалось понижением подвижности, а также вялостью. В последующем активность животных восстановилась. Введение контрольным животным такого же объема физиологического раствора вызывало аналогичную картину.

Таблица 32 – Определение острой токсичности при внутрижелудочном введении препарата Гипролам

группы	Вид животных	Кол-во животных	Доза препарата и метод введения	выжило	пало
1-группа	мыши	8	0,1 см <sup>3</sup> Гипролама внутрижелудочно	8	0
	крысы	6	1 см <sup>3</sup> Гипролама внутрижелудочно	6	0
2-группа	мыши	8	0,3 см <sup>3</sup> Гипролама внутрижелудочно	8	0
	крысы	6	2 см <sup>3</sup> Гипролама внутрижелудочно	6	0
3-группа	мыши	8	0,5 см <sup>3</sup> Гипролама внутрижелудочно	8	0
	крысы	6	3 см <sup>3</sup> Гипролама внутрижелудочно	6	0
4-группа (контроль)	мыши	8	0,5 см <sup>3</sup> физ р-ра внутрижелудочно	8	0
	крысы	6	3 см <sup>3</sup> физ р-ра внутрижелудочно	6	0



Во второй серии опыта препарат вводили лабораторным животным внутрибрюшинно. Для исследования было подобрано по 18 половозрелых беспородных белых мышей и крыс. Гипролам вводили в брюшную полость. Концентрация бактериальных клеток в препарате составляла  $1 \times 10^8$  КОЕ/ см<sup>3</sup>. О токсическом действии препарата судили по картине физиологического состояния, поведению животных, поедаемости корма. Схема опыта и полученные результаты представлены в таблице 55.

За животными вели постоянное наблюдение в течение 14 дней, учитывали общее состояние и аппетит. Токсических явлений, отклонений в поведении и гибели испытуемых животных за весь период наблюдений не отмечали.

Таблица 33 – Определение острой токсичности препарата Гипролам при внутрибрюшинном введении

группы	Вид животных	Кол-во животных	Доза препарата и метод введения	выжило	пало
1-группа	мыши	6	0,5 см <sup>3</sup> Гипролама внутрибрюшинно	6	0
	крысы	6	2,5 см <sup>3</sup> Гипролама внутрибрюшинно	6	0
2-группа	мыши	6	1 см <sup>3</sup> Гипролама внутрибрюшинно	6	0
	крысы	6	5 см <sup>3</sup> Гипролама внутрибрюшинно	6	0
3-группа	мыши	6	0,5 см <sup>3</sup> физ р-ра	6	0
	крысы	6	0,5 см <sup>3</sup> физ р-ра	6	0

В результате проведенных исследований установлено, что Гипролам при пероральном и внутрибрюшинном введении в указанных дозах за весь период наблюдения не вызвал гибели и острой интоксикации животных, не влиял отрицательно на их общее состояние и поведение. Рефлексы сохранялись, животные были подвижны с хорошо выраженным аппетитом, нарушений функциональной активности органов пищеварения и мочеотделения не наблюдали.

Поскольку, на основании проведенных исследований не удалось определить ЛД50 (средне смертельную дозу), а также пороговую дозу (минимальную дозу, при введении которой в организме возникает небольшой, но статистически достоверный сдвиг какого-либо чувствительного интегрального или специфического показателя), Гипролам был отнесен к группе нетоксичных препаратов.

#### *Изучение хронической токсичности препарата Гипролам*

Хроническую токсичность Гипролама изучали на белых беспородных мышах и крысах. Животные были подобраны и распределены по группам по принципу парных аналогов, содержались в идентичных условиях кормления и содержания. Количество животных в группах определяли целесообразностью объективной оценки полученных результатов и их статистической достоверности (n не менее 5). В опыте участвовало 40 беспородных половозрелых белых мышей (20 самцов и 20 самок) массой 20-25г, и 24 половозрелых беспородных белых крыс(12 самцов и 12 самок) массой 150-200 г. Животные были распределены на 2 группы по 20 мышей и 12 крыс в каждой группе.

Мышам опытной группы испытуемый препарат вводили в желудок в дозе 0,3 мл на 1 введение в течение 30 дней. Крысам опытной группы испытуемый препарат вводили в желудок, при помощи шприца и зонда, в дозе 2 мл на 1 введение в течение 30 дней. За животными вели пристальное наблюдение, учитывая их поведение, общее состояние и аппетит. Мышам и крысам опытных групп вводили физиологический раствор в тех же дозах.

По истечении 7 дней после последнего введения препарата 5 мышей и 3 крысы из каждой группы было подвергнуто эвтаназии и вскрыто, было изучено патологоанатомическое состояние внутренних органов.

При патологоанатомическом изучении внутренних органов белых мышей первой группы каких-либо изменений относительно контрольных групп в их структуре не отмечено.

В течение всего периода наблюдений за мышами первой группы изменений в их поведении, общем состоянии и аппетите не наблюдалось, животные вели себя и поедали корм, аналогично животным из второй контрольной группы.

В течение всего периода наблюдения за крысами первой группы каких-либо изменений в поведении, общем состоянии и аппетите не наблюдалось. Животные вели себя, так же как и животные из второй контрольной группы. На протяжении всего срока эксперимента гибели животных не наблюдалось. Масса тела мышей и крыс в конце опыта в исследуемых группах существенно не отличалась (таблица 34), но масса тела животных опытных групп незначительно превышала массу контрольных (Табл. 34).

Таблица 34 – Изменение массы тела лабораторных животных при длительном введении препарата Гипролам ( $M \pm m$ )

группы	Масса тела в начале опыта, г	Масса тела в конце опыта, г	Клиника интоксикации	Кол-во голов	Сохранность, %
Белые мыши					
контроль	24,96±0,60	25,73±0,62	Отсутствует	20	100
опыт	24,98±0,63	25,41±0,74	Отсутствует	20	100
Белые крысы					
контроль	198,71±2,29	221,83±2,89	Отсутствует	12	100
опыт	199,0±2,56	214,9±2,87	Отсутствует	12	100

При патологоанатомическом изучении внутренних органов белых мышей и крыс опытной группы каких-либо изменений в их структуре относительно животных контрольных групп не наблюдалось. Расположение внутренних органов было правильным. Просвет трахеи и бронхов свободен. Ткань легких розового цвета. Слизистая оболочка желудка и кишечника серо-розового цвета без изъязвлений и кровоизлияний. Капсула почки легко снималась, мозговое и корковое вещество хорошо различимы на разрезе.

Установлено, (табл. 35) что у крыс, которым задавали препарат Гипролам, количество эритроцитов было выше на 3,43 % по сравнению с контрольной группой, гемоглобина – на 1,7 %. Количество лейкоцитов было ниже на 1,6 % по сравнению с контролем.

Таблица 35 – Морфологические показатели крови белых крыс при длительном внутрижелудочном применении Гипролама на 7 день опыта

Показатели	Доза и метод введения	
	Гипролам 2 см <sup>3</sup> 30 дней подряд	Контроль
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	7,60±0,36	7,82±0,32
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	10,01±0,38	10,17±0,55
Гемоглобин, г/л	16,61±0,27	16,33±0,17
Сегментоядерные нейтрофилы %	22,0±0,68	21,6±0,58
Эозинофилы %	3,2±0,25	3,1±0,23
Моноциты %	5,6±0,31	5,3±0,26
Лимфоциты %	69,2±0,84	70,0±0,84

У крыс опытной группы отмечено незначительно более высокое количество нейтрофилов – на 1,8 %, эозинофилов и моноцитов на 3,1 % и 5,4 % соответственно по сравнению с контрольной группой. Количество лимфоцитов в опытной группе было ниже на 1,2 % по сравнению с контролем.

Таким образом, общее количество эритроцитов, лейкоцитов и относительное содержание различных видов лейкоцитов по лейкоцитарной формуле у животных опытной группы мало отличались от показателей контрольных животных и были характерны для нормы растущих крыс.

Полученные результаты свидетельствуют, что Гипролам по степени воздействия на организм теплокровных животных относится к веществам малоопасным (4-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76).

*Определение сенсibilизирующего и раздражающего действия препарата Гипролам*

Раздражающее действие препарата Гипролам проводили в двух сериях опыта.

В ходе исследования были получены следующие результаты: введение препарата Гипролам в нижний отдел конъюнктивального мешка кролика вызывало

небольшое покраснение конъюнктивы сразу после введения, которое исчезало через 10 мин. При дальнейшем наблюдении за животными не отмечалось помутнения роговицы глаза, радужная оболочка была без видимых изменений, отсутствовал хематоз (отек конъюнктивы) и выделения из глаз.

Во второй серии опыта раздражающее действие Гипролама определяли методом накожных аппликаций. Исследования проводили на 3-х кроликах – альбиносах.

На выбритые участки кожи накладывали марлевый тампон, смоченный Гипроламом, и фиксировали его полупрозрачной повязкой с 4-х-часовой экспозицией. Оценка местного действия препарата на кожу оценивалась сразу после окончания экспозиции, а также через 24, 48 и 72 часа.

В ходе исследования у подопытных животных не отмечено образование эритемы и отека кожи, таким образом, индекс первичного раздражения Гипролама равен нулю.

Изучение сенсibiliзирующего действия препарата Гипролам определяли методом максимального сенсibiliзирующего воздействия. Исследование проводили на морских свинках. Было отмечено, что спустя 24, 48 и 72 часа после провокационной пробы и снятия повязки положительных реакций кожи (отек, эритема, пузырь) не выявлено.

Таким образом, препарат Гипролам не обладает раздражающим и сенсibiliзирующим воздействием на ткани в зоне его применения.

#### **4.6.2. Изучение токсикологических, сенсibiliзирующих и раздражающих свойств Флориназола**

##### *Изучение острой токсичности препарата Флориназол*

Оценку острой токсичности изучали в двух сериях опытов на 24 беспородных белых мышах и 24 беспородных белых крысах. Животные подбирались и распределялись по группам по принципу парных аналогов, находились в идентичных условиях кормления и содержания.

В день проведения эксперимента животных лишали воды в связи с большим объемом введения исследуемого препарата. Перед постановкой опыта животных выдерживали в карантине 12 дней.

На каждую дозу исследуемого Флориназола брали по шесть животных. Вводили препарат внутривентрикулярно через специальный зонд с направленной оливой.

О токсическом действии Флориназола судили по физиологическому состоянию, поведению животных, поедаемости корма. Наблюдения вели в течение 14-ти дней.

В результате проведенных исследований установили отсутствие токсических явлений и гибели лабораторных животных за весь период наблюдения, не отмечали. У опытных животных после введения препарата (в течение 1–4 ч) отмечали краткосрочное и слабо выраженное угнетение (видимо, связанное с насильственным введением значительного количества препарата), которое характеризовалось понижением подвижности, а также вялостью. В последующем активность животных восстановилась. Введение контрольным животным такого же объема 0,9 % раствора NaCl вызывало аналогичную картину.

Во второй серии опытов Флориназол вводили в брюшную полость. О токсическом действии препарата судили по физиологическому состоянию, поведению животных, поедаемости корма.

За животными вели постоянные наблюдения в течение 14 дней. Токсических явлений, отклонений в поведении и гибели испытуемых животных за весь период наблюдений не отметили. Схема опыта и полученные результаты представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Определение острой токсичности препарата Флориназол при внутрибрюшинном введении

группы	Вид животных	Кол-во животных	Доза препарата и метод введения	выжило	пало
1-группа	мыши	8	0,5 см <sup>3</sup> Флориназола внутрибрюшинно	8	0
	крысы	8	2,5 см <sup>3</sup> Флориназола внутрибрюшинно	8	0
2-группа	мыши	8	1 см <sup>3</sup> Флориназола внутрибрюшинно	8	0
	крысы	8	5 см <sup>3</sup> Флориназола внутрибрюшинно	8	0
3-группа	мыши	8	1 см <sup>3</sup> физ р-ра	8	0
	крысы	8	5 см <sup>3</sup> физ р-ра	8	0

В результате проведенных исследований установили, что Флориназол при пероральном и внутрибрюшинном введении в тестируемых дозах не вызвал острой интоксикации и гибели животных, не влиял отрицательно на их общее состояние и поведение. Рефлексы сохранялись, животные были подвижны с хорошо выраженным аппетитом, нарушений функциональной активности органов пищеварения и мочеотделения не наблюдали.

Таким образом, на основании проведенных исследований не удалось определить ЛД<sub>50</sub> (средне смертельную дозу) Флориназола, и пороговую дозу (минимальную дозу, при введении которой в организме возникает небольшой, но статистически достоверный сдвиг какого-либо чувствительного интегрального или специфического показателя).

#### *Изучение хронической токсичности препарата Флориназол*

Хроническую токсичность Флориназола изучали на белых мышах, в опыте участвовало 40 беспородных половозрелых белых мышей (20 самцов и 20 самок) массой 18-24 г и крысах (24 половозрелых беспородных белых

крыс (12 самцов и 12 самок) массой 180-200 г. Животные были распределены на 2 группы по 20 мышей и 12 крыс в каждой группе.

Экспериментальные животные находились в условиях вивария, имели свободный доступ к воде, температурный и световой режим соответствовал требованиям содержания лабораторных животных, животные находились в пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой в качестве подстилки и получали гранулированный корм ПК 120-3. В день проведения эксперимента животных лишали воды в связи с большим объемом введения исследуемого препарата. Перед постановкой опыта животных выдерживали в карантине 12 дней.

Мышам первой группы испытуемый препарат вводили в желудок, при помощи катетера в дозе 0,3 мл на 1 введение в течение 30 дней. Крысам первой группы испытуемый препарат вводили в желудок, при помощи шприца и зонда, в дозе 2 мл на 1 введение в течение 7 дней. За животными вели пристальное наблюдение, учитывая их поведение, общее состояние и аппетит.

По истечении 7 дней после последнего введения препарата 5 мышей и 3 крысы в каждой группе было подвергнуто эвтаназии и было проведено патологоанатомическое вскрытие, изучено патологоанатомическое состояние внутренних органов, проведены морфо-биохимические исследования, взвешивание внутренних органов и отобранные образцы органов и тканей для гистоморфологического исследований.

Установили, что состояние внутренних органов белых мышей опытной группы не имело существенных отличий по сравнению с контрольной. У мышей обеих групп топографическое расположение внутренних органов было правильным. Просвет трахеи и бронхов свободен. Ткань легких розового цвета. Слизистая оболочка желудка и кишечника серо-розового цвета без изъязвлений и кровоизлияний. Капсула почки легко снималась, мозговое и корковое вещество хорошо различимо на разрезе.



В течение всего периода наблюдений за мышами опытной группы изменений в их поведении, общем состоянии и аппетите не наблюдалось, животные вели себя и поедали корм, аналогично животным из контрольной группы.

В течение всего периода наблюдения за крысами опытной группы изменений в поведении, общем состоянии и аппетите не наблюдалось. Животные вели себя, так же как и животные из контрольной группы.

Таблица 37 – Изменение массы тела лабораторных животных при длительном введении препарата Флориназол ( $M \pm m$ )

группы	Масса тела в начале опыта, г	Масса тела в конце опыта, г	Клиника интоксикации	Кол-во голов	Сохранность, %
Белые мыши					
контроль	25,56±0,80	25,93±0,62	Отсутствует	20	100
опыт	25,77±0,13	26,01±0,23	Отсутствует	20	100
Белые крысы					
контроль	199,01±1,89	221,97±2,89	Отсутствует	12	100
опыт	199,03±2,17	219,9±2,56	Отсутствует	12	100

На протяжении всего срока эксперимента гибели животных не отмечено. Масса тела мышей и крыс в конце опыта в исследуемых группах существенно не отличалась от животных контрольных групп (табл 37).

При патологоанатомическом исследовании крыс обеих групп топографическое расположение внутренних органов было правильным. Просвет трахеи и бронхов свободен. Ткань легких розового цвета. Слизистая оболочка желудка и кишечника серо-розового цвета без изъязвлений и кровоизлияний. Капсула почки легко снималась, мозговое и корковое вещество хорошо различимо на разрезе.

Таким образом, Флориназол при длительном введении в терапевтической и дозе трехкратно превышающей терапевтическую не вызывает отрицательного воздействия на организм лабораторных животных. Следовательно, разработанное средство по степени воздействия на организм теплокровных животных относится к веществам малоопасным (4-й класс

опасности по ГОСТ 12.1.007-76).

*Изучение сенсibilизирующего и раздражающего действия препарата  
Флориназол*

Определение сенсibilизирующего и раздражающего действия препарата проводили в двух сериях опытов. В первой серии опытов раздражающее действие определяли методом конъюнктивальных проб на морских свинках согласно ГОСТ Р ИСО 10993.10–99. Во второй серии опыта определяли раздражающее действие методом накожных аппликаций. Сенсibilизирующее действие препарата Флориназол методом максимального сенсibilизирующего воздействия. Исследование проводили на морских свинках. За животными вели наблюдение, отмечая наличие на коже в области аппликаций препаратом отека, эритемы и др.

В ходе проведения исследования сенсibilизирующего и раздражающего действия были получены следующие результаты: инокуляция Флориназола в нижний отдел конъюнктивального мешка вызывала покраснение конъюнктивы и кратковременное слезотечение сразу после введения, которое исчезало через 10 мин (рис. 29, 30). При дальнейшем наблюдении за животными не отмечалось помутнения роговицы глаза, радужная оболочка была без видимых изменений, не отмечали хематоз (отек конъюнктивы) и выделений из глаз.



Рисунок 29 – Слезотечение у морской свинки



Рисунок 30 – Глаз морской свинки после введения препарата

При проведении исследования методом накожных аппликаций у подопытных животных не отмечали образование эритемы и отека кожи, в результате чего, индекс первичного раздражения равен нулю.

Изучение сенсibiliзирующего действия препарата Флориназол проводили на морских свинках методом максимального сенсibiliзирующего воздействия. За животными вели наблюдение, отмечая наличие на коже в области аппликаций препаратом отека, эритемы и др.

Было отмечено, что спустя 24, 48 и 72 ч после провокационной пробы и снятия повязки положительных реакций кожи (отек, эритема, пузырь) не выявлено.

Таким образом, препарат не обладает раздражающим и сенсibiliзирующим воздействием на ткани в зоне его применения.

Флориназол вводили в течение 7 дней в терапевтической дозе. Кровь из ушной вены отбирали до введения препарата и на следующий день после первого введения и через 7 дней после последней дачи Флориназола.

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии Флориназола на биохимические показатели крови. После курса введения препарата Флориназол повысились общий белок на 5,8 % (4,4 г/л), щелочная

фосфатаза на 22 % (8,5 Ед/л); понизились мочевины – 6,7 % (0,45 ммоль/л), глюкоза на 38,1 % (3,1 ммоль/л.), АЛТ – 1,65 % (1,0 ЕД/л), АСТ на 9,9 % (6 ЕД/л), билирубин на 3,4 % (0,5 ммоль/л), креатинин 19,3 % (27,4 ммоль/л).

Таблица 38 – Влияние Флориназола на биохимические показатели крови кроликов

Группа	До введения препарата (фон)	После курса введения препарата	Через 7 дн после последнего введения препарата	Норма
Общий белок, г/л	71,3 ± 5,9	75,5 ± 7,9***	75,7 ± 7,9***	54–75
Мочевина, ммоль/л	6,7 ± 0,4	6,25 ± 0,35	5,9 ± 0,7	2,3–6,6
Глюкоза, ммоль/л	9,95 ± 2,05	6,15 ± 0,45*	7,75 ± 0,75*	6,1–15,9
АлАт, Ед/л	60,5 ± 19,5	59,5 ± 18,5	57,5 ± 0,5	26–60
АсАт, Ед/л	34 ± 8,0	28 ± 3,0**	26,5 ± 7,5**	5–31
Щелочная фосфатаза, Ед/л	37,5 ± 2,5	46,0 ± 5,2	45,0 ± 5,42	19–173
Билирубин, ммоль/л	8,8 ± 0,3	8,5 ± 0,15***	7,95 ± 0,45***	3,4–8,5
Креатинин, ммоль/л	141,5 ± 13,85	114,05 ± 5,65	127,0 ± 15,5	4–141,4
* - P ≤ 0,05; ** - P ≤ 0,01; *** - P ≤ 0,001				

Через 7 дней после последнего применения Флориназола. отмечено достоверное повышение общего белка на 6,1 %, повышение щелочной фосфатазы – 20 % (7,5 Ед/л) и достоверное понижение глюкозы на 22, 1 % (2,2 ммоль/л), билирубина на 4,9 % и 9,6 % соответственно, креатинина – до 10,2 %, понижение мочевины на 11,9 % (0,8 ммоль/аЛат и в результате проведенных исследований было установлено, что Флориназол не оказывает отрицательного действия на функциональную деятельность внутренних органов.

При исследовании фармакокинетических показателей (рис. 31) Флориназола было установлено, что при внутриматочном введении максимальная концентрация действующих веществ (флорфеникола, рифампицина, флуконазола) в крови коров регистрировалась через 1-2 часа после его введения и сохранялась до 48 ч. Через 72 ч препарат в крови коров не обнаруживался.

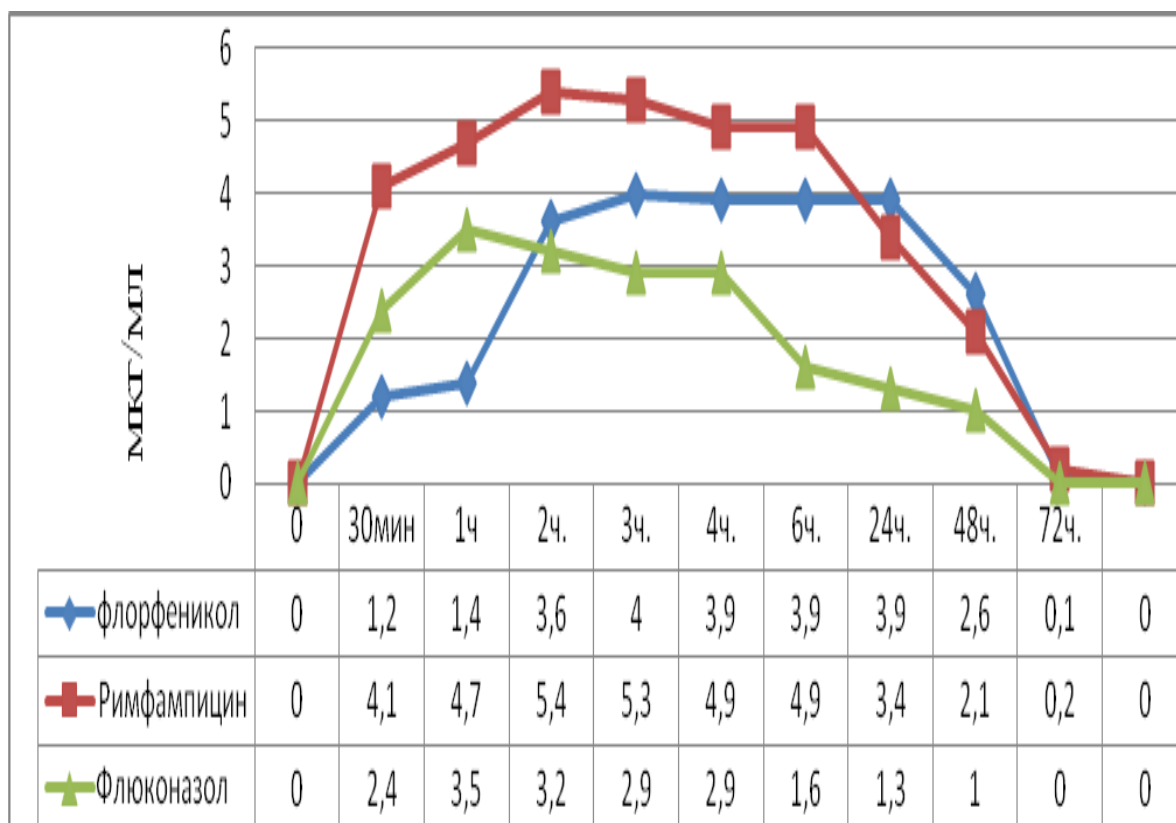


Рисунок 31 – Фармакокинетические параметры Флориназола

Полученные результаты были подтверждены исследованием наличия ингибирующих веществ (антибиотиков) в молоке. Для определения наличия антибиотиков в молоке по принципу пар-аналогов было сформировано 2 группы коров (по 10 голов), больных острым послеродовым эндометритом. Коровам опытной группы в качестве терапевтического препарата применяли Флориназол, коровам контрольной группы вводили препарат-аналог Ниокситил форте. Наличие антибиотиков в молоке устанавливали во время

вечерней дойки после введения. Исследование молока на наличие антибиотиков продолжали до полного отсутствия выделения их с молоком.

По полученным нами данным, установлено, что выявление в молоке антибиотиков группы беталактамов наблюдается в течение всего курса лечения Флориназолом и препаратом Ниокситил Форте и прекращается через 72 ч после последнего введения препаратов.

Таким образом, использование молока в пищу людей возможно через 72 ч после последнего введения Флориназола и препарата Ниолкситил Форте.

Полученные результаты свидетельствуют, что препарат Флориназол по степени воздействия на организм теплокровных животных относится к веществам малоопасным (4-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). Препарат не обладает раздражающим и сенсibiliзирующим воздействием на ткани в зоне его применения, не только не оказывает отрицательного действия на функциональную деятельность внутренних органов, но и улучшает некоторые биохимические показатели крови. Анализ основных фармакокинетических параметров Флориназола показал, что он быстро поступает в системный кровоток после внутриматочного введения и не обнаруживается в крови через 72 ч после последнего введения.

#### **4.6 Определение терапевтической эффективности препаратов Гипролам и Флориназол**

##### *Отработка дозы и кратности введения препарата Гипролам*

Определение оптимальной профилактической дозы препарата Гипролам проводили на 150 коровах-аналогах, разделенных на 5 групп по 30 животных в каждой группе: 4 опытных группы и 1 контрольную группу. Испытуемая доза препарата в первой группе составила 50 см<sup>3</sup>, во второй – 100 см<sup>3</sup>, в третьей – 150 см<sup>3</sup>. Препарат вводили в первые 12 часов после отела,

затем повторяли введение Гипролама через 24 часа после первого введения, в четвертой группе Гипролам вводили в дозе 150 мл однократно в первые 12 часов после отела. Коровам контрольной группы лекарственные средства не вводили.

За животными вели наблюдение, обращая внимание на время отделения последа после отела, качество лохий, заболеваемость острым послеродовым эндометритом. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 39.

Таблица 39 – Определение оптимальной профилактической дозы препарата Гипролам

Дозы препарата	Кол-во животных в группе, коров	Кол-во введений	Кол-во коров, не заболевших послеродовым эндометритом, коров/%	Профилактическая эффективность %	Кол-во дней бесплодия
Гипролам (50 см <sup>3</sup> )	30	2	20	66,6	121,6
Гипролам (100 см <sup>3</sup> )	30	2	26	86,6	92,3
Гипролам (150 см <sup>3</sup> )	30	2	26	86,6	91,3
Гипролам (150 см <sup>3</sup> )	30	1	22	73,3	115,6
Контроль (профилактических мероприятий не проводили)	30	-	15	50	123,3

В процессе наблюдения за животными было установлено, что профилактическое действие Гипролама в первой опытной группе было ниже, чем в 2 и 3 опытных группах, в которых профилактическая эффективность была одинаковой.

Доза 50 см<sup>3</sup> оказалась малоэффективной. Профилактический эффект составил 66,6 % коров, тогда как во второй и третьей опытных группах профилактическая эффективность составила 86,6 %. Количество дней бесплодия сократилось на 31 день по сравнению с контрольной и на 24 по

сравнению с первой опытной группой, где применяли Гипролам в дозе 50 см<sup>3</sup>. Профилактический эффект от введения Гипролама в дозе 150 см<sup>3</sup> однократно в первый день после отела составил 73,3 %, что на 13,3 % меньше, чем при двукратном введении препарата. Количество дней бесплодия составляло 115,6, что выше рекомендуемой длительности на 25,6 дней.

После введения Гипролама в дозе 100 и 150 мл на 4-5 сутки наблюдали обильные истечения экссудата серо-коричневого цвета из полости матки, который не обладал ихорозным запахом и продолжал выделяться до 15 дней после отела. К 25-30 дню отмечали полную инволюцию матки. Матка располагалась в тазовой полости и хорошо реагировала на ректальный массаж.

Таким образом, наиболее эффективно применение Гипролама для профилактики острого послеродового эндометрита в дозе 100 см<sup>3</sup>, так как введение препарата в дозе 50 см<sup>3</sup> снижает профилактическую эффективность на 20% и увеличивает количество дней бесплодия на 14 дней по сравнению с дозой 100 см<sup>3</sup>. Применение Гипролама в дозе 150 см<sup>3</sup> является экономически не выгодным, так как приводит к перерасходу препарата.

#### *Отработка дозы и кратности введения препарата Флориназол*

Определение оптимальной терапевтической дозы Флориназола проводили на 3 опытных группах коров, больных острым послеродовым эндометритом, по 20 животных в каждой группе. Коровам первой группы испытуемый препарат вводили внутриматочно в дозе 50 см<sup>3</sup>, во второй – 100 см<sup>3</sup>, в третьей – 150 см<sup>3</sup>. Препарат вводили каждые 48 ч, но не более 7 раз.

Было установлено (табл. 40), что терапевтическая эффективность при введении Флориназола в дозе 50 см<sup>3</sup> составила 50 %, что на 35 % ниже, чем у коров во 2 и 3 группах при введении препарата по 100 и 150 см<sup>3</sup>. При этом сервис-период у коров 1 группы был на 30,2 дня больше, чем у коров 2 и 3 групп.



Таблица 40 – Определение оптимальной терапевтической дозы препарата (n=20, M±m)

Группа	Дозы препарата	Кол-во жив в группе, гол	Кол-во введений	Выздоровело коров, гол	Терапевтическая эффективность, %	Кол-во дней бесплодия
1	50 см <sup>3</sup>	20	8,5	10	50	145,3
2	100 см <sup>3</sup>	20	6,6	17	85	115,5
3	150 см <sup>3</sup>	20	6,2	17	85	115,3

Установлено, что доза 50 см<sup>3</sup> малоэффективна. Применение Флориназола в дозах 100 см<sup>3</sup> и 150 см<sup>3</sup> показало хороший терапевтический эффект – 85 %.

При терапии Флориназолом после 5–6-го введения отмечалась полная инволюция матки. Матка находилась в тазовой полости и хорошо реагировала на ректальный массаж, выделения из влагалища отсутствовали.

Таким образом, применение Флориназола для лечения острого послеродового эндометрита эффективно в дозе 100 см<sup>3</sup>, так как его введение в дозе 50 см<sup>3</sup> снижает терапевтическую эффективность на 45 % и увеличивает количество дней бесплодия на 30 дней по сравнению с дозой 100 см<sup>3</sup>. Применение Флориназола в дозе 150 см<sup>3</sup> является экономически не выгодным, так как приводит к перерасходу препарата.

Для определения оптимального времени введения препарата был поставлен опыт на 50 животных. 15 животным опытной и контрольной группы препарат вводили в дозе 100 см<sup>3</sup> с интервалом в 72 ч, а 10 животным – с интервалом в 48 ч.

Результаты исследований представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Эффективность лечения острого послеродового эндометрита у коров при различных интервалах введения Флориназола

Группа	Интервал введения препарата, ч	Кол-во животных, гол	Среднее кол-во введений препарата	Кол-во дней лечения	Выздоровело животных, гол	% выздоровления
Опытная Флориназол	72	15	7,0	21,2 ± 0,8	10	66,6 %
	48	10	6,3	12,6 ± 1,4	8	80 %
Контрольная Рихометрин	72	15	8,1	24,4 ± 1,2	9	60 %
	48	10	8,0	16,0 ± 0,9	8	80 %

При применении Флориназола в дозе 100 см<sup>3</sup> с интервалом в 72 ч терапевтический эффект составил 66,6 % , Рихометрина с интервалом 72 ч – 60 %. При применении Флориназола с интервалом 48 ч терапевтическая эффективность составила 80 %, что сопоставимо с терапевтической эффективностью препарата-аналога Рихометрин. Однако среднее количество введений препарата Флориназол было 6,3, что на 1,7 меньше, чем при применении препарата Рихометрин.

Таким образом, внутриматочное введение препарата Флориназол показано в дозе 100 см<sup>3</sup> с интервалом 48 ч. При такой схеме лечения острых послеродовых эндометритов был достигнут максимальный терапевтический эффект.

#### 4.7 Клинико-экспериментальные исследования профилактической и терапевтической эффективности препаратов Гипролам и Флориназол

##### *Изучение профилактической эффективности применения пробиотика Гипролам*

Сравнение профилактической эффективности препарата Гипролам с другими средствами проводили в ряде хозяйств Краснодарского края в двух сериях опытов.

В первой серии опыта 158 коров разделили на две группы по принципу пар-аналогов: опытную и контрольную. Коровам опытной группы препарат Гипролам вводили внутрицервикально в дозе 100 мл двукратно: в первые 12 часов после отела, а затем введение повторяли через 24 часа. Во второй – контрольной группе профилактику послеродового эндометрита проводили согласно схеме, используемой в хозяйстве, с применением препарата Рихометрин.

За животными вели постоянное наблюдение до их плодотворного осеменения, учитывая кратность введения препаратов, время отделения последа, заболеваемость и количество дней бесплодия. Полученные результаты отражены в таблице 42.

Таблица 42 – Профилактическая эффективность препаратов Гипролам и Рихометрин при послеродовой патологии у коров

Группы	Заболело послеродовым эндометритом		Задержание последа регистрировали		Количество дней отела до оплодотворения
	животных	%	животных	%	
Опытная группа – (n=78)	9	11,6	2	2,56	86,4±1,23
Контрольная группа – схема хозяйства (n=80)	28	35,0	9	11,25	120,6±1,54

По результатам проведенных исследований установлено, что в опытной группе при использовании препарата Гипролам у 69 (88,4 %) животных не отмечали признаков острого послеродового эндометрита, в то время как во второй группе животных профилактическая эффективность составила 65,0 %, что на 23,4 % меньше. У животных опытной группы при ректальном исследовании наблюдали обильные истечения серо-коричневого экссудата из полости матки, который не обладал ихорозным запахом. Было отмечено, что эти истечения выделялись до 15 дней после отела. Инволюция матки наступала на 25-30 дни после отела. При применении Гипролама у животных быстрее восстанавливался родополовой аппарат, в результате чего на 34,2 дня сокращалось количество дней от отела до оплодотворения, кратность осеменения в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой животных. У животных опытной группы отделение последа протекало легче и быстрее и только у 2-х коров пришлось применить оперативное отделение.

Во второй серии опытов мы сравнивали профилактическую эффективность препарата Гипролам с другим пробиотическим препаратом Моноспорин. Исследование проводили на 119 коровах. Животным опытной группы Гипролам вводили внутрицервикально двукратно в первый и второй день после отела в дозе 100 см<sup>3</sup>. Коровам контрольной группы после отела внутрицервикально вводили препарат Моноспорин в дозе 40 см<sup>3</sup> в течение 3-х дней подряд.

За коровами обеих групп вели тщательное наблюдение и учитывали их клиническое состояние, качество и количество истечений, на 13-15 день проводили ректальные исследования, определяли величину, ригидность матки, степень ретракции мышечных волокон.

Животным, у которых устанавливали субинволюцию матки или острый послеродовой эндометрит – назначали комплексное лечение с применением патогенетических, утеротонических и антимикробных средств. За здоровыми

животными вели дальнейшее наблюдение и учитывали: приход коров в охоту и оплодотворяемость. Результаты опыта отражены в таблице 43.

Таблица 43 – Профилактическая эффективность Гипролама и Моноспорина

Группы	Заболело послеродовым эндометритом		Задержание последа регистрировали		Количество дней отела до оплодотворения
	животных	%	животных	%	
Опытная группа (n=60)	9	15,0	2	3,33	87,3±2,25
Контрольная группа - (n=59)	23	39,0	8	13,55	118,2±1,13

В результате проведенных исследований установили, что в контрольной группе животных, которым вводили Моноспорин, профилактическая эффективность составила – 61 %, в то время как в опытной группе, в которой использовали препарат Гипролам, профилактическая эффективность составила – 85 %. В опытной группе задержание последа диагностировали у двух животных (3,3 %), что на 10,2 % меньше, чем в контрольной группе. Кроме того нами установлено, что при применении пробиотического препарата Гипролам для профилактики острого послеродового эндометрита у коров, количество дней от отела до оплодотворения составляет 87,3 дня, а при профилактике Моноспорином – 118,2, дня.

Морфологические и биохимические исследования крови у 10 коров каждой группы, обработанных препаратами Моноспорин и Гипролам в профилактических целях проводили в первые 12 часов после отела. Кровь брали из подхвостовой вены в шприцы-моноветы для серологических и гематологических исследований и через 20 дней после последнего введения препаратов Моноспорин и Гипролам.

Биохимический анализ сыворотки крови коров свидетельствует (табл. 44), что наблюдается ряд изменений, проявляющихся в снижении количества общего белка, значительном повышении АСТ, щелочной фосфатазы,

триглицеридов, снижении уровня кальция, холестерина, каротина. У коров в первый день после отела (фон) выявлено значительное увеличение уровня аспартатаминотрансферазы, что связано с субинволюционными процессами родополового аппарата. Через двадцать дней уровень АСТ снижается до нормы, как в опытной группе коров, так и в контрольной группе. У животных в контрольной и опытной группах происходило увеличение общего белка на 11%, и 13,72% соответственно. Кроме того в опытной группе показатели альбуминов и глобулиновых фракций были в пределах физиологической нормы, что говорит об отсутствии воспалительного процесса в организме. В контрольной группе отмечено незначительное снижение уровня  $\gamma$ -глобулинов на 0,9% по сравнению с фоном, однако этот показатель был выше нормы на 1,3%, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в организме животных. При анализе полученных данных можно отметить, что уровень глюкозы, мочевины, креатинина, железа, меди и цинка в крови всех коров, взятых в опыт, находились в пределах физиологической нормы.

При изучении гематологических показателей (табл. 45) установили, что после применения Гипролама и Моноспорина у коров в опытной и контрольной группах количество эритроцитов, было выше, чем в до их введения на 13,2% и 11,5% соответственно. Общее количество лейкоцитов у коров опытной и контрольной группах было в пределах нормы, однако в контрольной группе этот показатель был выше, чем при фоновых исследованиях на 16,05% и на 24,4% выше, чем в опытной группе. В контрольной группе коров наблюдали увеличение относительного количества нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов по сравнению с опытной группой и фоном на 53,4 %, 46,7 % и 29,95 %, 23,4 % соответственно.

Таблица 44 – Биохимические показатели крови коров после применения препаратов Гипролам и Моноспорин (n=10 (M±m))

Показатели	Фон	Опытная группа	Контрольная группа	Норма
Белок, г/л	72,9±3,1	84,5±0,8***	82,0±3,1*	79-89
Альбумины, %	38,2±3,9	40,3±4,3	39,4±3,4	40-52
α глобулины, %	12,9±1,4	14,3±1,0	13,8±2,0	12,8-17
β-глобулины, %	6,6±0,4	10,1±1,7	5,2±1,0	10-17
γ-глобулины, %	42,2±3,8	36,2±2,8	41,3±3,7	25-40
Глюкоза, ммоль/л	2,9±0,2	2,7±0,1	2,8±0,2	2,2-3,9
Мочевина, моль/л	5,4±0,2	7,1±0,1***	4,8±0,4	3,3-8,8
АсАт, ЕД/л	139±33,3	84,8±3,7	83,4±7,7	48-100
АлАт, ЕД/л	21±1,7	33,8±1,2***	12,59±1,36***	17-37
Са, ммоль/л	2,2±0,03	2,4±0,032***	2,26±0,02	2,48-3,8
Р, ммоль/л	1,4±0,09	1,7±0,05**	1,6±0,09	1,4-2,3
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	126,8±16,6	147,4±9,54	142,4±13,7	35-104
Креатинин, мкмоль/л	56,21±1,57	55,95±4,08	54,48±2,11	55,8-162,4
Общий билирубин, мкмоль/л	5,88±0,75	5,78±0,59	6,25±0,79	0,17-5,13
Холестерин, ммоль/л	2,0±0,21	5,8±0,15***	4,8±0,56***	4,7-6,2
Каротин, ммоль/л	0,18±0,03	0,42±0,01**	0,35±0,06	0,4-2,0
Fe, мкмоль/л	24,5±3,26	25,44±1,33***	24,84±1,85*	
Триглицериды, ммоль/л	1,9±1,7	0,1±0,0	0,1±0,0	0,33-0,79
Сu, мкмоль/л	112,22±17,3	120,54±17,49	132,8±6,54	80-155
Zn, мкмоль/л	126,9±14,74	185,56±10,24	155,64±14,44	100-220

\*P < 0,05; \*\*P < 0,01; \*\*\*P < 0,001

Таблица 45 – Морфологические показатели крови коров после применения препаратов Гипролам и Моноспорин ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показатели	Фон	Опытная группа	Контрольная группа
Гемоглобин, г/л	111,11±2,50	117,44±1,08	113,56±1,94
Эритроциты, $10^{12}$ /л	6,41±0,44	7,26±0,27	7,15±0,44
СОЭ, мм/ч	2,22±0,32	2±0,33	2,22±0,32
Лейкоциты, $10^9$ /л	8,97±0,44	8,37±0,26	10,41±0,65
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,33±0,85	3,22±0,43	2,0±0,76
Сегментоядерные нейтрофилы, %	27,44±1,99	24,33±0,80	41,33±1,59*
Эозинофилы, %	3,44±0,53	2,89±0,48	2,22±0,57
Моноциты, %	2±0,5	1,56±0,37	2,11±0,46
Лимфоциты, %	64,96±1,97	68±0,88	52,33±1,91*

\* $P < 0,001$

Нами проводилась курация животных, заболевших острым послеродовым эндометритом после применения профилактических средств. (табл. 46). Было отобрано три группы. В первую опытную группу (9 коров) вошли животные, которым на стадии профилактики применяли Гипролам, в 1 контрольную (28 животных) – коровы, которым вводили Рихометрин, и во 2 контрольную (23 коровы) – Моноспорин. Всех этих животных лечили по одной схеме наиболее часто применяемой в хозяйствах. Для лечения использовались внутриматочный антибактериальный препарат Эндометромаг-К который вводили через 48 часов до клинического выздоровления; тканевый препарат, изготовленный из плаценты денатурированной ПДЭ. Препарат применяли подкожно в дозе 20 мл через каждые 48 часов 5-7 раз; утеротон – для стимуляции сокращения матки. Препарат вводили трехкратно с интервалом 24 часа – внутримышечно в дозе  $10 \text{ см}^3$ .



Таблица 46 – Результаты терапевтической эффективности при лечении после применения различных схем профилактики

Группы животных	Количество заболевших животных	Дни лечения	Кратность введения	Терапевтическая эффективность	Кол-во дней бесплодия
Опытная группа:	9	5,0±0,2	2,8±0,1	100%	100,9±2,3
1 контрольная группа:	28	9,5±0,6	5,0±0,3	89,3%	136,1±2,0
2 контрольная группа:	23	7,6±0,2	4,0±0,1	91,3%	124,3±1,2

Отмечено, что курс лечения коров опытной группы был короче на 4,5 дня по сравнению с 1 контрольной группой и на 2,6 дней по сравнению со 2 контрольной группой, а кратность введения препаратов меньше на 78,6% по сравнению с 1 контрольной группой и на 42,9 % по сравнению со 2 контрольной группой. Количество дней бесплодия у коров опытной группы было на 35,2 дня меньше, чем у коров 1 контрольной группы и на 23,4 дня меньше, чем в во 2 контрольной группе животных. У животных, заболевших острым послеродовым эндометритом, которых профилактировали Гипроламом, уже через 1-2 дня после начала лечения наблюдалось увеличение выделения гнойно-катарального экссудата из родополовых путей, а на 5 день лечения выделения отсутствовали полностью. В группе животных, в которой для профилактики перед заболеванием применяли Рихометрин, гнойно-катаральный экссудат выделялся в небольших количествах до 9-10 дня лечения. В группе заболевших коров, которым для профилактики применяли Моноспорин, после начала лечения отмечали увеличение выделений на 4-5 день, а их прекращение на.7-8 день лечения.

По результатам ректального исследования установлено, что сократительная способность в матке у животных опытных групп восстанавливалась на 2-3 день лечения, в 1 контрольной группе – на 12-13 день, а во 2 контрольной группе на 8-9 день лечения.

Наиболее высокие показатели терапевтической эффективности курса лечения после проведения профилактических мероприятий были отмечены у коров в опытной группе животных, которым применяли Гипролам для профилактики острого послеродового эндометрита.

Таким образом, использование пробиотического препарата Гипролам в качестве средства для профилактики послеродового эндометрита сокращает заболеваемость коров эндометритом, уменьшает количество дней бесплодия и кратность осеменения, а также его использование не приводит к выбраковке молока, как в период профилактики, так и в течение последующего послеродового периода.

*Клинико-экспериментальные исследования профилактической и терапевтической эффективности препарата Флориназол при эндометритах у коров в производственных условиях*

В научно-производственных опытах, проведенных в УОХ «Кубань» на МТФ №3 (табл. 47) установлено, что при беспривязном содержании животных с выгулом в базах профилактическая эффективность схемы с Флориназолом составила 95 %, что на 15 % выше по сравнению с препаратом-аналогом Ниокситил Форте, длительность сервис-периода сокращалась в среднем на 15 дней. На седьмой день после отела в опытной и контрольной группах атонию матки у коров регистрировали в 10 % случаев, в 5 % – желтое тело и в 20 % – гипофункцию яичников. Через две недели количество животных с данными патологиями снизилось вдвое.

Таблица 47 – Профилактическая эффективность при использовании двух систем профилактики в УОХ Кубань (M±m: n=55)

Группы животных	Атония матки	Гипофункция яичников	Заболело эндометритом	Профилактическая эффективность, %	Количество дней бесплодия
Опытная	5	11	3	95	65,57±0,85***
Контрольная	6	11	11	80	80,07±1,16

Примечание: \*\*\* степень достоверности P< 0,001

Эффективность комплексной системы профилактики эндометрита с применением препарата Флориназол в сравнении с препаратом аналогом Ниокситил Форте была подтверждена гематологическими исследованиями. По представленным данным можно отметить, что морфологические показатели крови коров сразу после отела были в пределах нормы для данной физиологической группы.

Отмечалось снижение количества эритроцитов и гемоглобина, что связано с физиологическим состоянием животных. Отмечено увеличение количества лимфоцитов в крови коров контрольной группы через неделю и две недели после отела на 8% (табл. 48).

Таблица 48 – Динамика гематологических показателей коров после отела в УОХ Кубань (n=5; M±m)

Показатели	Периоды исследования				
	Сразу после отела	Опытная группа		Контрольная группа	
		Через неделю после отела	Через 2 недели после отела	Через неделю после отела	Через 2 недели после отела
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,9±0,1	6,0±0,1	6,4±0,1	5,9±0,3	6,3±0,2
Лейкоциты, $10^9/л$	8,1±0,1	8,1±0,1	8,2±0,1	8,3±0,1	8,3±0,1
Гемоглобин, г/л	95,4±0,4	99,0±1,2**	102,9±1,3***	99,96±0,6***	101,9±1,0***
Гематокрит, %	29,8±0,9	31,3±0,36	35,6±1,1	34,3±0,9	31,9±1,0
Тромбоциты, $10^9/л$	465,5±9,9	392,9±27,0	303,8±20,5	405,0±73,8	358,9±17,6
Средний объем эритроцитов, $мкм^3$	49,8±1,7	49,9±2,8	50,2±0,5	49,9±0,9	51,1±1,5
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, $п^2$	16,3±0,5	15,9±0,4	16,3±0,0	16,2±0,1	16,4±0,3

Нейтрофилы, %: - юные	0	0	0	0	0
палочкоядерные	1,7±1,2	14±1,6	1,5±0,5	1,8±0,1	1,7±0,0
сегментоядерные	29,8±1,5	27,6±0,5	28,8±0,9	29,6±1,1***	28,4±0,9***
Эозинофилы	3,8±0,9	3,4±0,5	2,2±0,2	2,6±0,5	2,8±0,6
Базофилы	0	0	0	0	0
Моноциты	3,6±0,4	3,8±0,6	3±0,9	3,6±0,4	3,2±0,6
Лимфоциты	60,4±2,1	64,2±1,5	62,3±2,2	62,6±1,3	63,4±1,4
СОЭ, мм/ч	1,4±0,2	1,4±0,2	1,5±0,1	1,3±0,1	1,2±0,1

Примечание: \*\*\* степень достоверности  $P < 0,001$

При применении комплексной системы профилактики и лечения острых послеродовых эндометритов у коров в ОАО «Родина» при привязном содержании скота с выгулом в базах профилактическая эффективность составила 94,5 %, количество дней от отела до оплодотворения составило в среднем 78 дней, что на 20 % меньше, по сравнению с контрольной группой (табл. 49).

Таблица 49– Профилактическая эффективность при использовании двух систем профилактики в ОАО Родина ( $M \pm m$ ;  $n=55$ )

Группы животных	Регистрировали атонию матки	Регистрировали гипофункцию яичников	Заболело эндометритом	Профилактическая эффективность, %	Кол-во дней бесплодия
Опытная	6	9	3	94,5	78,4±0,97* **
Контрольная	8	10	7	87,3	94,46±2,55

Примечание: \*\*\* степень достоверности  $P < 0,001$

Эффективность комплексной системы профилактики эндометрита с препаратом Флориназол в сравнении с препаратом аналогом Ниокситил Форте была подтверждена гематологическими исследованиями. Для сравнения были взяты наиболее информативные показатели крови в данный

физиологический период. Было установлено, что морфологические показатели крови коров сразу после отела находились в пределах физиологической нормы. Регистрировали незначительное увеличение нейтрофилов до верхней границы нормы, количество эритроцитов и гемоглобина находилось на нижних границах нормы. Через две недели после отела количество эритроцитов повысилось на 13 %, что также характерно для коров в послеродовом периоде (табл. 50).

Таблица 50 – Динамика гематологических показателей коров после отела в ОАО «Родина» ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Периоды исследования				
	Сразу после отела	Опытная группа		Контрольная группа	
		Через неделю после отела	Через 2 недели после отела	Через неделю после отела	Через 2 недели после отела
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,8±0,16	6,02±0,11	6,6±0,2	6,2±0,3	6,64±0,5
Лейкоциты, $10^9/л$	11,14±0,2	10,18±0,34***	8,3±0,1	10,22±0,42	9,2±0,3
Гемоглобин, г/л	97,17±1,8	99,77±2,15	101,26±1,06	99,26±2,35	101,8±1,2
Нейтрофилы, %: - юные	0	0	0	0	0
- Палочкоядерные	1,6±0,4	1,667±0,3	1,2±0,4	1,2±0,2	1,3±0,2
- Сегментоядерные	30,4±1,44	31±1,69	27,35±3,22	30,2±0,74	29,8±0,12
Эозинофилы	3,4±0,4	2,8±0,58	4,6±0,4	3±0,32	2,8±0,37
Базофилы	0	0	1,6±0,4	0	0
Моноциты	5,2±0,37***	5,2±0,25	4,8±1,2	5,2±1,12	4,2±0,73
Лимфоциты	59,5±5,14	59,25±5,64	60,25±7,05	60,6±1,29	62,4±1,36

Примечание: \*\*\* степень достоверности  $P < 0,001$

В ООО "Агрофирма им. Ильича" при беспривязном содержании скота с отсутствием пассивного моциона профилактическая эффективность комплексной системы составила 92 %, что на 12 % выше, чем в контрольной группе. Количество дней бесплодия в опытной группе составило 80 дней, а в контрольной 92 дня (табл. 51).

Таблица 51 – Профилактическая эффективность при использовании двух систем профилактики в ООО «Агрофирма им. Ильича» ( $M \pm m$ ;  $n=50$ )

Группы животных	Регистрировали атонию матки	регистрировали гипофункцию яичников	Заболело эндометритом	Профилактическая эффективность, %	Кол-во дней бесплодия
Опытная	1	12	4	92	80,04±0,8
Контрольная	4	16	10	80	92,46±2,3

Гематологические показатели коров с первого по 14 день после отела также находились в пределах физиологической нормы. Наблюдались незначительные колебания количества эритроцитов, лейкоцитов, что является физиологичным в данный период (табл. 52).

Таблица 52 – Динамика гематологических показателей коров после отела в ООО «Агрофирма им. Ильича» ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Показатели	Периоды исследования				
	Сразу после отела	Опытная группа		Контрольная группа	
		Через неделю после отела	Через 2 недели после отела	Через неделю после отела	Через 2 недели после отела
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,8±0,16	6,02±0,11	6,6±0,24	6,2±0,29	6,64±0,45
Лейкоциты, $10^9/л$	10,04±0,98	9,18±0,35	8,82±0,11	9,22±0,49	9,2±0,31
Гемоглобин, г/л	97,28±1,87	99,66±2,35	101,36±1,06	99,66±2,35	101,82±1,14
Нейтрофилы, %: - юные	0	0	0	0	0
-палочкоядерные	1,2±0,37	1,6±0,4	1,5±0,47	1,2±0,58	1,6±0,4

сегментоядерные	26,15±4,17	25,55±7,05	28,35±3,52	25,2±0,735	25,8±0,37
Эозинофилы	4,75±2,59	3,75±0,82	1,75±0,22	3±0,71	1,83±0,07
Базофилы	0	0	0	0	0
Моноциты	6,0±2,12	4,5±0,25	7,0±1,71	4,4±0,75	5±0,71
Лимфоциты	68,3±3,13	67,25±5,14	66,75±1,05	67,6±1,19	67,4±1,36

При лечении коров, заболевших острым послеродовым эндометритом по предложенной схеме в трех хозяйствах с разной системой содержания, в опытной группе выздоровление у коров наступало после 3-4 введений препарата. Терапевтическая эффективность составила 100 %, что на 6,7 % выше, чем в контрольной группе (табл. 53).

Таблица 53 – Основные показатели терапевтической эффективности при применении комплексной схемы лечения послеродовых эндометритов у коров (M±m)

Группа	Количество животных	Среднее кол-во введений препарата	Дни лечения	Терапевтическая эффективность, %	Срок до оплодотворения (дни)
Опытная	10	3,9±0,23	7,27±0,68	100%	94,9±3,34
Контрольная	17	5,53±0,24	11,06±0,49	93,3%	113,71±2,66

При гематологических исследованиях коров в первый день заболевания эндометритом было установлено увеличение общего количества лейкоцитов и количества сегментоядерных нейтрофилов выше физиологических показателей нормы (табл. 54). Через неделю после выздоровления отмечали нормализацию количества лейкоцитов и снижение количества сегментоядерных нейтрофилов до показателей нормы.

Таблица 54 – Динамика гематологических показателей коров в начале заболевания эндометритом и через неделю после выздоровления в опытной и контрольной группах ( $M \pm m$ )

Показатели	Периоды исследования			
	Опытная группа		Контрольная группа	
	В начале заболевания	Через неделю после выздоровления	В начале заболевания	Через неделю после выздоровления
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,1±0,3	6,66±0,36	6,09±0,30	6,538±0,17
Лейкоциты, $10^9/л$	14,12±0,71	11,04±0,26	14,31±0,5	11,83±0,45
Гемоглобин, г/л	97,06±0,72	99,74±1,80	98,87±0,90	97,18±10,42
Нейтрофилы, %: - юные	0	0	0	0
- палочкоядерные	1,4±0,22	1,4±1,32	1,77±0,20	1,77±0,24
- сегментоядерные	35,1±1,55	28,4±0,67	33,59±1,05	28,35±0,81
Эозинофилы	2,1±0,38	2,78±0,40	2,29±0,17	2,35±0,24
Базофилы	0	0	0	0
Моноциты	1,6±0,31	1,33±0,24	2±0,33	1,706±0,17
Лимфоциты	60,2±1,24	65,3±1,28	60,94±1,26	65,77±1,19

Проводя ректальное исследование коров опытной группы, установили, что в начале лечения, размер матки соответствовал матке 2-3 месячной стельности, она находилась в брюшной полости, была тестоватой консистенции, при ректальном массаже из влагалища выделялся гнойно-катаральный экссудат. Шейка матки была воспалена и болезненна. Яичники овальной формы, размером с бобовое зерно, подвижные. После 3 введения на 7-8 день лечения, количество выделяемого экссудата уменьшалось, матка



находилась в тазовой полости, реагировала на массаж, шейка матки была безболезненная. После 4 введения препарата Флориназол установлено, что матка находится в тазовой полости, ригидная; выделение гнойно-катарального экссудата, во время ректально массажа отсутствует. Шейка матки не воспаленная, безболезненная.

Контрольное ректальное исследование, проводили на 13-15 день после выздоровления. Было отмечено, что состояние родополового аппарата коров было без патологических изменений.

Таким образом, применение комплексной системы профилактики и терапии послеродовых эндометритов у коров с применением препарата Флориназол предотвращает заболеваемость коров послеродовым эндометритом на 95 %, что подтверждается нормализацией гематологических показателей.

*Разработка Комплексной профилактической и лечебной схемы с применением разработанных препаратов*

Апробацию комплексной профилактической и лечебной схемы при остром послеродовом эндометрите у коров проводили в ОАО «Родина» и в ООО «Агрофирма им. Ильича» на поголовье 100 коров в каждом хозяйстве в период 2018-2019 гг.

В результате проведенных исследований было установлено, что в опытных группах острый послеродовой эндометрит регистрировался у 5 коров в ОАО «Родина» и 6 коров в ООО «Агрофирма им. Ильича», что составляет 10 % и 12% животных. При этом в контрольных группах в обоих хозяйствах показатель заболеваемости коров эндометритом был выше на 8 % (табл. 55). Коров, заболевших острым послеродовым эндометритом после терапии по предложенной схеме, сервис-период составил 98-100 дней, в то время как в контрольной группе данный показатель был выше и составил 117-135 дней соответственно в ОАО «Родина» и ООО «Агрофирма им. Ильича». При профилактике препаратом Гипролам, количество дней лечения

было меньше на 4-3 дня соответственно в обоих хозяйствах и составило в среднем 6 дней (табл. 55).

Таблица 55 – Профилактическая эффективность при использовании двух систем профилактики в ОАО «Родина» и ООО «Агрофирма им. Ильича» ( $M \pm m$ ;  $n=50$ )

Животноводческое предприятие	Группы животных	Кол-во животных в группе	Заболело эндометритом	Профилактическая эффективность, %	Дни лечения	Сервис-период
ОАО «Родина»	Опытная	50	5	90	6,4±0,4	97,54±3,5
	Контрольная	50	9	82	10,2±0,4	116,93±4,1
ООО «Агрофирма им. Ильича»	Опытная	50	6	88	6,8±0,5	100,3 ± 4,3
	Контрольная	50	10	80	9,1±0,6	135,2 ± 6,5

Для мониторинга состояния коров в каждой группе у 5 животных мы исследовали кровь в начале заболевания и через 14 дней. Исследования крови показали, что у коров в ОАО «Родина» в начале заболевания регистрировали нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом вправо, такая же тенденция отмечалась и у коров обеих групп в ООО «Агрофирма им. Ильича». Через 14 дней количество лейкоцитов находились у коров опытных групп на верхней границе нормы, а в контроле было на 1-2 % выше нормы. Также у коров в контрольных группах отмечали увеличение относительного количества нейтрофилов, в том числе и палочкоядерных. При биохимическом анализе крови было отмечено увеличение общего белка и количества  $\gamma$ -глобулинов в начале заболевания, через 14 дней в опытной группе данный показатель был в пределах нормы, а в контрольных группах находился на верхней границе физиологической нормы.

Таким образом, предложенная система профилактики и лечения эндометритов у коров способствует высокой эффективности мероприятий, более легкому течению болезни, сокращению дней лечения, сокращению сервис-периода.

#### **4.8 Система профилактики и лечебных мероприятий с использованием разработанных препаратов**

На основании проведенных исследований этиологии, патогенеза и клинической картины острого послеродового эндометрита у коров, а также основываясь на полученных результатах разработанных нами препаратов, считаем возможным предложить систему лечебно-профилактических мероприятий. В основе, которой так же лежат основные постулаты зооветеринарных мероприятий.

1. Систематически проводить контроль уровня кормления животных в предотельном периоде, основываясь на состоянии упитанности и ожидаемой молочной продуктивности животных.

2. Соблюдать сбалансированность рационов по макро- и микроэлементам, витаминам, для чего необходимо проводить зоотехнический анализ кормов.

3. Проведение ежедневного моциона животных находящихся в сухостойном периоде на выгульных площадках расположенных у продольной стены здания для содержания скота или на отдельной площадке с соблюдением санитарно-эпидемиологических норм согласно технологическому проектированию ферм крупного рогатого скота.

4. За две недели до предполагаемого отела, провести анализ крови, обращая внимание на показатели глюкозы, повышение ЩФ, изменения показателей кальция и фосфора (именно снижение количества кальция в сыворотке крови является одним из главных признаков, по которым животных в период сухостоя можно отнести к группе риска по развитию акушерско-гинекологической патологии после отела).

5. Переводить коров и нетелей в предродовую секцию не позднее, чем за 5 суток до ожидаемого отела. До постановки в родильное отделение у коров и нетелей клинически обследуют состояние молочной железы и копыт,

размещение рожениц проводят по принципу «все пусто-все занято», с соблюдением в секциях должного ветеринарно-санитарного состояния и регулярной дезинфекции с последующей проверкой качества дезинфекции в лаборатории.

6. Отел проводить с соблюдением ветеринарно-санитарных правил.

7. Начиная с первого дня после отела в качестве профилактики заболевания коров острым послеродовым эндометритом применять двукратно препарат Гипролам согласно инструкции.

8. В качестве ранней диагностики острого послеродового эндометрита - проводить ежедневный клинический осмотр животных с обязательной термометрией и УЗИ диагностикой на 4-5 день или разработанного нами способа экспресс-диагностики скрытых воспалительных процессов молочной железы и репродуктивных органов коров.

9. При подтверждении наличия воспалительных септических процессов в матке немедленно изолировать больных животных (поместить в изолятор), где проводить комплексное лечение с использованием разработанных нами схем терапии острого послеродового эндометрита у коров с применением препарата Флориназол или других лечебных средств. Провести механическую очистку и дезинфекцию помещения.

## **5 Экономическое обоснование применения разработанной системы лечебно-профилактических мероприятий при эндометритах у коров**

Для более точной и объективной оценки новой комплексной системы профилактики и терапии послеродового эндометрита с применением препарата Флориназол при терапии острого и хронического эндометрита у коров, мы провели расчет экономической эффективности.

В таблице 56 представлена стоимость препаратов, необходимых для терапии острого эндометрита коров. Данные взяты из прейскурантов цены, на ветеринарные препараты в Краснодарском крае. Расчеты производили согласно «Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» М., 1997

Таблица 56 – Стоимость затрат

Наименование затрат:	Стоимость, руб.
Шприц 10 мл, 1 шт.	6
Шприц 5 мл, 1 шт.	2,5
Шприц 2 мл, 1 шт	2,5
Перчатки капроновые, 1 шт.(акушерские)	77
Пипетка полистероловая , 1 шт.	2,41
Шприц 20 мл ,1 шт	10,0
Перчатки одноразовые нестерильные	15,0
Ихглюковит1 мл.	1,0
Зарплата ветеринарного врача на ферме,1 мин	2,53
Флориназол, 1 мл	0,7
Утерогон, 1 мл.	1,3
Эстрадиол дипропионат,1мл.	87
Перчатки хирургические одноразовые	7,22
Ниокситил форте, 1мл.	3,7
Элеовит 1 мл	2,45

Стоимость 1 литра Флориназол составила 661,85 рубля.

1. Определение экономического ущерба.

1.1. Определение экономического ущерба от снижения молочной продуктивности в результате заболевания коров эндометритом.

1.1.1. Определение количества дней бесплодия на группу из 10 животных осуществляли по формуле:

$$A = D_6 \times M, \text{ где}$$

$D_6$  – количество дней бесплодия на одно животное;  $M$  – количество животных в группе.

1 вариант (опытная группа):  $A = 44,3 \times 10 = 443$  дня;

2 вариант(контрольная группа):  $A = 57 \times 10 = 570$  дней;

1.1.2. Вычисление ущерба от недополученного молока проводили по формуле:

$$Y_1 = B \times A \times Ц, \text{ где}$$

$B$  – минимальное значение недополученного молока за один день бесплодия, л;  $A$  – количество дней бесплодия на группу животных;  $Ц$  – цена реализации единицы продукции, руб./кг.

1 вариант:  $Y_1 = 5 \times 443,0 \times 24,0 = 53160,0$  рублей;

2 вариант:  $Y_1 = 5 \times 570,0 \times 24,0 = 68400$  рублей;

1.2. Определение экономического ущерба от недополучения приплода.

1.2.1. Определение стоимости новорожденного теленка осуществляли по формуле:

$$C_{\Pi} = 3,61 \times Ц, \text{ где}$$

3,61 – коэффициент;  $Ц$  – цена реализации одного центнера молока, руб.

$C_{\Pi}$  (для 1...2 вариантов) =  $3,61 \times 2400 = 8664,0$  рубля.

1.2.2. Вычисление количества недополученных телят проводили по формуле:

$$\Pi = A : T_c, \text{ где}$$

$A$  – количество дней бесплодия;  $T_c$  – оптимальный межотельный период (285 дней стельность + 30 дней).

1 вариант:  $\Pi = 443,0 : 315 = 1,4$  теленка;

2 вариант:  $\Pi = 570,0 : 315 = 1,8$  теленка;

1.2.3. Определение ущерба от недополучения телят проводили по формуле:

$$Y_2 = \Pi \times C_{\Pi}, \text{ где}$$

$\Pi$  – количество недополученных телят;  $C_{\Pi}$  – стоимость новорожденного теленка, руб.

$$1 \text{ вариант: } Y_2 = 1,4 \times 4600,0 = 6440,0 \text{ рублей;}$$

$$2 \text{ вариант: } Y_2 = 1,8 \times 4600,0 = 8280,0 \text{ рублей;}$$

1.3. Ущерб от недополучения молока и приплода определяли по формуле:

$$Y_3 = Y_1 + Y_2, \text{ где}$$

$Y_1$  – ущерб от недополучения молока, руб;  $Y_2$  – ущерб от недополучения приплода, руб.

$$1 \text{ вариант: } Y_3 = 53160,0 + 6440,0 = 59600,0 \text{ рублей;}$$

$$2 \text{ вариант: } Y_3 = 68400 + 8280,0 = 76680,0 \text{ рублей;}$$

2. Затраты на проводимые ветеринарные профилактические мероприятия.

Расчет затрат на проводимые ветеринарные мероприятия при профилактике эндомиетритов:

1 вариант (опытная группа)

$Z_1$  – стоимость 3х инъекций утеротона:  $(1,3 \times 10 \text{ мл} \times 3 + 10) \times 10 = 490$  руб.

$Z_2$  – стоимость 1-й инъекции ихглюковита:  $(1,0 \times 50 \times 1 + 10) \times 10 = 600,0$  руб.

$Z_3$  – стоимость инъекции эстрадиола дипропионата:  $(87,0 \text{ рублей} \times 8 \text{ мл} + 10) \times 10 = 7060,0$ руб

$Z_4$ – стоимость флориназола:  $(100 \text{ мл} \times 0,7 \text{ руб.} \times 1) \times 10 = 700,0$  руб.

$Z_5$ - затраты труда ветеринарного специалиста:  $2,53 \text{ руб/мин} \times 1 \text{ мин} \times 10 = 25,3$  руб.

Итого затраты по 1 варианту составили:  $Z_1 + Z_2 + Z_3 + Z_4 + Z_5 = 8245,3$  руб.

2 вариант (контрольная группа)

$Z_1$  – стоимость 3х инъекций утеротона:  $(1,3 \times 10 \text{ мл} \times 3+10) \times 10 = 490,0$   
руб.

$Z_2$  – стоимость 1-й инъекции ихглюковита:  $(1,0 \times 50 \times 1+10) \times 10 = 600,0$   
руб.

$Z_3$  – стоимость инъекции эстрадиолдипропионата:  $(87,0 \text{ рублей} \times 8 \text{ мл} + 10) \times 10 = 7060,0$ руб

$Z_4$  – стоимость ниокситил форте :  $75\text{мл} \times 3,7\text{рубля} \times 1 \times 10 = 2785,0$  руб.

$Z_5$  - затраты труда ветеринарного специалиста:  $2,53 \text{ руб/мин} \times 10 \text{ мин} \times 10 = 25,3$  руб.

Итого затраты по 2 варианту составили:  $Z_1 + Z_2 + Z_3 + Z_4 + Z_5 = 10960,3$

#### 6. Расчет затрат на терапию эндометритов

##### 1 вариант (опытная группа)

$Z_1$  – стоимость 3-х инъекций утеротона:  $(1,3 \times 10 \text{ мл} \times 3+30) \times 0,5 = 34,5$   
руб.

$Z_2$  – стоимость 4-х инъекции ихглюковита:  $(1,0 \times 50 \times 4+40) \times 0,5 = 120,0$   
руб.

$Z_3$  – стоимость инъекции элеовита:  $(2,45 \text{ рублей} \times 10 \text{ мл} + 20) \times 0,5 = 22,25$   
руб

$Z_4$ – стоимость флориназола:  $(100 \text{ мл} \times 0,7 \text{ руб.} \times 4) \times 0,5 = 140,0$  руб.

$Z_5$  - затраты труда ветеринарного специалиста:  $2,53 \text{ руб/мин} \times 10 \text{ мин} \times 0,5 = 12,65$  руб.

Итого затраты по 1 варианту составили:  $Z_1 + Z_2 + Z_3 + Z_4 + Z_5 = 329,4$  руб.

Итого затраты на профилактику и терапию по предложенной системе составили:  $Z_{\text{пр}} + Z_{\text{тер}} = 8245,3 + 329,4 = 8574,7$  руб

##### 2 вариант (контрольная группа)

$Z_1$  – стоимость 3-х инъекций утеротона:  $(1,3 \times 10 \text{ мл} \times 3+30) \times 2 = 71,0$   
руб.



$Z_2$  – стоимость 4-х инъекции ихглюковита:  $(1,0 \times 50 \times 4+40) \times 2= 480,0$   
руб.

$Z_3$  – стоимость инъекции элеовита:  $(2,45 \text{ рублей} \times 10 \text{ мл} + 20) \times 2=89,0$   
руб

$Z_4$ – стоимость ниокситил форте:  $(75 \text{ мл} \times 3,7 \text{ руб.} \times 5) \times 2 = 2775,0$  руб.

$Z_5$  - затраты труда ветеринарного специалиста:  $2,53 \text{ руб/мин} \times 10 \text{ мин} \times 2$   
 $= 50,6$  руб.

Итого затраты по 2 варианту составили:  $Z_1 + Z_2 + Z_3 + Z_4 + Z_5 = 3465,6$  руб.

Итого затраты на профилактику и терапию по контрольной схеме составили:  $Z_{\text{пр}} + Z_{\text{тер}} = 10960,3 + 3465,6 = 14425,9$  руб

3. Расчет предотвращенного ущерба в результате профилактики послеродового эндометрита.

3.1. Определение экономического ущерба от бесплодия и яловости коров рассчитывали по формуле:

$$Y_B = M \times B \times L \times C + M \times C_{\text{п}}, \text{ где}$$

$M$  – количество животных в группе;  $B$  – минимальное значение недополученного молока за один день бесплодия, л;  $L$  – период лактации, равный 305 дней;  $C$  - цена реализации единицы продукции, руб.;  $C_{\text{п}}$  – стоимость новорожденного теленка, руб.

$$Y_B = 10 \times 5 \times 305 \times 24,0 + 10 \times 4600,0 = 412000,0 \text{ руб.}$$

3.2. Расчет предотвращенного ущерба осуществляли по формуле:

$$P_y = Y_B - Y_3, \text{ где}$$

$Y_B$  - ущерб от бесплодия и яловости, руб.,  $Y_3$  - фактический экономический ущерб, руб.

1 вариант (опытная группа):  $P_y = 412000,0 - 59600,0 = 352400,0$  руб.

2 вариант (контрольная группа):  $P_y = 412000,0 - 76680,0 = 335320,0$  руб.

3.3. Предотвращенный ущерб в расчете на одно животное составил:

1 вариант:  $352400,0 : 10 = 35240,0$  руб.

2 вариант:  $335320,0 : 10 = 33532,0$  руб.

4. Расчет экономического эффекта осуществляли по формуле:

$$\mathcal{E}_B = \Pi_y - \mathcal{Z}_B, \text{ где}$$

$\Pi_y$  – предотвращенный ущерб, руб.;  $\mathcal{Z}_B$  – ветеринарные затраты, руб.

При профилактике и терапии эндометритов

1 вариант (опытная группа) :  $\mathcal{E}_B = 352400,0 - 8574,7 = 343825,3$  руб.

2 вариант (контрольная группа) :  $\mathcal{E}_B = 335320,0 - 14425,6 = 320894,4$  руб.

5. Определение экономической эффективности на рубль затрат проводили по формуле:  $\mathcal{E}_\phi = \mathcal{E}_B : \mathcal{Z}_B$ , где

$\mathcal{E}_B$  – экономический эффект, руб.;  $\mathcal{Z}_B$  - ветеринарные затраты, руб.

1 вариант:  $352400,0 : 8574,7 = 41,1$  руб.

2 вариант:  $335320,0 : 14425,6 = 23,2$  руб.

Таким образом, при использовании комплексной системы профилактики и терапии послеродового эндометрита с применением препарата Флориназол сумма предотвращенного ущерба на одно животное составила 35240,0 рублей, что больше по сравнению с контрольной схемой на 1708,0 рублей. Экономический эффект от проведенных терапевтических мероприятий при лечении эндометрита с использованием Флориназола на группе из 10 животных составил 343825,3 рублей, что больше экономического эффекта схемы с применением ниокситил форте на 22930,9 рублей. Экономический эффект на 1 рубль затрат при применении схемы профилактики и терапии с препаратом Флориназол составил 41,7 рублей, тогда как в контроле он был 23,2 руб, что выше на 18,5 рублей по сравнению со схемой с применением Ниокситил форте или больше в 1,8 раз.

Расчеты экономической эффективности лечебно-профилактических мероприятий с применением препаратов Гипролам и Флориназол

производили согласно «Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» М., 1997.

В таблице 57 представлена стоимость препаратов, необходимых для терапии острого эндометрита коров. Данные взяты из прейскурантов цены, на ветеринарные препараты в Краснодарском крае.

Таблица 57– Стоимость затрат

Наименование затрат:	Стоимость, руб.
Шприц 10 мл, 1 шт.	6
Шприц 5 мл, 1 шт.	2,5
Шприц 2 мл, 1 шт	2,5
Перчатки капроновые, 1 шт.(акушерские)	77
Пипетка полистероловая , 1 шт.	2,41
Шприц 20 мл ,1 шт	10,0
Перчатки одноразовые нестерильные	15,0
Зарплата ветеринарного врача на ферме,1 мин	2,53
Гипролам, 1 мл	2,54
Мелоксикам, 1 мл	43,88
Флориназол, 1 мл	0,7
Утеротон, 1 мл.	1,3
Эстрадиол дипропионат,1мл.	87
Перчатки хирургические одноразовые	7,22
Ниокситил форте, 1мл.	3,7
Элеовит 1 мл	2,45

Стоимость 1л пробиотического препарата Гипролам составила 2540 руб, стоимость 1 литра Флориназол составила 661,85 рубля.

1. Определение экономического ущерба.

1.1. Определение экономического ущерба от снижения молочной продуктивности в результате заболевания коров эндометритом.

1.1.1. Определение количества дней бесплодия на группу из 10 животных осуществляли по формуле:

$A = D_6 \times M$ , где

$D_6$  – количество дней бесплодия на одно животное;  $M$  – количество животных в группе.

1 вариант (опытная группа):  $A = 37,9 \times 10 = 379$  дня;

2 вариант (контрольная группа):  $A = 56,9 \times 10 = 569$  дней;

1.1.2. Вычисление ущерба от недополученного молока проводили по формуле:

$Y_1 = B \times A \times C$ , где

$B$  – минимальное значение недополученного молока за один день бесплодия, л;  $A$  – количество дней бесплодия на группу животных;  $C$  – цена реализации единицы продукции, руб./кг.

1 вариант:  $Y_1 = 5 \times 379,0 \times 24,0 = 45480,0$  рублей;

2 вариант:  $Y_1 = 5 \times 569,0 \times 24,0 = 68280,0$  рублей;

1.2. Определение экономического ущерба от недополучения приплода.

1.2.1. Определение стоимости новорожденного теленка осуществляли по формуле:

$C_{\Pi} = 3,61 \times C$ , где

3,61 – коэффициент;  $C$  – цена реализации одного центнера молока, руб.

$C_{\Pi}$  (для 1...2 вариантов) =  $3,61 \times 2400 = 8664,0$  рубля.

1.2.2. Вычисление количества недополученных телят проводили по формуле:

$\Pi = A : T_c$ , где

$A$  – количество дней бесплодия;  $T_c$  – оптимальный межотельный период (285 дней стельность + 30 дней).

1 вариант (опытная группа):  $\Pi = 379,0 : 315 = 1,2$  теленка;

2 вариант (контрольная группа):  $\Pi = 569,0 : 315 = 1,8$  теленка;

1.2.3. Определение ущерба от недополучения телят проводили по формуле:

$$Y_2 = \Pi \times C_{\Pi}, \text{ где}$$

$\Pi$  – количество недополученных телят;  $C_{\Pi}$  – стоимость новорожденного теленка, руб.

1 вариант:  $Y_2 = 1,2 \times 4600,0 = 5520,0$  рублей;

2 вариант:  $Y_2 = 1,8 \times 4600,0 = 8280,0$  рублей;

1.3. Ущерб от недополучения молока и приплода определяли по формуле:

$$Y_3 = Y_1 + Y_2, \text{ где}$$

$Y_1$  – ущерб от недополучения молока, руб;  $Y_2$  – ущерб от недополучения приплода, руб.

1 вариант:  $Y_3 = 45480,0 + 5520,0 = 51000,0$  рублей;

2 вариант:  $Y_3 = 68280 + 8280,0 = 76560,0$  рублей;

2. Затраты на проводимые ветеринарные профилактические мероприятия.

Расчет затрат на проводимые ветеринарные мероприятия при профилактике эндометритов:

1 вариант (опытная группа)

$Z_1$  – стоимость инъекции эстрадиола дипропионата:  $(87,0 \text{ рублей} \times 8 \text{ мл} + 10) \times 10 = 7060,0 \text{ руб}$

$Z_2$  – стоимость Гипролама:  $(100 \text{ мл} \times 2,54 \text{ руб.} \times 2) \times 10 = 5080,0 \text{ руб.}$

$Z_3$  – затраты труда ветеринарного специалиста:  $2,53 \text{ руб/мин} \times 1 \text{ мин} \times 10 = 25,3 \text{ руб.}$

Итого затраты по 1 варианту составили:  $Z_1 + Z_2 + Z_3 = 12165,3 \text{ руб.}$

2 вариант (контрольная группа)

$Z_1$  – стоимость инъекции эстрадиола дипропионата:  $(87,0 \text{ рублей} \times 8 \text{ мл} + 10) \times 10 = 7060,0 \text{ руб}$

$Z_2$  – стоимость ниокситил форте :  $75 \text{ мл} \times 3,7 \text{ рубля} \times 1 \times 10 = 2785,0 \text{ руб.}$

$Z_3$  - затраты труда ветеринарного специалиста:  $2,53 \text{ руб/мин} \times 10 \text{ мин} \times 10 = 25,3 \text{ руб.}$

Итого затраты по 2 варианту составили:  $Z_1 + Z_2 + Z_3 = 9870,3 \text{ руб}$

#### 6. Расчет затрат на терапию эндометритов

##### 1 вариант (опытная группа)

$Z_1$  - стоимость 3-х инъекций утеротона:  $(1,3 \times 10 \text{ мл} \times 3+30) \times 1 = 69,0 \text{ руб.}$

$Z_2$  - стоимость 3-х инъекции мелоксикама:  $(43,88 \times 20 \times 3+30) \times 1 = 2662,80 \text{ руб.}$

$Z_3$  - стоимость флориназола:  $(100 \text{ мл} \times 0,7 \text{ руб.} \times 4) \times 1 = 280,0 \text{ руб.}$

$Z_4$  - затраты труда ветеринарного специалиста:  $2,53 \text{ руб/мин} \times 10 \text{ мин} \times 1 = 25,3 \text{ руб.}$

Итого затраты по 1 варианту составили:  $Z_1 + Z_2 + Z_3 + Z_4 = 3037,1 \text{ руб.}$

Итого затраты на профилактику и терапию по предложенной системе составили:  $Z_{\text{пр}} + Z_{\text{тер}} = 12165,3 + 3037,1 = 15202,4 \text{ руб}$

##### 2 вариант (контрольная группа)

$Z_1$  - стоимость 3-х инъекций утеротона:  $(1,3 \times 10 \text{ мл} \times 3+30) \times 1,8 = 124,2 \text{ руб.}$

$Z_2$  - стоимость 3-х инъекции мелоксикама:  $(43,88 \times 20 \times 3+30) \times 1,8 = 4793,04 \text{ руб.}$

$Z_3$  - стоимость ниокситил форте:  $(75 \text{ мл} \times 3,7 \text{ руб.} \times 8) \times 1,8 = 3996,0 \text{ руб.}$

$Z_4$  - затраты труда ветеринарного специалиста:  $2,53 \text{ руб/мин} \times 10 \text{ мин} \times 1,8 = 45,54 \text{ руб.}$

Итого затраты по 2 варианту составили:  $Z_1 + Z_2 + Z_3 + Z_4 = 8958,78 \text{ руб.}$

Итого затраты на профилактику и терапию по контрольной схеме составили:  $Z_{\text{пр}} + Z_{\text{тер}} = 9870,3 \text{ руб} + 8958,78 = 18829,08 \text{ руб}$

3. Расчет предотвращенного ущерба в результате профилактики послеродового эндометрита.

3.1. Определение экономического ущерба от бесплодия и яловости коров рассчитывали по формуле:

$$Y_B = M \times B \times L \times C + M \times C_{\text{п}}, \text{ где}$$

$M$  – количество животных в группе;  $B$  – минимальное значение недополученного молока за один день бесплодия, л;  $L$  – период лактации, равный 305 дней;  $C$  – цена реализации единицы продукции, руб.;  $C_{\text{п}}$  – стоимость новорожденного теленка, руб.

$$Y_B = 10 \times 5 \times 305 \times 24,0 + 10 \times 4600,0 = 412000,0 \text{ руб.}$$

3.2. Расчет предотвращенного ущерба осуществляли по формуле:

$$P_y = Y_B - Y_3, \text{ где}$$

$Y_B$  – ущерб от бесплодия и яловости, руб.,  $Y_3$  – фактический экономический ущерб, руб.

1 вариант (опытная группа):  $P_y = 412000,0 - 51000,0 = 361000,0$  руб.

2 вариант (контрольная группа):  $P_y = 412000,0 - 76560,0 = 335440,0$  руб.

3.3. Предотвращенный ущерб в расчете на одно животное составил:

1 вариант (опытная группа):  $361000,0 : 10 = 36100,0$  руб.

2 вариант (контрольная группа):  $335440,0 : 10 = 33544,0$  руб.

4. Расчет экономического эффекта осуществляли по формуле:

$$\mathcal{E}_B = P_y - Z_B, \text{ где}$$

$P_y$  – предотвращенный ущерб, руб.;  $Z_B$  – ветеринарные затраты, руб.

При профилактике и терапии эндометритов эндометритов

1 вариант (опытная группа):  $\mathcal{E}_B = 361000,0 - 15202,4 = 345797,6$  руб.

2 вариант (контрольная группа):  $\mathcal{E}_B = 335440,0 - 18829,08 = 316610,92$  руб.

5. Определение экономической эффективности на рубль затрат проводили по формуле:  $\mathcal{E}_\phi = \mathcal{E}_B : Z_B$ , где

$\text{Э}_в$  – экономический эффект, руб.;  $\text{З}_в$  - ветеринарные затраты, руб.

1 вариант:  $345797,6 : 15202,4 = 22,7$  руб.

2 вариант:  $316610,92 : 18829,08 = 16,8$  руб.

Таким образом, при использовании комплексной системы профилактики и терапии послеродового эндометрита с применением препаратов Гипролам и Флориназол сумма предотвращенного ущерба на одно животное составила 36100,0 рублей, что больше по сравнению с контрольной схемой на 2 556 рублей. Экономический эффект от проведенных терапевтических мероприятий при лечении эндометрита с использованием Флориназола на группе из 10 животных составил 345797,6 рублей, что больше экономического эффекта схемы с применением ниокситил форте на 29186,68 рублей. Экономический эффект на 1 рубль затрат при применении схемы профилактики и терапии с препаратом Флориназол составил 22,7 рублей, тогда как в контроле он был 16,8 руб, что выше на 5,9 рублей по сравнению со схемой с применением Ниокситил форте.



## 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Численность поголовья крупного рогатого скота в последние десятилетия продолжает снижаться. Только с 2007 по 2017 год поголовье крупного рогатого скота молочного направления продуктивности во всех категориях хозяйств Российской Федерации сократилось на 2 млн. 744 тыс. и составило 18 млн. 681 тыс. голов (Э.В. Фирсова, А.П. Карташова, 2019). По данным исследований Н.С. Акуленко, И.В. Глебова (2016) в 2010-2014 гг. отрицательная динамика численности поголовья КРС в хозяйствах Курской области сохранилась. Такую же негативную тенденцию отметили И.Ф. Горлов, О.П. Шахбазова, Р.Г. Раджабов (2018) при мониторинге численности поголовья крупного рогатого скота в Ростовской области, несмотря на 0,58 млн голов крупного рогатого скота в области, что является одной из самых крупных по численности скота в Российской Федерации, его количество сокращается с каждым годом. Е.Н. Петровская (2014) отмечала снижение валового производства молока в Саратовской области в связи со значительным снижением количества поголовья коров в личных подсобных хозяйствах населения, а также на молочно-товарных комплексах.

Данная тенденция была подтверждена и проведенными нами исследованиями. Так мы установили, что общее поголовье крупного рогатого скота в Краснодарском крае за 5 лет снизилось на 7749 голов, что составляет 6,1 % к поголовью на 2014 г. и составило в 2018 г 120991 голову. При этом изменение численности крупного рогатого скота в разных районах различно, существуют районы, в которых за исследуемый период численность увеличилась. К таким районам относятся Выселковский, Кореновский и территориальный округ города Краснодара и др. Однако в большей части районов наблюдалась тенденция к снижению поголовья, что привело к сокращению численности крупного рогатого скота в Краснодарском крае в целом.

Также проведенными нами исследованиями было установлено, что основной причиной выбраковки коров на молочно-товарных фермах Краснодарского края является бесплодие. За последние 5 лет в хозяйствах Краснодарского края по причине необратимого бесплодия было выбраковано 41403 коровы. В 2018 г было отправлено на убой 9491 голов, что составляет 7,8 % поголовья коров на начало 2018 года.

Проблема бесплодия крупного рогатого скота привлекает внимание многих ученых (А.Н. Турченко (1985-2011), А.Г. Нежданов (1987-2017), И.С. Коба (2009-2019), И.Г. Конопельцев (2010-2019), Л.Ф. Хамитова (2018), Е. И. Нижельская (2016), В.Я. Никитин (2016) и др.) В настоящее время широко применяется классификация бесплодия по Студенцову, которая основана на этиологических факторах, вызвавших бесплодие. По данной классификации бесплодие делится на алиментарное, климатическое, врожденное, искусственное, старческое, иммунное и симптоматическое. При этом широкое распространение бесплодия крупного рогатого скота прослеживается в работах М.А. Багманова (2005), В.А. Антипова, А.Н. Турченко, Е.В. Громько, М.В. Назаров (2011), В.С. Авдеенко (2015). Данные проведенного нами статистического мониторинга согласуются с исследованиями И.А. Головань (2017), установившего, что в хозяйствах Северо-Кавказского Федерального округа уровень бесплодия составляет 44,8 - 60,2%. Также полученные нами данные согласуются с исследованиями, проведенными в других регионах, в частности с работами А. Л. Хамитовой (2019), которая установила, что в Удмуртской Республике бесплодие в хронической форме регистрируется во всех типах хозяйств и составляет до 23% коров стада, Н.Н. Гавриленко, Л. Ионовой (2012), регистрировавших бесплодие в Свердловской области у 53 % коров, М.В. Ряпосовой (2011), установившей распространение бесплодия на Дальнем Востоке у 70,6 % коров, О.С. Епанчинцева с соавт., (2013) регистрировавшей бесплодие у 26 % Омской области и др. Во многих регионах выбраковка коров вследствие

бесплодия (24–40 %), болезней вымени (15–25 %) или низкой продуктивности (4–16 %) на 3–8 % превышает ввод нетелей в основное стадо (О.С. Епанчинцева, Б.В. Гуринов, А.А. Колупаев, 2013).

Проведенными нами исследованиями установлено, что в период с 2014–2018 гг физиологическое состояние стада включало 17 % бесплодных животных, из них животных с нормальным родополовым аппаратом в среднем было 60,1 %. Таким образом, ежегодно в среднем 40 % бесплодных животных имеют акушерско-гинекологические патологии. Среди акушерско-гинекологической патологии наиболее распространены острые послеродовые эндометриты, которые составляют от 37,8 % до 41 % . Также большой процент занимают функциональные нарушения яичников, в форме гипофункций, кист, персистентных желтых тел. На данные патологии приходится от 18 % до 24 % всех гинекологических заболеваний. Еще одной широко распространенной родовой патологией является задержание последа, на которую приходится от 16 % до 18 %.

Полученные нами данные подтверждаются исследованиями И.Т. Джакупова, Г. Т. Есжановой, А. Т. Кузурбаевой (2015) установивших, что у коров симментальской породы, ввезенных в Северный Казахстан, в послеродовой период 85,2 % случаев послеродовых патологий являлись результатом патологических родов, при этом исследователи регистрировали задержание последа у 19,5%, субинволюцию матки – у 17,2 %, эндометриты – у 23,5 % коров. При этом стоит отметить достаточно высокую заболеваемость коров послеродовым эндометритом в странах Ближнего и Дальнего зарубежья. Так Р. Г. Кузьмич (2000), (2012) в хозяйствах республики Беларусь с высокими технологиями ведения животноводства установил, что заболеваемость коров послеродовым эндометритом достигает до 80 %, Н. В. Вельбивец, И. Н. Плахотнюк (2013) в хозяйствах Украины острый послеродовой метрит регистрировали у 10,2 % до 72,1 % животных. В Японии распространение послеродового эндометрита у коров составляет

25,9 % (G. Gautam et al, 2009; T. Nakao et al., 2010), в Северо-Восточном Китае) эндометрит регистрируется у 17,4 % молочных коров (С.-J. Liu et al. 2013). В Англии эндометрит у коров регистрируется у 5-10 % (А. Р. Mc. Naughton, R. D. Murray, 2009). Во Франции – у 27 % (I. Steffan, 1987), Германии – у 47-48 % (А. Linke et al., 2007; S. Pleticha et al., 2009), Италии – у 40 % (G. Donofrio et al., 2007; A. N. Miller et al., 2007) коров.

Широкое распространение послеродовой акушерско-гинекологической патологии и в частности острых послеродовых эндометритов описано в работах А.Г. Нежданова (2005, 2013), В.И. Михалева (2012, 2014) М.В. Назарова с соавт. (2012), В.Я. Никитина с соав. (2015, 2016), Н.И. Полянцова (2004), И.А. Родина (2002), Е.Ю. Смертиной, А.Ю. Петляковского (2004), В.И. Трухачева (2012, 2013), А.Н. Турченко (2005, 2009), К.А. Лободина (2010), И.Г. Конопельцев (2013, 2015) И.С. Коба (2009, 2019) и др.

В результате проведенной акушерско-гинекологической диспансеризации в хозяйствах: ООО «Смоленское» Северского района, УОХ «Кубань» г. Краснодар, ОАО "Агрофирма им. Ильича" Выселковского района; ОАО «Родина» Ейского района, установлено, что среди акушерско-гинекологической патологии, регистрируемой в исследованных хозяйствах, в ОАО «Агрофирме имени Ильича», ОАО «Родина», ООО Филиал «Смоленское», УОХ «Кубань» наиболее часто регистрируют острые послеродовые эндометриты, которые составляют в среднем за 3 года от 66 % до 35 %, при этом в ООО «Хуторок» эндометриты составляют 22,2 %, однако в данном хозяйстве функциональные нарушения яичников являются основной причиной бесплодия у коров. Стоит отметить, что задержание последа регистрируется во всех обследованных хозяйствах и составляет от 9 % в УОХ «Кубань» до 25% в ООО Филиал «Смоленское».

При этом основной причиной заболевания острыми послеродовыми эндометритами в исследованных хозяйствах по нашим данным является несоблюдение правил асептики и антисептики в родильных боксах во время

родовспоможения, неполноценное кормление стельных коров, а также кормление испорченными кормами, а также данная патология, как и ряд других, развивается вследствие гиподинамии.

Эти данные согласуются с исследованиями В. И. Ильинского, 1972; А. Н. Турченко, 1999; В. Я. Нежданова, 1987; С. С. Дегтяревой, 2008; И. С. Коба, 2009; В. И. Трухачева, В. Я. Никитина и др., 2011; М. А. Багманова, 2005; Э. Н. Грига, 2000; К. В. Леонова, 2006, которые основными причинами возникновения эндометритов считают механические травмы и инфицирование эндометрия микрофлорой, антисанитарное состояние ферм и несоблюдение правил асептики и антисептики во время искусственного осеменения коров, неполноценность рационов, отсутствие моциона и т.п.

Указания на определенную сезонность распространения послеродовых эндометритов присутствуют в работах многих авторов (А.Н. Турченко, 2011; И.С. Коба, 2009; М.С. Дубовикова, 2018; О.С. Епанчинцева, 2013 и др.) В своих исследованиях В.В. Пчельникова, Н.Н. Горб (2020) установили, что заболеваемость послеродовым эндометритом меняется в течение года, при этом пик ее приходится на осень (сентябрь-октябрь) и весну (март-апрель).

Нами установлено, что острый послеродовой эндометрит бактериальной и бактериально-микозной этиологии также имеет сезонный характер. При этом наиболее низкий уровень заболеваемости коров эндометритом бактериальной этиологии регистрируется в осенний период и составляет 35,5 %, зимой же он увеличивается до 56 %, при этом самый низкий уровень заболеваемости коров острым эндометритом бактериально-микозной этиологии отмечается в зимний период и составляет 16 %, в летний же период он увеличивается до 35 %. Различие в сезонности заболевания в разных регионах может быть связано с различием климатических поясов и температурных режимов в них, а также влажности.

По нашим данным, в воспалительном процессе эндометрия участвуют различные условно-патогенные бактерии и грибы, которые выделяются из

маточных истечений в виде монокультур и ассоциаций, что согласуется с данными В.А. Антипова, А.Н. Турченко, 2011, Ш.А. Джамалутдинова, М.Г. Халипаева (2006), N. Mircea, 1984 и др.

Мы проводили микробиологические и микологические исследования содержимого матки больных эндометритом коров в период с 2014 по 2019 гг. В результате исследований было установлено, что монокультуры были выделены в 173 пробах, что составило 61,7 %. Ассоциации микроорганизмов были выделены в 112 пробах содержимого, что составило 39,3 %. При этом ассоциации микроорганизмов с грибами были выделены в 70 пробах содержимого, что составило 24,6 % всех проб. Стоит отметить, что в пробах коров и первотелок, у которых эндометрит был выявлен первично, чаще выделялись специфические патогенные микроорганизмы в виде монокультур, такие как *St. aureus* (10,4 %),  $\alpha$  и  $\beta$  гемолитические стрептококки (15 %), *E. coli* (30 %) (рис. 9), и процесс протекал остро и начинался на более раннем сроке после отела. Также у первотелок часто регистрировали ассоциации специфических патогенов с условно-патогенными микроорганизмами и грибами, в результате патологический процесс протекал у этих животных очень тяжело и часто переходил в фибринозный, геморрагический и даже некротический метрит. В пробах же коров после 2-го или 3-го отела ранее переболевших эндометритом, чаще регистрировали ассоциации условно-патогенных микроорганизмов и грибов, при этом процент выделения патогенной микрофлоры в этих ассоциациях был заметно ниже, чем у первично заболевших эндометритом животных.

Среди ассоциаций микроорганизмов, выделенных из экссудата родополовых путей больных эндометритом коров наиболее часто регистрировали *E. coli* + *K. pneumonia* + *S. aureus*, *E. coli* + *K. cryocrescens* + *E. agglomerans*, *P. mirabilis* + *K. cryocrescens*, *E. coli* + *C. albicans*, *K. pneumonia* + *C. albicans*, *E. coli* + *S. aureus*, *S. aureus* + *C. albicans*, *E. coli* + *P. mirabilis*, *E. coli* + *M. ramosus*, *St. aureus* + *S. piogenes*, *St. aureus* + *S.*

*faecalis*, *S. aureus* + *M. ramosus*, *S. aureus* + *S. faecalis* + *E.coli*, *E.coli* + *P. aeruginosa* – 8,3%, *E.coli* + *P. mirabilis* + *K. cryocrescens* и др.

Наши данные согласуются с исследованиями М. А. Багманова, Р. Н. Сафиуллова (2007), которые установили, что на 2-3 сут. после патологических родов матка коров была контаминирована различными ассоциациями условно-патогенной микрофлоры. Из 78 выделенных штаммов бактерий и грибов половину составляли патогенные микроорганизмы.

При этом И. Г. Конопельцев (2004) установил, что воспалительные процессы в матке коров развиваются в результате проникновения в ее полость и воздействия потенциально патогенных и патогенных микроорганизмов: стрептококков (27,5%), стафилококков (23,2%), кишечной палочки (23,2%), споровых анаэробов (13,9%), вульгарного протей (11,1%) и синегнойной палочки (1,1%), в 95,7% представленных в виде смешанных культур. К таким же результатам в своих исследованиях пришли И.С. Коба (2009), А.Н. Турченко (2011), Н. П. Усмонова (2011), которые выделяли большое количество ассоциаций микроорганизмов при заболевании коров эндометритом. О. Ю. Леденевой (2003) установлено, что в условиях Западной Сибири состав микрофлоры гениталий при гнойно-катаральном эндометрите зависит от времени года, из цервикальной слизи в летний период выделяют: *Ps. aeruginosa* 58.4 %, *E. coli* и споровыми палочками по 8,3 %; в зимний стойловый период – *E. coli* и *S. aureus* по 29 %, *Str. pneumoniae* – 19%, *Pr. vulgaris* – 14%, а также *Micobacterium pyogenus* – 7 % и *Bac. puyosaneum* – 2 %. Летом микробиоценоз репродуктивного тракта представлен в основном монокультурами, а зимой в виде ассоциаций из 2-х и более культур.

Для изучения бактериальной обсемененности родополовых путей коров были проведены микробиологические и микологические исследования проб маточного содержимого, взятых на 1-й и 7-й и 14-й дни после отела.

Мы установили, что сразу после отела в матке в 44 % условно-патогенная, патогенная и грибная микрофлора не выделялась, через неделю после отела количество коров, у которых микрофлора не выделялась, уменьшалось на 12 % в опытной группе и на 20 % в контрольной группе, а через две недели после отела количество таких коров увеличивалось на 4% в опытной группе по сравнению с данными, полученными в первый день после отела. Такая же тенденция наблюдалась и в контрольной группе, в которой через две недели условно-патогенная, патогенная и грибная микрофлора не выделялась у 40 % коров (10 гол), что на 4 % меньше, чем в первый день после отела и на 8% меньше в сравнении с опытной группой. Стоит отметить, что также отмечалось значительное снижение количества коров, у которых выделяли ассоциации бактерий в опытной группе. Так через неделю таких коров было на 4% меньше, а через 2 недели на 16 %. При этом в контрольной группе количество таких животных увеличивалось на 12%, а затем возвращалось на первоначальный уровень.

Патогенез возникновения острых послеродовых эндометритов у коров изучался в различных научных трудах. Так А. Г. Нежданов (2016) установил роль окислительного стресса при возникновении послеродовой патологии у коров. О. Э. Грига, С. Е. Боженков, Э. Н. Грига (2013) выявили значительные нарушения в обеспеченности коров основными составляющими минерального, органического и питательного свойства в рационах кормления на нескольких комплексах Ставропольского края, которые влияют на обменные процессы в организме животных, что способствует возникновению послеродовых осложнений.

В своей работе мы изучили несколько аспектов возникновения эндометритов у коров. Для изучения механизма заражения и развития эндометрита бактериально-микозной этиологии нами были поставлены острые опыты *in vivo* на лабораторных животных. Нами было установлено, что *Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans* в сочетании с различной



бактериальной микрофлорой способны вызвать воспаление в репродуктивной системе у крыс, если заражение происходит сразу после родов.

Проведенные гематологические и биохимические исследования показали, что у коров, больных эндометритом бактериально-микозной этиологии, отмечается эритропения, гипопроотеинемия, что характерно для экссудативного процесса. Наблюдается выраженная нейтрофилия с резким регенеративным сдвигом, характеризующаяся появлением в периферической крови юных, уменьшением процента палочкоядерных нейтрофилов, а также лимфоцитопенией, гипоеозинофилией, сопровождающиеся снижением альбуминов до нижней границы нормы, понижением  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов и увеличением  $\gamma$ -глобулиновых фракций, а также понижением АСТ, щелочной фосфатазы.

Таким образом, развитию условно-патогенной микрофлоры и грибов в полости матки способствует, в первую очередь, общее ослабление организма животного. Патогенные бактерии и грибы могут проникать в полость матки экзогенным путем и вызывать воспалительный процесс при наличии соответствующих условий, вызывающих нарушение барьерных функций слизистой оболочки влагалища и матки. При проникновении патогенных микроорганизмов в матку, патологические изменения начинаются с ее тела, затем процесс переходит на рога, стенки матки воспаляются и утолщаются, слизистая оболочка набухает. В ее полости скапливается густой или жидкий гнойный экссудат.

Для изучения роли иммунобиологического аспекта в возникновении и проявлении эндометритов смешанной микробной этиологии. В группе коров, отобранных по принципу пар-аналогов, в сухостойном периоде брали кровь для исследования на гематологические, биохимические и иммунологические показатели и гормоны, которых разделили на 2 группы в зависимости от

результатов анализа крови. 1-я группа «Условно здоровые», 2-я группа «Группа риска»

Нами установлено, что у коров, находящихся в группе риска, фагоцитарная активность нейтрофилов была снижена и составила 25,4 % за 30 мин. Однако, показатели завершенности фагоцитоза и СЦИ находились на довольно высоком уровне. Поэтому применение данных исследований в качестве ранней диагностики эндометритов смешанной этиологии не является информативной. Но при рассмотрении общего и биохимического анализа крови коров группы риска было установлено, что количество лейкоцитов у этих животных составляет  $10,4 \cdot 10^9$ /л, а количество сегментоядерных нейтрофилов – 41,3 %, что в обоих случаях является верхней границей нормы. Нами установлено, что у животных из группы риска был повышен процент  $\gamma$ -глобулинов – 41,7 % и снижен процент  $\beta$ -глобулины несколько ниже нижней границы физиологической нормы, что может свидетельствовать о наличии воспалительного процесса в организме этих животных. При этом в группе условно здоровых животных все эти показатели находились в пределах физиологической нормы для сухостойного периода. Снижение глюкозы в сыворотке кров сухостойных коров группы риска до 1,85 моль/л может свидетельствовать не только о несбалансированном питании по углеводам, но и о недостаточном запасе гликогена в печени и мышцах, что является явным признаком нарушения углеводного обмена. При этом животных группы «условно здоровые» глюкоза в сыворотке крови находится в пределах физиологической нормы.

Следует отметить повышение ЩФ во 2-ой фазе сухостоя на 39 ЕД выше физиологической нормы в группе риска, которое в свою очередь проявлялось снижением уровня кальция на 28 % ниже физиологической нормы, при этом фосфор находился на нижней границе физиологической нормы. Это свидетельствует о нарушении обмена кальция и фосфора. Учеными установлено, что производство 10 литров молозива вызывает

единовременную потерю 23 г кальция и резкое падение его уровня в крови коров после отела. Механизмы поддержания гомеостаза кальция не могут так быстро компенсировать его потери с молозивом, что может привести к развитию пареза, вызвать расстройство нервной системы и кровообращения, нарушение функционирования скелетных и сердечных мышц. Данные изменения также могут повлиять на гладкую мускулатуру внутренних органов (органов пищеварения, матки), мышцы сосков вымени (возникает риск мастита). При субклинической форме дефицита кальция наблюдается слабое сокращение мышц, что замедляет течение отела, инволюцию матки и провоцирует возникновение у коров метрита, задерживается овуляция и снижается оплодотворяемость. Кроме того, кальций играет важную роль в укреплении иммунной системы посредством активизации защитных клеток организма (Г.В. Булгакова, 2015). Таким образом, снижение количества кальция в сыворотке крови коров в период сухостоя является одним из главных признаков, по которым животных можно отнести к группе риска по развитию акушерско-гинекологической патологии после отела.

Стоит также обратить внимание на снижение уровня каротина в крови коров обеих групп, так как каротин является природным антиоксидантом, участвует в регулировании иммунной системы и влияет на развитие устойчивости организма к заболеваниям.

В результате исследований гормонального статуса коров установлено, что у коров находящихся в группе «условно здоровые» с седьмого месяца по девятый месяц беременности концентрация прогестерона увеличивалась с  $3,7 \pm 1,2$  до  $5,8 \pm 0,6$  нмоль/л ( $P < 0,01$ ), что, на наш взгляд, обусловлено обратной связью возрастающей роли плода на функциональную систему материнского организма при угасающей функции как желтого тела, так и плаценты.

Гормональный статус коров до и после отела изучали Н.И. Гавриченко, 2007; А.Г. Нежданов, 1987-20016, Д. С. Ходыкин, Г. Ф. Медведев, 2014. По

данным исследований Н.И. Гавриченко (2007) период беременности характеризуется доминированием прогестерона, который при участии эстрогенов способствует имплантации зародыша, развитию плаценты и поддержанию ее функций. При этом существенное значение для нормального течения беременности на разных ее стадиях имеет определенное соотношение эстрогенов и прогестинов, а не только их абсолютное количество. Так, А.Г. Нежданов и С.А. Власов установили, что в последние месяцы беременности уровень прогестерона колеблется на уровне 3,06-3,54 нг/мл. С приближением родов его концентрация начинает снижаться, а в день выведения плода уровень прогестерона в крови коров имеет высокую вариабельность и взаимосвязь с характером течения родового процесса. При трудных родах в крови коров содержание прогестерона значительно превышает абсолютную величину гормона у коров с нормальными родами (David E. Noakes, Timothy J. Parkinson, C.W. Gary, 2009)

Исследованиями Д. С. Ходыкина, Г. Ф. Медведева (2014) установлено, что за неделю до родов содержание  $17\beta$ -эстрадиола у животных без патологии было более высоким, чем у животных с задержанием последа. При этом следует отметить, что у коров, находящихся в «группе риска», концентрация гормона в крови в девять месяцев беременности превышала его уровень у коров «условно здоровых» на 48,3% ( $8,6\pm 0,7$  против  $5,8\pm 0,6$  нмоль/л,  $P<0,05$ ).

В конце плодоношения у всех животных отмечалось снижение содержания прогестерона в крови, однако у животных находящихся в 1-й группе количество прогестерона снизилось в 1,5 раза (с  $8,9\pm 1,2$  до  $5,8\pm 0,6$  нмоль/л,  $P<0,05$ ), а у животных второй группы только в 1,3 раза ( $11,7\pm 0,9$ – $8,6\pm 0,7$  нмоль/л,  $P<0,05$ ), что связано с более медленным угасанием генеративной функции желтого тела беременности и возможной фетоплацентарной недостаточностью, а также, начинающимся

воспалительным процессом в матке и, как следствие, недостаточным продуцированием ПГФ-2 альфа.

В крови сухостойных коров установлены значительные изменения концентрации не только прогестерона, но и эстрадиола, С седьмого месяца беременности концентрация гормона увеличивается и достигает наивысшего значения перед родами ( $4,7 \pm 1,8$  против  $7,9 \pm 0,76$  нмоль/л,  $P < 0,05$ ). Для животных, второй группы содержание эстрадиола в семь месяцев беременности составило  $0,66 \pm 0,01$  нмоль/л в то время как у «условно здоровых» –  $4,7 \pm 1,8$  нмоль/л.

С увеличением сроков стельности до девяти месяцев концентрация гормона возрастала в крови животных обеих групп, что являлось необходимым условием для родового процесса, однако у коров второй группы количество эстрадиола-17 бета составляло 54,4% от его содержания у животных условно здоровых.

После отела животных и проведения акушерско-гинекологической диспансеризации было установлено, что процент заболеваемости коров эндометритом находящихся в первой группе составил – 45 % (9 коров), а во второй – 85 % (17 коров).

Таким образом, наши исследования подтвердили, что изменение гормонального статуса и общей резистентности организма коров во время сухостойного периода в связи с нарушением технологии содержания и кормления коров приводит к нарушениям во время родового и послеродового периода. У животных, находящихся в группе риска, концентрация гормона прогестерона в семь месяцев стельности составляла  $10,7 \pm 1,0$  нмоль/л ( $P < 0,05$ ). К девяти месяцам уровень прогестерона в крови снижается до  $8,6 \pm 0,7$  нмоль/л, ( $P < 0,05$ ).

Многочисленными исследованиями Ф. Л. Сенджера (2005) установлено, что у коров при помощи пальпации нельзя определить с высокой степенью точности, в какой мере функционально желтое тело. При

проведении ректальных исследований, применяя диагностическое исследование уровня прогестерона в крови как индикатор активности желтого тела, было установлено, что у 25-39 % коров, у которых желтое тело отнесли к функционирующему, количество прогестерона было значительно снижено, у 15-21 % коров, у которых при ректальном исследовании желтое тело признали нефункционирующим, в крови был высокий уровень прогестерона. Таким образом, применение ректального исследования для определения функциональной активности желтого тела имеет свои недостатки, что ограничивает эффективность лечения животных с применением лютеолитических препаратов (простагландин  $\text{F}_{2\alpha}$ ) под контролем ректального исследования.

Мы пришли к выводу, применение УЗИ диагностики при ранней диагностике эндометрита, является необходимой закономерностью в современном животноводстве. И дает четкую картину о состоянии родового аппарата на 4-10 день после отела.

Для диагностики скрытых воспалительных процессов мы разработали способ экспресс-диагностики скрытых воспалительных процессов молочной железы и репродуктивных органов коров.

Данный способ включает определение гистамина в надосадочной жидкости, полученной в результате осаждения белков жидкой части крови ацетонитрилом. Использовать этот метод диагностики можно для выявления субклинических форм воспалительных процессов, а также для выявления наличия воспалительного процесса в начальной стадии заболевания.

Для диагностики послеродового эндометрита у коров мы проводили ежедневную термометрию, в результате было установлено, что повышение температуры является важным диагностическим признаком возникновения острого послеродового эндометрита. Так у коров, у которых регистрировали повышение температуры на  $0,1-0,5$  °C через 1-2 суток были отмечены клинические признаки острого послеродового эндометрита.

В результате проведенных нами исследований и на основании многочисленных исследований ученых мы пришли к выводу, что возникновение и развитие неспецифических послеродовых эндометритов у коров происходит на фоне повышения количества лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, увеличение процента  $\gamma$ -глобулинов, при снижении кальция, фосфора и каротина, а также повышения уровня прогестерона и снижения концентрации эстрогенов.

Выявленные закономерности в гомеостазе сухостойных коров являются основой, как для ранней диагностики патологии родового и послеродового периода, так и для разработки и совершенствования средств и схем профилактики и терапии.

В последнее время ведутся исследования по разработке нового поколения экологически чистых пробиотических препаратов (Д.В. Губанов (2001), Б.М. Венцовский, В.А. Товстановская и др. (2002), Т.В. Чумаева (2004), К.И. Мелконян (2009) и др.)

Нами разработан новый пробиотический препарат Гипролам для профилактики послеродового эндометрита у коров. Гипролам представляет собой жидкость светло-коричневого цвета сероватым осадком на дне флакона. В состав препарата входят два вида молочнокислых бактерий: *Lactobacillus fermentum* 44/1 и *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* 57<sub>4</sub>. В 1 см<sup>3</sup> препарата содержится не менее  $5 \times 10^7$  КОЕ (колониеобразующих единиц) живых микроорганизмов.

В результате проведенной фармако-токсикологической оценки установлено, что гипролам не оказывает аллергизирующего и раздражающего действия, Новый пробиотический препарат для профилактики послеродового эндометрита у коров гипролам согласно принятой классификации относится к веществам малоопасным (IV класс опасности), не оказывает сенсibilизирующего и раздражающего действия.

В результате проведенных нами исследований, мы пришли к выводу, что полученный препарат расфасовывают в стерильные контейнеры полимерные для инфузионных растворов по ТУ 9398-074-00480201 или аналогичные по 0,1 дм<sup>3</sup>. Препарат храниться в морозильной камере при температуре минус 18°С в течение 7,5 месяцев от даты изготовления. В случае разморозки препарата в период срока хранения, допускается его хранение в чистом, сухом, защищенном от света помещении при температуре от +2° до +10°С в течение 45 дней от даты разморозки. Срок годности препарата 7,5 месяцев от даты изготовления. Допускается однократное размораживание препарата для транспортировки и хранения при температуре от +2° до +10°С в течение 9 дней с последующей заморозкой и хранением до истечения срока годности. Датой изготовления считается дата расфасовки препарата.

По результатам проведенных опытов на аппарате «Капель» методом капиллярного зонного электрофореза нами были получены данные, что в препарате гипролам содержится молочная кислота – 3856,8 мг/л, фосфат-6382,8 мг/л, пропионовая кислота- 49,82 мг/л, наличие которых является важным фактором его бактерицидной активности в отношении условно патогенной микрофлоры родополовых путей коров сразу после отела. Нами были проведены исследования по изучению изменения рН и кислотности по Тернеру препарата Гипролам. Мы отметили, что рН среды препарата гипролам со временем переходит из слабокислой (6,3) в более кислую и к концу срока хранения доходит до 4,9, а кислотность по Тернеру растет в течение срока хранения с 99-102<sup>0</sup>Т и к 3 месяцам достигает 180<sup>0</sup>Т.

Проведенные исследования по изучению антагонистической активности препарата Гипролам и выяснили, что каждый из штаммов, входящих в состав данного препарата обладает достаточно высокой антагонистической активностью по отношению тест-культурам, однако нами установлено, что при совмещении двух изучаемых штаммов их антагонистическая активность



увеличивается. Так *Lactobacillus fermentum* 44/1 дает зону задержки роста полевого штамма *E.coli* размером 8,3 мм, *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* 57<sub>4</sub> в свою очередь при действии на представленную тест-культуру задерживает ее рост на 12,4 мм, а вместе они увеличивают зону задержки роста до 16,4 мм. Такая же тенденция наблюдается и при действии штаммов-пробионтов на другие тест-культуры: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. boudi*, *S. piogenes*. Наибольшая зона задержки роста наблюдалась при взаимодействии пробионтов с *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. piogenes*, *E.coli*, *K. pneumoniae*, *S. boudi* и составляла 15,4-19,4мм. Антагонистическая активность пробионтов по отношению к *P.vulgaris*, *P. mirabilis*, составляла 9,6-10,1 мм.

В результате проведенных опытов, мы пришли к выводу, что наиболее оптимально применение Гипролама для профилактики послеродового эндометрита показано в дозе 100 мл внутрицервикально в первый и второй день после отела. Причем при данной схеме применения препарата в ранний послеотельный период профилактический эффект составляет 85 - 88,4% в зависимости от системы содержания животных, количество дней бесплодия колеблется в пределах 86,4-87,3 дня, задержание последа регистрируется в 2,56-3,33%, у животных быстрее восстанавливается родополовой аппарат,. Также нами было отмечено, что у животных, которым применяли гипролам задержание последа составляет 2,56%. Мы сравнили Гипролам с пробиотическим препаратом Моноспорин и химиотерапевтическим препаратом Рихометрин, применяемым в хозяйстве для профилактики послеродового эндометрита. В результате установили, что профилактическая эффективность препарата Гипролам на 23,4% выше, чем в группе коров, которым применяли Рихометрин и на 24% больше, чем у животных, которым использовали препарат Моноспорин. Задержание последа в группе коров с применением Гипролама на 10,22% меньше, чем в группе коров, которым применяли Моноспорин и на 8,69% меньше, чем у коров, где профилактику

проводили по принятой в хозяйстве схеме. Количество дней бесплодия у животных, которым вводили Гипролам в 1,3 раза меньше, чем у коров, обработанных по схеме хозяйства и препаратом Моноспорин, а кратность осеменения уменьшается на 1,5 раза по сравнению с группой животных, обработанных по принятой методике в хозяйстве.

Мы установили, что курс лечения коров опытной группы сократился на 4,5 дня по сравнению с группой, в которой профилактику проводили рихометрином, и на 2,6 дней по сравнению с группой, в которой для профилактики применяли Моноспорин, а кратность введения препаратов уменьшилось на 78,6% по сравнению с 1 контрольной группой и на 42,9% по сравнению со 2 контрольной группой соответственно. Следует отметить, что количество дней бесплодия у коров опытной группы было на 35,2 дня меньше, чем у коров 1-й контрольной группы и на 23,4 дня меньше, чем в во 2-й контрольной группе животных. Отмечено, что у животных, заболевших острым послеродовым эндометритом, которых профилактировали Гипроламом, уже через 1-2 дня после начала лечения наблюдалось увеличение выделения гнойно-катарального экссудата из родополовых путей, а на 5 день лечения выделения отсутствовали полностью. В группе животных, в которой для профилактики перед заболеванием применяли Рихометрин, гнойно-катаральный экссудат выделялся в небольших количествах до 9-10 дня лечения. В группе заболевших коров, которым для профилактики применяли моноспорин, после начала лечения отмечали увеличение выделений на 4-5 день, а их прекращение на 7-8 день лечения.

По результатам ректального исследования установлено, что сократительная способность в матке у опытных животных восстанавливалась на 2-3 день лечения, в 1 контрольной группе – на 12-13 день, а во 2 контрольной группе на 8-9-день лечения.

Наиболее высокие показатели терапевтической эффективности курса лечения после проведения профилактических мероприятий у коров были

достигнуты в группе опытных животных, которым применяли Гипролам для профилактики острого послеродового эндометрита.

На основании фундаментальных и прикладных исследований по фармацевтической технологии и антибиотикотерапии, а также результатов теоретических и экспериментальных исследований по совместимости различных лекарственных субстанций в одной лекарственной форме, был разработан новый антимикробный и фунгицидный препарат Флориназол, приступая к разработке которого, мы провели мониторинг 27-ми различных антибактериальных и 4-х фунгицидных средств. В результате анализа соответствующих литературных данных и разносторонних исследований, при подборе компонентов, определении их оптимальных доз и соотношения, был определен следующий состав химиотерапевтического препарата: Рифампицин 5 масс/%, Флорфеникола 3 масс/%, Флуконазола 0,3 масс/%, Пропиленгликоль 30 масс/%, Стерильная вода и остальное (61,7 %).

По проведенным исследованиям приобретение лекарственной устойчивости *K. pneumoniae spp. ozaenae* при применении препарата Флориназол не наступало в течение проведенного опыта и микроорганизм был восприимчив к Флориназолу 9 пассажей. Образование резистентности *St. aureus* происходило на 7 пассаже. *E. coli* приобретала лекарственную устойчивость на 6 пассаже, а *E. intermedium* на 5 пассаже. Стоит отметить, что *K. pneumoniae spp. ozaenae* была высоко чувствительна к флориназолу 9 пассажей, *E. coli* 4 – пассажа, *St. aureus* – 3 пассажа, а *E. intermedium* – 1 пассаж. Полученный препарат Флориназол представляет собой комплексное средство темно-красного цвета, при встряхивании образуется пена. Не горюч, не пожароопасен. Срок годности Флориназола составляет 2 года, что соответствует 183-м дн при ускоренном старении. Нами установлено, что препарат Флориназол обладает высокой антимикробной активностью и широким спектром действия и высокой антимикозной активностью. Анализируя полученные данные, мы отметили, что формирование

резистентности у микрофлоры к Флориназолу происходит медленнее, чем к Рихометрину. Так к 5-му пассажу ЗЗР (зона задержки роста) *E. intermedium* к Флориназолу составляла  $13,6 \pm 0,2$  мм, а к рихометрину  $10,2 \pm 0,7$  мм; *K. pneumonia* была восприимчива к Флориназолу до 9-го пассажа, в то время как к Рихометрину на 6-м пассаже она была уже не восприимчива. Такая же тенденция отмечается у Рихометрина относительно культуры *St. aureus* к 6-му пассажу. Следует отметить, что ЗЗР у Рихометрина от 1-го до 5-го пассажа выше по сравнению с Рихометрином.

Флориназол по степени воздействия на организм теплокровных животных относится к веществам малоопасным (4-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), препарат не обладает раздражающим и сенсibiliзирующим воздействием на ткани в зоне его применения.

При исследовании фармакокинетических показателей разработанного препарата Флориназол было установлено, что при внутриматочном введении максимальная концентрация действующих веществ (флорфеникола, рифампицина, флуконазола) в крови коров регистрировалась через 1-2 часа после его введения и сохранялась до 48 ч. Через 72 ч препарат в крови коров не обнаруживался. Это было подтверждено исследованием наличия ингибирующих веществ (антибиотиков) в молоке. Для определения наличия или отсутствия антибиотиков в молоке было сформировано 2 группы коров (по 10 голов) по принципу пар-аналогов, больных острым послеродовым эндометритом. Коровам опытной группы в качестве терапевтического препарата применяли Флориназол, коровам контрольной группы вводили препарат-аналог Ниокситил форте. По полученным нами данным, установлено, что выявление в молоке антибиотиков группы беталактамов наблюдается в течение всего курса лечения Флориназолом и препаратом Ниокситил Форте и прекращается через 72 ч после последнего введения препаратов.

Таким образом, использование молока в пищу людей возможно через 72 ч после последнего введения Флориназола и препарата Ниолкситил Форте.

Введение препарата Флориназол показано внутриматочно в дозе 100 мл с интервалом 48 ч. При такой схеме лечения острых послеродовых эндометритов был достигнут максимальный терапевтический эффект.

Основу профилактических мероприятий воспалительных процессов в репродуктивных органах составляет использование противомикробных препаратов. В качестве этиотропных средств используют антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны и др. (Т. Е. Григорьева, 1988, Н. И. Полянцев, 1989). Однако, по данным исследований ученых (В. П. Гончаров с соавт., 1981; И. Н. Зюбин, М. Ф. Зюбина, 1988 и др.) длительное применение антибиотиков ведет к снижению лечебного эффекта и образованию к ним резистентных видов микроорганизмов. Е. П. Кремлев, Л. А. Банакоева, 1979; В. М. Воскобойников, 198; В. А. Яневич, 1988; В. С. Авдеев, 1996 доказали, что при эндометритах, обусловленных патогенными грибами или ассоциациями бактерий и микромицетов, антибиотики не только не способствуют выздоровлению, но, наоборот, усиливают тяжесть заболевания.

Рядом авторов доказано, что прямым стимулирующим влиянием на систему иммунокомпетентных структур репродуктивного тракта и общую иммунологическую реактивность организма обладает нормофлора влагалища (Е. В. Радзинский, 2011).

Е.Г. Лозовая (2017) установила, что при физиологическом течении эмбриогенеза общая микробная обсеменённость слизи влагалища коров достаточно стабильна и колеблется в пределах  $503,9 \pm 35,4 - 573,2 \pm 48,4$  КОЕ/мл, присутствие лактобактерий зарегистрировано у 66,6–83,3% при титре  $10^{-4},08 - 3,38$ . При задержке развития зародыша на этапе эмбриогенеза и его завершении (60-65 дней) лактобактерии были выделены из

влагалищной слизи у 50,0–66,6% животных при снижении их титра в 1,24-1,25 раза. Иммунодефицит и влагалищный дисбиоз являются одной из причин формирования и проявления эмбриопатий у коров.

При этом многими исследованиями доказано, что лечение острого послеродового эндометрита должно быть своевременным, проводится комплексно путем рационального сочетания общей и местной терапии с учетом этиологических факторов, характера и стадии процесса, а также общего состояния организма, продолжаться до полного выздоровления животного, которое определяется плодотворным осеменением животного (Авдеенко). Лечение коров, больных эндометритом, основано на местной этиотропной терапии. Применяют препараты, которые обладают пролонгированным противомикробным действием, обеспечивают полную санацию матки, повышают тонус и сократительную способность матки, стимулируют регенеративные процессы в эндометрии и повышают резистентность организма (Д. П. Зенкина, 2018). Также по данным В. Я. Никитина, Н. В. Белугина и др. (2016) лечение при воспалениях матки должно быть направлено на удаление экссудата из полости матки, восстановление сократительной функции органа, подавление микрофлоры и активизацию защитных сил организма.

Основываясь на этих данных, нами были разработаны две схемы профилактики острых послеродовых эндометритов у коров и 2 схемы лечения данной патологии на основании разработанных нами препаратов. Данные схемы мы объединили в 2 системы профилактики и лечения послеродовой патологии у коров.

При применении профилактической системы сразу после отделения последа коровам опытной группы внутриматочно вводили предварительно подогретый до 37-38 °С комплексный антимикробный и антимикозный препарат Флориназол в дозе 100 см<sup>3</sup>. В первый день после отела внутримышечно для нормализации гормонального статуса применяли

эстрадиол-дипропионат в/м в дозе 4,0-8,0 см<sup>3</sup>, а на 2, 4, 6 дни после отела для стимулирования сокращения мускулатуры матки внутримышечно утеротон в дозе 10 см<sup>3</sup>. Для мобилизации и стимуляция защитных сил организма вводили препарат патогенетической терапии ихглуковит парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа и слева от анального отверстия в дозе 50 см<sup>3</sup>. Коровам контрольной группы в первый день после отела внутримышечно вводили препарат Ниокситил Форте после отделения последа в дозе 75 см<sup>3</sup>. Препараты патогенетической терапии, а также миотропные средства вводились аналогично опытной группе.

Коров, заболевших острым послеродовым эндометритом, в обеих группах подвергли лечению по следующей схеме: утеротон по 10 см<sup>3</sup> внутримышечно, трехкратно с интервалом 24 часа; ихглуковит – парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа или слева от анального отверстия в объеме 50 см<sup>3</sup> четырехкратно, с интервалом 48 ч; элеовит – внутримышечно, в дозе 10 см<sup>3</sup> двукратно с интервалом 10 дней. В качестве этиотропной терапии в опытной группе применяли Флориназол внутримышечно по 100 см<sup>3</sup> с интервалом 48 часов, 4-7 раз до клинического выздоровления. В контрольной группе коровам внутримышечно вводили ниокситил форте в дозе 75 см<sup>3</sup> с интервалом 48 часов до выздоровления.

Исследования проводили в трех хозяйствах Краснодарского края с разной системой содержания крупного рогатого скота. При этом было установлено, что профилактическая и терапевтическая эффективность данной системы была высокой во всех хозяйствах, однако в хозяйствах с наличием пассивного моциона коров она была выше на 3 %.

Проведенными исследованиями установлено, что применение комплексной системы профилактики и терапии послеродовых эндометритов у коров с применением препарата Флориназол предотвращает

заболеваемость коров послеродовым эндометритом на 95 %, что подтверждается нормализацией гематологических показателей.

Вторая система профилактики и лечения включала применение пробиотического препарата Гипролам для профилактики послеродовых эндометритов у коров. Для проведения исследований новотельные коровы в каждом хозяйстве были разделены на 2 группы по принципу пар-аналогов по 50 гол в каждой. Коров в группы делили по мере прохождения отелов. Коровам опытной группы в каждом хозяйстве для профилактики послеродовой акушерско-гинекологической патологии применяли новый пробиотический препарат Гипролам внутрицервикально в дозе 100 мл двукратно: в первые 12 часов после отела, а затем введение повторяли через 24 часа после отела внутриматочно. До введения препарат подогревали на водяной бане до температуры 38-40 °С, также в первый день после отела внутримышечно для нормализации гормонального статуса применяли эстрадиол-дипропионат в дозе 4,0-8,0 см<sup>3</sup>. В контрольной группе для профилактики послеродового эндометрита у коров применяли антимикробный препарат Ниокситил Форте в дозе 10 мл на 100 кг живой массы внутриматочно однократно.

В случае заболевания животных острым послеродовым эндометритом лечение коров проводили по следующей схеме: Флориназол внутриматочно 4-7 кратно по 100 см<sup>3</sup> с интервалом 48 ч, утеротон по 10 см<sup>3</sup> внутримышечно, трехкратно с интервалом 24 часа, мелоксикам 0,5% по 0,4 мл на 10 кг живой массы, один раз в сутки, в течение 3 дней.

У коров контрольной группы этиотропную терапию проводили с применением препарата-аналога Ниокситил Форте. Препарат вводили коровам в дозе 15 см<sup>3</sup> на 100 кг живой массы внутриматочно с интервалом 48 ч. Утеротон и мелоксикам применяли аналогично схеме в опытной группе.

В результате проведенных исследований было установлено, что в опытных группах острый послеродовой эндометрит регистрировался у 5



коров в ОАО «Родина» и 6 коров в ООО «Агрофирма им. Ильича», что составляет 10 % и 12% животных. При этом в контрольных группах в обоих хозяйствах показатель заболеваемости коров эндометритом был выше на 8 % в обоих хозяйствах. Стоит отметить, что коров, заболевших острым послеродовым эндометритом после терапии по предложенной схеме, сервис-период составил 98-100 дней, в то время как в контрольной группе данный показатель был выше и составил 117-135 дней соответственно в ОАО «Родина» и ООО «Агрофирма им. Ильича». Также нами было отмечено, что при профилактике препаратом Гипролам, количество дней лечения было меньше на 4-3 дня соответственно в обоих хозяйствах и составило в среднем 6 дней.

Экономический эффект от проведенных терапевтических мероприятий при лечении эндометрита с использованием Флориназола на группе из 10 животных составил 343825,3 рублей, что больше экономического эффекта схемы с применением ниокситил форте на 22930,9 рублей. Экономический эффект на 1 рубль затрат при применении схемы профилактики и терапии с препаратом Флориназол составил 41,7 рублей, тогда как в контроле он был 23,2 руб, что выше на 18,5 рублей по сравнению со схемой с применением Ниокситил форте или больше в 1,8 раз.

При использовании комплексной системы профилактики и терапии послеродового эндометрита с применением препаратов Гипролам и Флориназол сумма предотвращенного ущерба на одно животное составила 36100,0 рублей, что больше по сравнению с контрольной схемой на 2 556 рублей. Экономический эффект от проведенных терапевтических мероприятий при лечении эндометрита с использованием Флориназола на группе из 10 животных составил 345797,6 рублей, что больше экономического эффекта схемы с применением Ниокситил форте на 29186,68 рублей. Экономический эффект на 1 рубль затрат при применении схемы профилактики и терапии с препаратом Флориназол составил 22,7 рублей,

тогда как в контроле он был 16,8 руб, что выше на 5,9 рублей по сравнению со схемой с применением Ниокситил форте.

На основании проведенных исследований этиологии, патогенеза и клинической картины острого послеродового эндометрита у коров, а также основываясь на полученных результатах разработанных нами терапевтических препаратов, считаем возможным предложить систему лечебно-профилактических мероприятий. В основе, которой так же лежат основные постулаты зооветеринарных мероприятий.

## 7 ВЫВОДЫ

1. В Краснодарском крае ежегодно по причине бесплодия выбраковывают 7,8 % коров. Основной причиной симптоматического бесплодия являются острые послеродовые эндометриты, которые регистрируются у 37,8-41 % отелившихся коров. В хозяйствах Краснодарского края острыми послеродовыми эндометритами ежегодно переболевает от 22 до 66 % коров. Наиболее часто эндометриты регистрируются в хозяйствах Центральной и Западной степных зон Краснодарского края – у 60,6 % - 67,5 % отелившихся коров, выбытие по причине необратимого бесплодия достигает 12,4 % от всех отправленных на убой коров.

2. Основным этиологическим фактором возникновения неспецифических острых послеродовых эндометритов является бактериальная микрофлора и грибы. От больных эндометритом коров наиболее часто выделяются *E. coli* (30 %), *C. albicans* (18 %),  $\alpha$  и  $\beta$  гемолитические стрептококки (15 %), *S. aureus* (10,4 %). Монокультуры были изолированы в 61,7 %, ассоциаций микроорганизмов – 39,3 %, в том числе ассоциации микроорганизмов с грибами выделялись в 24,6 %. Наиболее часто (25-37,5 %) регистрировали ассоциации *E. coli* + *K. pneumonia* + *S. aureus*, *E. coli* + *K. cryocrescens* + *E. agglomerans*, *P. mirabilis* + *K. cryocrescens*, *E. coli* + *C. albicans*, *K. pneumonia* + *C. albicans*.

3. Предрасполагающими факторами развития эндометрита является нарушение технологии содержания и кормления, приводящее к снижению естественной резистентности животных, в результате чего возникают благоприятные условия для размножения и патологического воздействия бактериальной и грибной микрофлоры, проникающей в родовые пути после

отела. В опытах на крысах доказано, что при попадании микрофлоры в половые пути беременных животных эндометрит не развивается, а возникает только при условии попадания микрофлоры после родов.

4. Установлено, что в сухостойном периоде маркерами возможного заболевания коров острым послеродовым эндометритом является перераспределение белковых фракций крови за счет повышения  $\gamma$ -глобулинов до верхней границы нормы и выше и снижения  $\beta$ -глобулинов ниже границ нормы, снижение глюкозы до 1,85 ммоль/л, повышение щелочной фосфатазы на 39 Ед/л и выше нормы и снижение кальция на 28 % и более процентов ниже нормы, а также изменение гормонального статуса, проявляющееся повышенным уровнем прогестерон в пределах 8,6-11,7 нмоль/л. Животные с перечисленными выше изменениями после отела заболевают в 85 % случаев. После отела ранними клиническими признаками развития острого послеродового эндометрита являются: повышение температуры тела на 0,5-1 °С, повышение уровня гистамина по предложенной нами качественной реакции с ацетонитрилом, изменения эндометрита матки при ультразвуковой диагностике. Достоверность ранней диагностики эндометрита после отела не ниже 95 %.

5. Разработан и внедрен новый высокоэффективный пробиотический препарат Гипролам для профилактики острого послеродового эндометрита у коров, в состав которого входят *Lactobacillus fermentum* 44/1 и *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* 574, обладающие выраженным анатагонистическим действием в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Гипролам представляет собой суспензию кремового цвета с кисловатым запахом и осадком, кислотность не менее 30 °Т. Стабилен в течение 7,5 месяце в при температуре хранения препарата минус 18 °С и 45 дней при температуре +2-+10 °С . Не теряет свойств при однократной и двукратной разморозке с последующей заморозкой последующей заморозкой.

6. Согласно СТО 74267440-0005-2015 в 1 см<sup>3</sup> Гипролама содержится не менее  $1 \cdot 10^8$  КОЕ живых микроорганизмов *Lactobacillus fermentum* 44/1 и *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* 574. Гипролам малотоксичен для животных, не вызывает их гибели в остром, хроническом экспериментах, что по ГОСТ ГОСТ 12.1.007-76 относится к 4 классу опасности – веществам малоопасным. Длительное применение Гипрлама не оказывает отрицательного действия на организм лабораторных животных, морфологические и биохимические показатели крови, Гипролам не обладает раздражающими и сенсибилизирующими свойствами.

7. На основании фундаментальных и прикладных исследований по фармацевтической технологии и антибиотикотерапии, а также результатов теоретических и экспериментальных исследований по совместимости различных лекарственных субстанций в одной лекарственной форме, был разработан новый комплексный антимикробный и фунгицидный препарат Флориназол. В рецептуру препарата в качестве действующих веществ вошли: Рифампицин 5 масс/%, Флорфеникола 3 масс/%, Флуконазола 0,3 масс/%, Препарат Флориназол темно-красного цвета, горький на вкус, со специфическим запахом мыла. Срок годности Флориназола – 2 года. Флориназол обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательной кишечной микрофлоры (*E. coli*, *S. bouidi*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и др.), аэромонад,  $\alpha$  и  $\beta$  гемолитических стрептококков и стафилококков, в том числе *S. aureus*, а также дрожжеподобных и плесневых грибов (*C. albicans*, *A. fumigatus*, *M. racemosus*, *P. citrinum* и др.). К Флориназолу установлено замедленное формирование резистентности у патогенной и условно-патогенной микрофлоры .

8. Флориназол малотоксичен для животных, не вызывает их гибели в остром, хроническом экспериментах, что по ГОСТ 12.1.007-76 позволяет отнести его к 4 классу опасности – веществам малоопасным. Длительное

применение Флориназола не оказывает отрицательного действия на организм лабораторных животных, морфологические и биохимические показатели крови, Флориназол не обладает раздражающими и сенсibiliзирующими свойствами. Проведенные опыты по влиянию Флориназола на биохимическую картину крови лабораторных животных показали, что Флориназол не только не оказывает отрицательного действия на функциональную деятельность внутренних органов, но и улучшает некоторые биохимические показатели крови: отмечено увеличение общего белка сыворотки крови на 5,9 %, снижение билирубина на 13,75 %, креатинина – на 10,2 %, аланинаминотрансферазы – на 5 %.

9. При внутриматочном применении максимальная концентрация действующих веществ препарата Флориназол (Флорфеникола, Рифампицина, Флуконазола) в крови коров регистрировалась через 1-2 часа после его введения и сохранялась до 48 ч. Через 72 ч после введения действующие вещества Флориназола в крови не обнаруживались. Выделение с молоком антибиотиков группы бета лактамов продолжается в течение всего курса лечения Флориназолом и прекращается через 72 ч после последнего введения препарата. Использование молока в пищу людей рекомендуется через 72 ч после последнего введения Флориназола.

10. В производственных опытах доказана высокая эффективность Гипролама при профилактике острого послеродового эндометрита. При внутрицервикальном введении Гипролама двукратно в первый и второй дни после отела в дозе 100 см<sup>3</sup> профилактическая эффективность составляет 85 - 88,4 %, количество дней бесплодия снижается на 30,9-34,2 дня, индекс осеменения – в 1,5 раза, задержание последа после отела в 4-4,5 раза по сравнению с профилактической схемой, применяемой в хозяйстве. Применение Гипролама не требует выбраковки молока, как во время профилактики, так и в течение последующего послеродового периода.

11. По результатам проведенных в условиях хозяйств Краснодарского края исследований установлена высокая профилактическая эффективность комплексного препарата Флориназол. При внутрицервикальном введении Флориназола в первый день после отела в дозе 100 см<sup>3</sup> однократно количество заболевших животных снизилось на 7,2 – 15 % профилактическая эффективность составила от 92 % до 95 %. количество дней бесплодия снизилось на 12, 42-16,06 дней по сравнению с профилактической схемой, применяемой в хозяйстве.

12. Установлена высокая эффективность препарата Флориназол при терапии острых послеродовых эндометритов у коров. При внутрицервикальном введении Флориназола в дозе 100 см<sup>3</sup> с интервалом 48 ч вместе с патогенетическими препаратами и препаратами заместительной терапии терапевтическая эффективность составила 100 %, количество дней лечения сократилось на 3,79 дней, количество введений препарата – на 1,63 раза, количество дней бесплодия сократилось на 18,8 дней по сравнению с препаратом- аналогом Ниокситил Форте. После выздоровления отмечали нормализацию морфологических показателей крови: снижение общего количества лейкоцитов на 16,2 % и относительного количества нейтрофильных гранулоцитов на 19,1 %, количество эритроцитов возросло на 8,2 %, гемоглобинва – на 2,7 %. Экономический эффект на 1 рубль затрат при применении схемы профилактики и терапии с препаратом Флориназол составил 41,7 рублей, что выше в 1,8 раз по сравнению со схемой с применением препарата-аналога.

13. Разработанная и внедренная в хозяйства Краснодарского края высокоэффективная система профилактики и лечения острых послеродовых эндометритов у коров, включающая новый пробиотический препарат Гипролам и комплексный антимикробный и фунгицидный препарат Флориназол, позволили предотвратить заболеваемость эндометритом у 88 – 90 % коров, повысить терапевтическую эффективность до 100 %, снизить

количество дней бесплодия на 12,35 дней и повысить индекс осеменения в 1,5-1,8 раза.

14. При использовании комплексной системы профилактики и терапии послеродового эндометрита с применением препаратов Гипролам и Флориназол сумма предотвращенного ущерба на одно животное составила 36100,0 рублей, что больше по сравнению с контрольной схемой на 2 556 рублей. Экономический эффект на 1 рубль затрат составил 22,7 рублей, что выше по сравнению со схемами, применяемыми в хозяйствах на 35,1 %



## 8 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Систематически проводить акушерско-гинекологическую диспансеризацию коров в сухостойном периоде для установления «групп риска» по заболеваемости острым послеродовым эндометритом.

2. Для ранней диагностики острого послеродового эндометрита у коров проводить экспресс-диагностику скрытых воспалительных процессов репродуктивных органов коров, включающую качественную реакцию на гистамин в сыворотке крови. Проводить ежедневную термометрию у коров в послеотельный период и ультразвуковую диагностику органов малого таза.

3. Для профилактики и лечения воспалительных заболеваний матки у коров использовать разработанную систему, включающую применение препаратов Гипролам и Флориназол согласно инструкции по применению. Сроки ожидания по остаточным количествам действующих веществ в организме коров для Флориназола по молоку и мясу – 72 ч. При профилактике острых послеродовых эндометритов Гипролам вводить внутрицервикально в 1 и 2 дни после отела в дозе 100 см<sup>3</sup> или Флориназол после отделения последа однократно в дозе 100 см<sup>3</sup>. При терапии острых послеродовых эндометритов вводить Флориназол совместно с препаратами патогенетической и заместительной терапии в дозе в дозе 100 см<sup>3</sup> с интервалом 48 ч, не более 7 введений.

4. Научно-практические результаты рекомендуется использовать в учебном процессе студентов по специальности ветеринария, при проведении научно-исследовательских работ в НИИ и ВУЗах ветеринарного профиля, при написании монографий, учебников, учебных пособий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманов Т. Ю. Разработка способов диагностики, терапии, профилактики послеродового гнойно-катарального эндометрита и субклинического мастита у коров: дис. ... д.-ра вет. наук / Т. Ю. Абдрахманов. – Астана, 2002. – 300 с.
2. Авдеенко В. С. Новые препараты для профилактики и терапии эндометритов у коров / В. С. Авдеенко, В. Г. Гавриш // Состояние и перспективы развития научных исследований по профилактике и лечению болезней с/х животных и птиц : Мат. науч. конф. – Краснодар, 1996 – С. 30-31.
3. Авдеенко В. С. Терапия эндометрита у коров после отела антибактериальным, и препаратами без применения антибиотиков / В. С. Авдеенко, А. С. Рыхлов, Н. Ю. Ляшенко // Проблемы и пути развития высокотехнологичного животноводства : Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ РАСХН. – 2015 г. – Воронеж. – С. 19-22.
4. Авдеенко А.В. Воспроизводство и качество молока коров симментальской и черно-пестрой пород / А. В. Авдеенко, В. С. Авдеенко, А. В. Молчанов // Аграрный научный журнал. – 2014. – № 10. – С. 3-5.
5. Агафонычев В. А. Фармакопрофилактика симптоматического бесплодия коров на почве слабых схваток, субинволюции половой сферы и эндометрита : автореф. дис. канд. вет. наук / В. А. Агафонычев. – Ставрополь, 1989. – 25 с.
6. Агринская Е. П. Клиническая фармакология препарата эндометромаг-био и его терапевтическая эффективность при послеродовых эндометритах у коров : автореф. дис. канд. вет. наук / Е.П. Агринская. – Воронеж, 2011. – 22 с.

7. Агринская Е. П. Применение препарата Эндометрамаг-Био для профилактики и лечения эндометрита коров / Е. П. Агринская // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2011. – № 4. – С. 12-14.

8. Азизизов И. М. Экономическая эффективность терапии и профилактики препарата метрасил при послеродовых эндометритах у коров / И. М. Азизизов, Х. А. Ахмедрабаданов // В сб.: Современные технологии и достижения науки в АПК Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции. – 2018. – С. 371-374.

9. Акатов В. А. Гинекологическая диспансеризация – эффективный метод профилактики и ликвидации бесплодия коров и телок / В.А. Акатов, Ю. А. Скрипицын // Воспроизводство и профилактика бесплодия с/х животных : Сб. науч. тр. ВАСХНИЛ. – М. – 1976. – С. – 125-132.

10. Акимочкин А. И. Применение пробиотика "Биод-5м при лечении коров с послеродовыми эндометритами // Вет. патология. – 2003 .– № 1. – С. 174-176.

11. Акимочкин А. И. Технология производства сухой формы пробиотика БИОД-5 и его применение при послеродовом эндометрите у коров: Дис. канд. биол. наук / А. И. Акимочкин // Москва. – 2005. – 213 с.

12. Акназаров Б. К. Профилактика маститов и послеродовых заболеваний матки у коров / Б. К. Акназаров, М. М. Джангазиев, О. С. Ибрагимов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 38-41.

13. Акуленко Н. С. Динамика численности и структура поголовья скота в курской области / Н. С. Акуленко, И. В. Глебова // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 29-1. – С. 11-13.

14. Акулинич О. Л. Эффективность препарата «Утерофур ПС» при лечении и профилактике акушерской патологии у коров / О. Л. Акулинич // Проблемы и пути развития высокотехнологичного животноводства : Мат.

Международ. науч.-практ. конф., посвящ. 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ РАСХН. – 2015г. – Воронеж. – С. 26-31.

15. Акулинич О. Л. Профилактика нарушений обмена веществ и акушерской патологии у коров в условиях молочно-товарных комплексов республики Беларусь / О. Л. Акулинич, Д. С. Ятусевич, В. Г. Голынец // Проблемы и пути развития высокотехнологичного животноводства : Мат. Международ. науч.-практ. конф., посвящ. 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ РАСХН. – 2015 г. – Воронеж. – С. 22-26.

16. Андреева А. В. Эффективность пробиотика «Лактобифид» при терапии коров, больных послеродовым эндометритом коров / А. В. Андреева, Р. Т. Маннапова // Мат. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию А. П. Студенцова. – Казань. – 2003. – Часть 1. – С.47-50.

17. Андриевский В. Я. Неплидность корив та заходи боротьби знею. – Киев: Укрсельгоспод. – 1962 – С. 21-47.

18. Антипов В. А., Турченко А. Н., Громыко Е. В., Назаров М. В. Фармакотерапия эндометритов у коров // Министерство сельского хозяйства РФ ФГОУ ВПО «Кубанский государственный аграрный университет». – Краснодар. – 2011. – 226 с.

19. Асоев П. Эффективность препарат «Витагин-1» при лечении эндометрита коров в условиях высокогорья Памира / П. Асоев // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж, 2009. – С. 53-55.

20. Багманов М. А. Акушерско-гинекологическая патология коров (диагностика, комплексная терапия и профилактика) : Монография. – Ульяновск. – 2005. – 207 с.

21. Багманов М. А. Микрофлора матки коров после патологических родов / М. А. Багманов, Р. Н. Сафиуллов // Российский ветеринарный журнал. – 2007 – Спец. вып. – С. 12.

22. Багманов М. А. Эффективность препарата «ЭПЛ» при остром послеродовом эндометрите коров / М. А. Багманов // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Мат. Междунар. науч.-практ. конф, посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж : издательство «Истоки». – 2012. – С. 72-77.

23. Багманов М. А. Хореофаг – препарат для лечения послеродовых эндометритов у коров / М. А. Багманов, И. Н. Хайруллин // Состояние и перспективы развития научных исследований по профилактике и лечению болезней сельскохозяйственных животных и птиц. – Сб. науч. тр. – Краснодар, 1996. – С. 215.

24. Баймишев М. Х. Морфофункциональный статус коров при послеродовой патологии / М. Х. Баймишев, О. Н. Пристяжнюк // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012. – С. 83-88.

25. Баландин Ю. С. Воспроизводство стада на молочных комплексах / Ю. С. Баландин, Н. С. Сачков, С. И. Грядов // – М.– 1982.– С.16.

26. Балтухаева Т. А. Акушерско-гинекологические патологии причины бесплодия коров в Иркутской области / Т. А. Балтухаева, О. В. Распутина, И. В. Мельцов и др. // Вестник АПК Ставрополя .– № 3 (19). – 2015. – С.65-68.

27. Бармин С. В. Патоморфология эндометритов коров костромской породы и их лечение тканевым препаратом : дис. ... канд. вет. наук / С. В. Бармин. – Кострома, 2004. – 178 с.

28. Батманов М. А. Актуальные проблемы достижения в области репродукции и биотехнологии размножения животных // Сб. научных трудов. Ставрополь. – Ставропольская ГСХА. – 1998. – 326 с.
29. Батраков А. Я. Разработка и совершенствование профилактических и лечебных мероприятий при воспроизводстве крупного рогатого скота с высокой молочной продуктивностью : автореф. дис. ... д-ра вет. наук. / А. Я. Батраков; Воронеж, 1991.- 27 с.
30. Безбородин В. В. Полимикробный фактор в этиопатогенезе эндометритов у коров/ В. В. Безбородин // Диагностика и профилактика инфекционных болезней сельскохозяйственных животных. – Сб. науч. тр. – Душанбе, 1983. – С. 67.
31. Белобороденко М. А. О воспроизводстве крупного рогатого скота в условиях гиподинамии / М. А. Белобороденко // Аграрный вестник Урала. – 2011. – № 8 (87). – С. 31–32.
32. Беляева Н. Ю. Изменения морфобиохимического состава крови при лечении острого послеродового эндометрита у коров / Н. Ю. Беляева, Ю. А. Чекунова, Ю. И. Смолянинов // Инновации и продовольственная безопасность. – 2019. – № 2 (24). – С. 46-52.
33. Бенедиктов И. И. К вопросу применения биоспорина в акушерстве / И. И. Бенедиктов, Д. А. Сысоев // Сб. материалов науч.-практ. конф. «Перспективы использования эубиотика «Биоспорин» в практике здравоохранения и военно-медицинской службы». – Екатеринбург, 1997. – С. 15.
34. Берлев И. В. Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии невынашивания беременности у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища / И. В. Берлев, Е. Ф. Кира // Журн. акушерства и женских болезней. – 2002. – №2. – С.33-37.

35. Бертонис А. А. К вопросу нормализации послеродового периода и сокращения количества дней бесплодия у коров // Автореферат дис. канд. вет. наук, 1967. -24 с.
36. Бесхлебнов А. В. Яловость крупного рогатого скота и борьба с ней / А. В. Бесхлебнов // М.: Сельхозиздат, 1952.
37. Бирюков М. В. Этиология послеродовых болезней у свиноматок и профилактика их пробиотиками : дис. ... канд. вет. наук / М.В. Бирюков. – Воронеж, 2004.- 142с.
38. Бледных Л. В. Применение антисептической губки для профилактики послеродового эндометрита у коров : автореф. дис... канд. вет. наук / Л. В. Бледных, Казань. – 2011. – 26 с.
39. Борисов И. А. Влияние комплексной профилактики послеродовой патологии на естественную резистентность у коров / И. А. Борисов, С. П. Еремин // Проблемы и пути развития высокотехнологичного животноводства : Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ РАСХН. – 2015г. – Воронеж. – С. 101-104.
40. Ботяновский А. Г., Ивашкевич О. П., Лавор А. Н., Лиленко А. В., Астапова С. А. Эффективность неспецифической стимуляции половой функции у коров в экстремальных условиях / Актуальные проблемы патологии сельскохозяйственных животных: Мат. междунар. науч.- практич. конф. – Минск: Хата, 2000. – С. 312 – 315.
41. Брехов Т. П. Значение мониторинга антибактериальной активности лекарственных препаратов при терапии больных эндометритом коров / Т. П. Брехов, В. В. Филин, Л. И. Ефанова // Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации : Мат. 3 съезда фармакологов и токсикологов России. – Санкт-Петербург. – 2011. –76 с.
42. Бригадиров Ю. Н. Коцарев В. Н., Шапошников И. Т., Манжурина О. А., Лобанов А. Э., Лихачева И. Л. Эффективность пробиотического

препарата Гипролам для коррекции микробного пейзажа половых путей свиноматок / Ветеринария. – 2017. – № 4. – С. 43-46.

43. Бритвина И. В. Анализ состояния репродуктивных органов коров в хозяйствах Вологодской области / И. В. Бритвина, А. А. Морозова // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2015. – № 4 (36). – С. 35-36.

44. Буданцев А. И. Прогнозирование и фармакопрофилактика болезней родового и послеродового периода у коров / А. И. Буданцев // Мат. Всеросс. науч. и учеб.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных. – Воронеж. – 1994. – С. 34-35.

45. Будтуева Р. Т. Применение препарата ихглуковит для профилактики и лечения послеродовых эндометритов и субинволюции матки у коров / Р. Т. Будтуева // В сб.: Вестник научных трудов молодых учёных, аспирантов и магистрантов ФГБОУ ВО "Горский государственный аграрный университет". – Владикавказ, 2017. – С. 59-61.

46. Булгакова Г. В. Роль кальциево-фосфорного соотношения у высокопродуктивных коров / Г. В. Булгакова // <https://agrovitex.ru/articles/rol-kalcievo-fosfornogo-sootnosheniya-u-vysokoproduktivnyh-korov>

47. Вараганов А. И. Профилактика бесплодия и яловости крупного рогатого скота / учебное пособие для ветеринарных специалистов, зоотехников, руководителей хозяйств, техников по искусственному осеменению животных, студентов высших и средних учебных заведений по специальности «ветеринария» и «Зоотехния» // А. И. Вараганов. – Киров. – 2000. – 175 с.

48. Варганов А. И. Биосан СВ при эндометритах у коров / А. И. Варганов, А. В. Филатов // Инф. листок № 170. – 95. – Кировский ЦНТИ. – 1995.



49. Варганов А. И. Влияние биологического препарата «Биосан» при скрытых эндометритах у коров / А. И. Варганов, К. А. Опекунов // Сборник научных трудов НИИСХСВ. – г. Кировск. – 1981 г.
50. Варганов А. И. Лечение при эндометрите / А. И. Варганов, К. А. Опекунов // Ветеринария. – 1981. – № 5. – С.45–46.
51. Варганов А. И. Лечение при эндометрите / А. И. Варганов, К. А. Опекунов // Ветеринария. – 1981. – № 5. – С.45–46.
52. Варганов А. И. Лечение эндометрита коров вагинальной палочкой / А. И. Варганов, К. А. Опекунов // Докл. ВАСХНИЛ. – 1983. – № 8. – С.38–39.
53. Варганов А. И. Новый лечебно-профилактический препарат биосан СВ / А. И. Варганов // Материалы Всеросс. научной и учебно-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных: Тез. докл. – Воронеж. – 1994. – С. 36–37.
54. Варганов А. И. Опыт применения Биосана при лечении эндометритов у коров / А. И. Варганов, А. С. Видякин // Кировский УНТИ. – 1987.
55. Варганов А. И. Профилактика симптоматического и искусственно приобретённого бесплодия у коров и тёлочек : дис. ... д.-ра вет. наук / А. И. Варганов. – Кировский СХИ. – Киров, 1987. – 436 с.
56. 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.
57. Василькова Ю. В. Применение сапропелей для диагностики, лечения и профилактики эндометритов у коров: дис. ... канд. вет. наук / Ю. В. Василькова. – Смоленск, 2003 – 145 с.
58. Вачевский С. С. Экономическая эффективность и продуктивность животных при использовании новых средств патогенетической терапии /

С. С. Вачевский, Г. В. Осипчук, Р. А. Караман // Сб. науч. тр. Северо-Кавказского научно-исследовательского института животноводства. – 2017. – Т. 6. – № 2. – С. 78-83.

59. Вельбивец Н. В. Послеродовой метрит коров (распространение, этиология, патогенез и лечение) / Н. В. Вельбивец, И. Н. Плахотнюк / Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных : Мат. междунар. науч.- практ. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения и 50-летию научно-практической деятельности доктора ветеринарных наук, профессора Г. Ф. Медведева. – Горки: БГСХА. – 2013. – С. 194-199.

60. Венцковский Б. М. Применение пробиотиков в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии : метод. рекомендации. / Б. М. Венцковский, В. А. Товстановская // Краснодар -2002

61. Венцковский Б. М., Применение пробиотиков в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии : метод. рекомендации / Б.М. Венцковский, В. А. Товстановская // Краснодар. – 2009 г.

62. Винников В. В. Лечение коров при остром гнойно-катаральном эндометрите./ В. В. Винников // Ветеринария,1999. – №12. – с- 33-35.

63. Войтенко Л. Г. Биологический метод в лечении и профилактике при послеродовом эндометрите коров : дис. ... канд. вет. наук / Л. Г. Войтенко // п. Персиановский, 2000. – 125 с.

64. Войтенко Л. Г. Система комплексной фармакотерапии острого послеродового эндометрита у коров : автореф. дис... д-ра. вет. наук / Л. Г. Войтенко // Краснодар. – 2012.

65. Войтенко Л. Г., Нижельская Е. И. Лечение коров при послеродовом эндометрите // Научный вестник Дон ГАУ. – 2011. – С. 41–45.

66. Волкова Д. В Морфологические показатели эндометрия коров после комплексного лечения эндометрита / Д. В. Волкова, В. И. Михалев //

Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 110–112.

67. Волосков П. А. Алиментарно-трофические нарушения половых функций у животных / П. А. Волосков // Ветеринария. – 1960. – №4. – С.81.

68. Воробьев А. В. Иммуностимуляция для профилактики послеродовых болезней коров / А. В. Воробьев // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики : Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. – Краснодар. – 2016. – С. 420-423.

69. Воробьев А. В. Способ профилактики послеродовых заболеваний у коров / А. В. Воробьев, Ю. В. Лимова, Р. С. Гришин, О. Н. Седова // Труды Куб ГАУ, – Серия: Ветеринарные науки. – № 1 (ч.2.). – 2009. – с.153-152.

70. Воробьева А.В., Лимонова Ю.В., Гришин Р.С., Седова О.Н. – Способ профилактики послеродовых заболеваний у коров / Труды Куб. ГАУ. – серия: Ветеринарные науки. – №1. – (ч.2). – 2009 г.

71. Воскобойников В. М. Лефуран при лечении и профилактике эндометритов у коров / В. М. Воскобойников, А. И. Ванелик // тезисы докл. Всесоюз. науч.-практ. конф. – Рига – 1982 – С.236–238.

72. Высокогорский В. Е. Пероксидация липидов и окислительная модификация белков молока и крови коров, больных послеродовым эндометритом / В. Е. Высокогорский, Т. Д. Воронова, Н. А. Погорелова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 3-1. – С. 81-85.

73. Гавриленко Н. И. Распространение симптоматической формы бесплодия коров в хозяйствах Дальнего Востока / Н. И. Гавриленко, Л. Ионова // Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения»: материалы международной научно - производственной конференции : Белгород, 2012 г. – Ч. 1 – Ветеринария. – Белгородская государственная сельскохозяйственная академия им.

В. Я. Горина. – п. Майский: Изд-во БелГСХА им. В. Я. Горина, 2012. – Ч. 1. – с. 41.

74. Гаврилов Б. В. Усовершенствование методов лечения при эндометритах у коров : Автореф. дис. канд. вет. наук / Б. В. Гаврилов Краснодар, 2005. – 21 с.

75. Гавриченко Н. И. Эндокринный статус и метаболический профиль крови у коров с различным уровнем плодовитости : Монография / Н. И. Гавриченко // Горки: Белорусская государственная сельскохозяйственная академия, 2007. – 204 с.

76. Гавриш В. Г. Клинико-лабораторная диагностика и рациональные методы терапии субклинического эндометрита у коров : Автореф. дис. ... д-ра. вет. наук / В. Г. Гавриш. – Воронеж – 1997.

77. Гавриш В. Г. Субклинический эндометрит у коров : Лекция для студентов специальности 3108 – «Ветеринария». – Саратов. – 1988. – С. 28–29.

78. Гавриш В. Г. Коррекция эндокринного статуса у коров при послеродовой патологии / В. Г. Гавриш, А. В. Егунова // Аграрный научный журнал. – 2009. – № 8. – С. 5-8.

79. Глазунов Е. А. Микробиологический мониторинг при послеродовых эндометритах у коров, профилактика при помощи бактериофагов / Е. А. Глазунов, Н. В. Пименов // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2017. – № 7. – С. 13-18.

80. Головань В. Т. К вопросу воспроизводства стада крупного рогатого скота / В. Т. Головань, А. Г. Лещук, А. В. Кучерявенко // Сб. науч. тр. Северо-Кавказского научно-исследовательского института животноводства : <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-vosproizvodstva-stada-krupnogo-rogatogo-skota>

81. Головань И. А. Симптоматическое бесплодие высокопродуктивных коров, обусловленное скрытым эндометритом :

автореф. дис. ... канд. вет. наук: 06.02.06 / И. А. Головань. – Саратов, 2017. – 22 с.

82. Гончаров В. П. Профилактика и лечение гинекологических заболеваний у коров / В. П. Гончаров, В. А. Карпов // Москва: Агропромиздат. – 1981.– С.104–111.

83. Горев Э. Л. Восстановление репродуктивной функции и аспекты ее регуляции у коров после родов / Э. Л. Горев – Душанбе, 1981. – С. 160 – 295.

84. Горлов И. Ф., Варакин А. Т., Николаев Д. В., Горбатых Е.С. Продуктивные качества коров черно-пестрой породы в зависимости от возраста первого отела и живой массы / Вестник АПК. – 2004. – № 3. – С. 26-27.

85. Горлов И. Ф., Шахбазова О.П., Раджабов Р.Г., Иванова Н.В., Мосолова Д.А. Эффективность производства говядины в Ростовской области / Животноводство и кормопроизводство. – 2018. – Т. 101. – № 1. – С. 231-238.

86. Горлов И. Ф. Масло тыквенное ветеринарное и его влияние на воспроизводительную функцию коров / И. Ф. Горлов, В. В. Безбородин, Г. В. Каренгина // Технология производства и переработки продукции животноводства : сб. науч. тр. / ВНИТИ ММС и ППЖ. – Волгоград, 1996. – С. 103 – 104.

87. Горпинченко Е. А. Профилактическая эффективность препарата Микробиостим при осложненном отеле и послеродовом периоде у коров / Е. А. Горпинченко, И. С. Коба, А. Н. Турченко // Научный журнал КубГАУ. – 2008. – №40(6). – С. 1 – 7.

88. Горчаков В. В. К причинам низких показателей воспроизводства крупного рогатого скота и сохранности молодняка / В. В. Горчаков, З. Я. Косорлукова, Р. Е. Ким // Ветеринарная патология. – 2003. – № 2. – С. 51-52.

89. ГОСТ 28085 «Препараты биологические. Метод биологического контроля стерильности» М.: Стандартиформ, 2014  
<http://docs.cntd.ru/document/1200104835>
90. ГОСТ Р 55291-2012 «Средства лекарственные пробиотические для ветеринарного применения. Методы микробиологического анализа».
91. ГОСТ Р ИСО 10993.10-99. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследование раздражающего и сенсibiliзирующего действия :  
<http://docs.cntd.ru/document/1200025737>. – 23.04.2018
92. Грига О. Э. Комплексная фармако-коррекция гнойно-катарального эндометрита у коров: Автореф. дис...канд. вет. наук / О. Э. Грига. – Краснодар. – 2006 – 24 с.
93. Грига О. Э. Причины, способствующие возникновению гнойно-катарального эндометрита у коров / О. Э. Грига, С. Е. Боженков, Э. Н. Грига // Сб. науч. трудов Всеросс. научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. – 6 (1). – 2013. – С.174-178.
94. Грига Э.Н. Послеродовая патология коров (этиология, диагностика, терапия и профилактика): Автореф. дис... д-ра. вет. наук / Э.Н. Грига // Ставрополь. – 2003. –с. 37.
95. Грига Э. Н. Причины, пути и методы ликвидации бесплодия коров в ставропольском крае / Э. Н. Грига // Вестник ветеринарии. – 2000. – №16 (2). – С.57–59.
96. Грига Э. Э. Гематологические показатели крови у коров в различные периоды воспроизводительной функции и при родовом эндометрите / Э. Э. Грига, Э. Н. Грига, О. Э. Грига // Вестн. Ветеринарии. – 2007. – №42. – С. 66-69.
97. Григорьева Т.Е. Лечение и профилактика эндометритов у коров. – 1988. – 63 с.

98. Григорьева Т. Е. Результаты применения электропунктуры для профилактики болезней матки у коров после родов / Т. Е. Григорьева, С. Г. Кондручина, Л. А. Трифонова // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012 – С. 162–166.

99. Громько Е. В. Усовершенствование этиотропной терапии при послеродовом эндометрите у коров / Е. В. Громько, М. В. Назаров, В. В. Сиренко, С. В. Тихонов // Мат. II международной науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию со дня образования Кубанского государственного аграрного университета «Опыт международного сотрудничества в области экологии, лесного хозяйства, ветеринарной медицины и охотоведения». – Краснодар. – 2011. – С. 157–159.

100. Громько Е.В. Этиопатогенетическая терапия эндометритов у коров : автореф. дис. ... канд. вет. наук / Е.В. Громько; Саратов. – 2010.

101. Грязнева Т. Н. Технология производства пробиотика "Биод-5" и его лечебно-профилактическая эффективность для разных видов животных : автореф. докт. биол. наук. – Москва, 2005. – 44 с.

102. Губанов Д. В. Изыскание бактериального препарата (пробиотика) для профилактики и лечения эндометритов у коров: Дис. ... канд. вет. наук / Д. В. Губанов; – Вологда. – 2001. – 164 с.

103. Дашукаева К. Г. Медикаментозное лечение коров, больных эндометритом / К. Г. Дакушаева, Н. А. Каширина // Ветеринария. – 2000. – № 12. – с-36-37.

104. 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.

105. Джакупов И. Т. Послеродовые болезни и их диагностика у импортных коров в условиях Северного Казахстана / И. Т. Джакупов, Г. Т. Есжанова, А. Т. Кузурбаева // Ветеринария. – 7 -2015. – Москва. – С. 47-50.

106. Джакупов И. Т. Применение гипохлорита натрия при лечении эндометритов у коров / И. Т. Джакупов // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных : Мат. междунар. науч.-произв. конф. – Воронеж. – 2006. – С. 874-878.

107. Джамалутдинов Ш. А. Видовой состав и чувствительность микроорганизмов из смывов шейки матки при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите у коров / Ш. А. Джамалутдинов, М. Г. Халипаев // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ. – Краснодар. – 2006. – с. 338-340.

108. Дмитриева А. В. Сравнительная эффективность лечения острых послеродовых эндометритов у коров на МТФ ООО «Приисетье» Исетского района Тюменской области / А. В. Дмитриева, А. А. Жерносенко [и др.] // Россия молодая: материалы IV всерос. молодеж. науч. конф. с междунар. участием – Кн. 2. – Омск, ОмГТУ, 2011. – С. 183 – 185.

109. Должанов П. Б. К вопросу об этиопатогенезе эндометритов / П. Б. Должанов // Международный вестник ветеринарии Санкт-Петербург, 31, 2004. – с 41-43.

110. Дранник Г. Н. Лиофилизат «Солкотриховак» в лечении генитальных инфекций у женщин / Г. Н. Дранник // Женское здоровье. – № 3. – 2001.

111. Дробышева Ф. У. Лечение острого послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров / Ф. У. Дробышева, А. С. Антонова,



В. В. Палунина // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных : Мат. междунар. науч.-произв. конф. – Воронеж. – 2006. – С. 882-884.

112. Дробышева Ф. У. Применение биопрепарата ПДЭ при острых послеродовых эндометритах у коров / Ф. У. Дробышева, А. С. Антонова, В. В. Палунина // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных : Мат. междунар. науч.-произв. конф. – Воронеж. – 2006. – С. 886-888.

113. Дубовикова М. С. Разработка схем лечения хронического эндометрита у коров с применением препарата "флориназол" / М.С. Дубовикова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2017. – № 1 (147). – С. 111-115.

114. Дубовикова М. С. Фармакотерапия хронического неспецифического эндометрита у коров : дисс. канд. вет. наук / М.С. Дубовикова. – Краснодар, 2018. – 125 с.

115. 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.

116. 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.

117. Еланкова Н. Н. Новые подходы к диагностике и лечению воспалительных заболеваний органов малого таза : Дис. канд. мед. наук / Н. Н. Еланкова. – Иваново. – 2011. – 130 с.

118. Епанчинцева О. С. Распространение и сезонная динамика акушерско-гинекологических болезней у коров в хозяйствах омской области /

О. С. Епанчинцева, Б. В. Гуринов, А. А. Колупаев // Омский научный вестник. – 2013. – № 1 (118). – С. 208-213.

119. Епанчицева О. С. Симптоматическое бесплодие у коров в послеродовом периоде: диагностика, лечение, профилактика : Дис. ... д.-ра. вет. наук / О. С. Епанчинцева. – Омск. – 2011. – 367 с.

120. Епанчинцева О. С. Распространение и сезонная динамика акушерско-гинекологических болезней у коров в хозяйствах омской области / О. С. Епанчинцева, Б. В. Гуринов, А. А. Колупаев // Омский научный вестник. – Омск. – 1 (118). – 2013. – С. 208-213.

121. Епанчинцева О. С. Способ комплексной терапии коров с острым послеродовым эндометритом / О. С. Епанчинцева, Е. И. Грибкова // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 149–153.

122. Еремеева А. Г. Способы нетрадиционной терапии при лечении коров с субклиническим эндометритом : Дис. ... канд. вет. наук / А. Г. Еремеева. – Омск. – 2007. – 140с.

123. Ерин Е. А. Распространение острого послеродового эндометрита у коров и связь с молочной продуктивностью / Е. А. Ерин, В. И. Зимников // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012. – С. 199–201.

124. Ермоленко Е. И. Молочнокислые бактерии: индивидуальные особенности действия на патогенные микроорганизмы, микроорганизм и его микробионту : Дисс. ... док. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 205 с.

125. Ефанова Л. И., Климов Н. Т., Давыдова В. В., Рубцова Ю. А., Крутских Ю. Ю. и др. Микрофлора молока и половых путей коров, больных

маститом и эндометритом / Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 168–172.

126. 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.

127. Жажгалиев Р.Г. Применение препаратов фирмы «Мосагроген» для терапии и профилактики эндометрита у коров / Р.Г. Жажгалиев, Е.П. Агринская, В.С. Авдеенко // Вестник Саратовского гос. аграр. ун-та им. Н.И. Вавилова. – 2011. – № 8. – С. 9 – 11.

128. Жерносенко А. А. Сравнительная характеристика применения электрофизических методов профилактики осложнений послеродового периода у коров / А. А. Жерносенко, А. Г. Еремеева // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 173–176.

129. Жерносенко А. А. Эффективность применения хлорафиллипта в комплексе с новокаиновыми блокадами в терапии острых послеродовых и гнойно-катаральных эндометритов у коров в условиях хозяйства / А. А. Жерносенко // Мат. Сибирского международного ветеринарного конгресса. – Новосибирск. – 2005. – С. 83-85.

130. Живаева А. Б. Термофильные лактобактерии и их антибиотическая активность : Автореф. дис. канд. вет. наук / А. Б. Живаева. – Ташкент. – 1972. – 20 с.

131. Забирова Т. М. Биологические свойства лактобацилл биотопов человека в норме и при дисбиозах : Дис. канд. мед. наук / Т. М. Забирова; Оренбург. – 2002. – 148 с.

132. Заянчковский И. Ф. Экономический ущерб от бесплодия коров / И.Ф. Заянчковский // Зоотехния. – 1991. – №1. – С.56–59.
133. Зверева Г. В. Гинекологические болезни коров / Г. В. Зверева, С. П. Хомин. – Киев. – 1976. – 37–46 с.
134. Зенкина Д. П. Применение новокаиновых блокад при лечении острых послеродовых эндометритов у коров / Д. П. Зенкина // Центральный научный вестник. – 2018. – Т. 3. – № 2 (43). – С. 66-67.
135. Зенков Н. К. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К.Зенков, В. З.Ланкин, Е. Б.Меньшикова. – М.: МАИК, 2001. – 343 с.
136. Золотарева О. В. Коррекция дисбиоза влагалища беременных споровым пробиотиком – биоспорином : Дис. канд. мед. наук / О. В. Золотарева. – Москва. – 2004. – 106 с.
137. Зубарев В. Н. Современный подход к лечению коров при эндометрите / В. Н. Зубарев, И. Ю. Панков, А. В. Егунова // Ветеринария. – 7/2013. – Москва. – С. 36-38.
138. Зюбин И. Н. Метриты крупного рогатого скота / И. Н. Зюбин, П. Н. Смирнов, В. А. Напримеров [и др.]. – Новосибирск, 2007. – 232 с.
139. Зюбин И. Н. Патогенетические аспекты, терапия и профилактика метритов у коров и телок / И. Н. Зюбин, П. Н. Смирнов // Новосибирск, 2001. – 217 с.
140. Иванова Е. А. Епанчинцева О. С., Жерносенко А. А., Лещёва Н.А., Плешакова В. И., Петров К. И. Микробный пейзаж матки у коров голштино-фризской породы при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите / Омский научный вестник. – 2015. - № 144. – С. 211-214.
141. Зюбин И. Н. Терапия послеродовых метрита и мастита у коров / И. Н. Зюбин, М. Ф. Зюбина // Тез. докл. Всесоюзной. науч. конф. – Воронеж. – 1988. – С.37–38.

142. Зюбин И. Н. Этиологическая роль условно патогенной микрофлоры в возникновении метритов у коров : Дисс. ... в форме научного доклада уч. ст. д.-ра вет. наук / И. Н. Зюбин. – Чита. – 1998.

143. Иванов А. В. Новое в лечении эндометритов/ А. В. Иванов, А. И. Сергейчев, В. А. Садзаглишвили, М. Я. Трemasов // Ветеринарный врач. – №3. – 2003. – С. 6-9.

144. Иванова Е. А., Епанчинцева О. С., Жерносенко А. А., Лещёва Н. А., Плешакова В.И., Петров К.И. Микробный пейзаж матки у коров голштино-фризской породы при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите / Омский научный вестник. – 2015. - № 144. – С. 211-214.

145. Ильинский Е. В. Физиология размножения и предупреждения бесплодия крупного рогатого скота / Е. В. Ильинский.– Краснодар: кн. изд-во. – 1972.– 224 с.

146. Ильинский Е. В. Профилактика бесплодия коров в условиях интенсификации молочного скотоводства / Е.В. Ильинский. – Краснодар: кн. изд-во. – 1983.– 56-78. – 114 с.

147. Ильинский Е. В. Руководство по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных : Учебное пособие / Е. В. Ильинский, А. Н. Трошин, В. Н. Шевкопляс // Краснодар. – 2004. – С.435–440.

148. Исхаков Р. Во что обходится яловость / Р. Исхаков // Молочное и мясное скотоводство. – 1967. – № 3. – С.33–34.

149. Ищенко О. Ю. Физиологические особенности иммунного статуса и микрофлоры влагалища и кишечника в норме и при урогенитальной инфекции : Дис. ... канд. биол. наук / О. Ю. Ищенко. – Москва. – 2005.– 121 с.

150. Казачкова О. И. Эффективность лечения послеродовых осложнений у коров по точкам акупунктуры / О. И. Казачкова // Актуальные

проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных : Мат. междунар. науч.-произв. конф. – Воронеж. – 2006. – С. 896-897.

151. Казеев Г. В. Информационная терапия эндометритов по точкам акупунктуры и ее теоретическое обоснование / Г. В. Казеев, Д. Д. Смирнов, А. В. Казеев // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных : Мат. междунар. науч.-произв. конф. – Воронеж. – 2006.– С. 898-901.

152. Калошин И. И. Эффективность сухого и жидкого препаратов "Биосан" при лечении эндометритов у коров / И. И. Калошин, Н. Н. Рущик, В. С. Горячев // Инф. листок № 110-95.– Калужский МТЦНТИП. – 1995.

153. Кафарская Л. И., Ефимов Б. А. и др. Микроэкология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции: [lages-lab.ru/article\\_16.htm](http://lages-lab.ru/article_16.htm)

154. Квасников Е. И., Молочнокислые бактерии и пути их использования / Е. И. Квасников, О. А. Нестеренко // М.: Наука. – 1975.– 384 с.

155. Кемешов Ж. О. Видовой состав микрофлоры маточного содержимого в послеродовой период / Ж. О. Кемешов // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012. – С. 233-236.

156. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира // СПб: Нева-Люкс.– 2001.–363 с.

157. Климов Н. Н. Зависимость продуктивного долголетия и молочной продуктивности коров белорусской черно-пестрой породы от возраста первого отела / Н. Н. Климов, С. И. Коршун, Т. М. Комендант. // Сб. науч. тр. СКНИИЖ. – 2013. – Ч.2. – С. 13-17.

158. Ключников А. Г. Йодсодержащие вещества при метрит-мастит-агалактии у свиноматок / А. Г. Ключников, А. В. Егунова // Ветеринария. – 2008. – № 1. – С. 31-32.

159. Коба И. С. Комплексная фармакотерапия острого послеродового эндометрита бактериально-микозной этиологии у коров : дисс. ... д.-ра вет. наук / И. С. Коба. – Краснодар, 2009. – 290 с.

160. Коба И. С. Острый послеродовой эндометрит / И. С. Коба // Ветеринария сельскохозяйственных животных, 2006. – С. 50-55.

161. 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. – 2 (136). – 2016. – С. 103-106.

162. Коба И. С. Совершенствование фармакотерапии острого послеродового эндометрита у коров : Автореф. дис... канд. вет. наук / И. С. Коба. – Краснодар, 2003. – 11 с.

163. Коба И. С. Усовершенствование терапии острого послеродового эндометрита у коров : Дис. ... канд. вет. наук / И. С. Коба. – Краснодар, 2003. – 198 с.

164. Коба И.С. Клиническая картина и гистологические изменения при хроническом эндометрите у коров / И.С. Коба, М.С. Дубовикова, **Е.Н. Новикова** // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2019. – Т. 239. – № 3. – С. 141-144.

165. Коба И.С. Новый этиотропный препарат для лечения послеродовых эндометритов у коров / И. Коба, Н. Басова, **Е. Новикова**, М. Староселов, В. Пачина // Комбикорма. – 2018. – № 9. – С. 104-106.

166. Коба И.С. Метод профилактики акушерско-гинекологической патологии у коров / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба, А.Н. Шевченко, М.Б. Решетка // Ветеринария и кормление. – 2018. – № 6. – С. 25-26.

167. Коба И.С. Применение пробиотика гипролама в профилактике эндометрита у коров : монография / Коба И. С., **Новикова Е.Н.** // Краснодар. – КубГАУ, 2017. – 116 с.

168. Коба И.С. Фармакотерапия острого и хронического неспецифического эндометрита у коров : монография / И. С. Коба, **Е.Н. Новикова**, М.С. Дубовикова // Краснодар. – КубГАУ, 2019. – 110 с.

169. Коба И. С. Сравнение схем профилактики эндометритов у коров с применением антибиотиков и пробиотиков / И.С. Коба, **Е.Н. Новикова** // Ветеринарный фармакологический вестник . – 2019. – № 1 (6). – С. 19-24.

170. Коба И. С. Доклинические исследования комплексного препарата, предназначенного для лечения эндометрита у коров / И.С. Коба, **Е. Н. Новикова**, О.О. Аль-равашдех // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 156-161.

171. Коба И. С. Биопрофилактика эндометритов у коров / И.С. Коба, М.Б. Решетка, **Е.Н. Новикова** // Животноводство Юга России. – 2015. – № 5 (7). – С. 32-34.

172. Коба И. С. И профилактика эндометритов, и дополнительное молоко... / И. Коба, **Е. Новикова**, М. Решетка // Животноводство России. – 2014. – № 3. – С. 34-35.

173. Коба И. С. «Гипролам» - новый эффективный биопрепарат для профилактики послеродового эндометрита у коров / И.С. Коба, **Е.Н. Новикова** // Эффективное животноводство № 3. – 2013. – С. 9-10.

174. Коба И. С. Использование нового пробиотического препарата Гипролам для профилактики эндометритов у крупного рогатого и сравнение его с другими профилактическими препаратами / И.С. Коба, **Е.Н. Новикова** // Актуальные задачи ветеринарии, медицины и биотехнологии в



современных условиях и способы их решения: Материалы Региональной научно-практической межвузовской конференции / ГНУ Самарская НИВС РАСХН. – Самара, 2013 – С. 142 -148.

175. Коба И.С. Клинические испытания препарата «Гипролам» на коровах до и после отела/ И.С. Коба, **Е.Н. Новикова** // Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологического животноводства Материалы междунар. науч-практич. конференц. посвящ. 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии Воронеж 2015 С.220-223.

176. Коба И.С. Этиология и патогенез послеродового эндометрита у коров / И.С. Коба, М.Б. Решетка, М.С. Дубовикова // Вестник АПК Ставрополя. – 2015. – № 4 (20). – С. 95-98.

177. Коба И.С., Лифенцова М.Н., Бурменская Г.А., Мамсирова С.К., Сухенко Е.Н. Доклинические исследования фармакологических свойств нового препарата Уритосом предназначенного для лечения и профилактики болезней мочеполовой системы / Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2016. – № 124. – С. 852-861.

178. Кобыляцкая Г. Определение доклинических фармакологических свойств нового препарата, предназначенного для лечения хронического эндометрита у коров / Г. Кобыляцкая, М. Дубовикова // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2017. – № 5-6. – С. 62-66.

179. Кольман М. В. Влияние экстрактов голотурий на неспецифическую резистентность и профилактику послеродовых осложнений у экспериментальных животных : Дис. канд. биол. наук / М. В. Кольман. – Владивосток, 2004. – 134 с.

180. Конопельцев И. Г. Антимикробная активность озонированного физиологического раствора и его влияние на организм коров, больных острым эндометритом. / И. Г. Конопельцев, Н. В. Плетнев // Актуальные

проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных : Мат. междунар. науч.-произв. конф. – Воронеж. – 2006. – С. 916-920.

181. Конопельцев И. Г. Антисептическая губка – новый подход в профилактике эндометрита у коров. / И. Г. Конопельцев, Л. В. Бледных // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию проф. В.А. Акатова. – Воронеж, 2009. – С. 225-228.

182. Конопельцев И. Г. Озонотерапия и озонпрофилактика воспалительных заболеваний и функциональных расстройств матки у коров : Автореф. дисс. ...д-ра. вет. наук / И. Г. Конопельцев. – Воронеж, 2004 – 40 с.

183. Конопельцев И. Г. Сравнительная эффективность различных способов профилактики и терапии послеродового эндометрита и острой субинволюции матки у коров / И. Г. Конопельцев, С. В. Николаев, А. Л. Мухамадьярова // Проблемы и пути развития высокотехнологичного животноводства : Мат. Междунар. науч.-практ. конф, посвящ 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ РАСХН. – 2015 г. – Воронеж. – С. 227-233.

184. Конопельцев И. Г. Экспериментально-клиническое обоснование применения озонированного физраствора при воспалительных заболеваниях матки у коров / И. Г. Конопельцев // Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных : Мат. междунар. науч.- практ. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения и 50-летию научно-практической деятельности доктора ветеринарных наук, профессора Г. Ф. Медведева. – Горки: БГСХА. – 2013. – С. 130-135.

185. Копчекчи М. Е. Терапия коров с послеродовыми эндометритами – актуальная проблема акушерско-гинекологической патологии / М. Е. Копчекчи, А. В. Егунова // Ветеринарная медицина. Современные проблемы и перспективы развития: материалы междунар. науч.- практич. конф. – Саратов: ФГОУ ВПО Саратовский гос. аграр. ун-т, 2010. – С. 232 – 233.

186. Копытин В. К. Лечение бесплодия у коров / В. К. Копытин // Актуальные проблемы патологии с.- х. животных: мат. Междунар. науч.-практ. конф. 5-6 октября 2000. – Минск: Хата, 2000. – С. 486 – 488.

187. Копытин В. К. Применение сподфадазина при маститах у коров : автореф. дисс. ... канд. вет. наук / В. К. Копытин; – Оренбург. – 1969. – 20 с.

188. Косолович Л. Н. Коррекция метаболизма и совершенствование лечебно-профилактических мероприятий при послеродовых эндометритах коров : Дисс. ... канд. вет. наук / Л. Н. Косолович. – Казань, 2004. – 152 с.

189. Кремлев Е. П. Разработка лечения эндометритов коров с использованием бактериальных и фунгицидных препаратов / Е. П. Кремлев, Л. А. Банакова, Ю. Г. Тиаченко // Тезисы докл. Всесоюз. науч. конф.-Воронеж. – 1986. – С.30.

190. Кремнев О. В. Разработка и усовершенствование методов фармакопрофилактики и терапии послеродового эндометрита у коров с применением экологически безопасных препаратов : Дисс. канд. вет. наук / О. В. Кремнев. – Волгоград, 2001.– 152 с.

191. Кротов Л. Н. Фармакопрофилактика и фармакотерапия послеродовых заболеваний высокопродуктивных молочных коров в условиях современного животноводства // Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации: мат. III Съезда фармакологов и токсикологов России. – Санкт-Петербург. – 2011. – 262–264 с.

192. Кротов Л. Н. Распространенность послеродовых заболеваний у высокопродуктивных молочных коров / Л. Н. Кротов // Вестник Казанского государственного аграрного университета. – 4/2011. – С. 137-139

193. Кротов Л. Н. Комбинированное лечение катарально-гнойных эндометритов у коров / Л. Н. Кротов // Международный вестник ветеринарии. – 2011. – № 2. – С. 32-34.

194. Кротов Л. Н. Комплексная терапия коров при гнойно-катаральных эндометритах / Л. Н. Кротов // Ветеринария. – 2012. - № 2. – С. 44-45.

195. Крутяков Ю. А. Эффективность нового антибактериального препарата аргумистин при хроническом эндометрите у коров / Ю. А. Крутяков, П. Г. Симонов, Ю. А. Хаперский и др. // Ветеринария. – 10/2015. – Москва. – С. 42-45.

196. Крюков Н. И. Взаимообусловленная зависимость акушерско-гинекологической патологии у коров от состояния общего обмена веществ в послеродовом периоде / Н. И. Крюков, С. Н. Крюкова // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ. – Краснодар. – 2006. – с. 356-359.

197. Кудрявцев А. А. Гематология животных и рыб / А. А. Кудрявцев, Л. А. Кудрявцева, Т. Н. Привольнев // М. – 1969. – 320 с.

198. Кудряшова Ж. А. Теоретические и практические аспекты новых подходов профилактики и лечения послеродового эндометрита у коров в промышленном животноводстве: Дис. канд. вет. наук / Ж. А. Кудряшова. – Курск, 2011. – 124 с.

199. Кузин А. И. Пробиотик спорметрин для профилактики и лечения при эндометрите коров / А. И. Кузин, Г. В. Борисова, Д. В. Губанов // Ветеринария. – Москва. – 2002.– Вып. 11. – С. 28–29.

200. Кузьмич Р. Г. Влияние сократительной функции матки на послеродовой эндометрит у коров // Ветеринария. – 2000. – № 2. – С. 5.

201. Кузьмич Р. Г. Лечебно-профилактическая эффективность бифидофлорина и биофона при акушерских и гинекологических заболеваниях у коров на фоне ацидоза рубца / Р. Г. Кузьмич, Д. С. Ятусевич // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-

летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки», 2012. – С. 306–313.

202. Кузьмич Р. Г. Проблемы акушерской и гинекологической патологии у коров в хозяйствах республики Беларусь и некоторые вопросы ее этиологии / Р. Г. Кузьмич // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 239-243.

203. Кузьмич Р. Г. Эффективность препарата аквагем для активизации инволюционных процессов матки коров после родов / Р. Г. Кузьмич, Д. С. Ятусевич, В. В. Елисеев // Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных: Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения и 50-летию научно-практической деятельности доктора ветеринарных наук, профессора Г. Ф. Медведева. – Горки: БГСХА. – 2013. – С. 496-500.

204. Куликова Н. Недополученная продукция: методика расчета / Н. Куликова // Животноводство России. – 2014. – № 6. – С. 53-54.

205. Курыкин Е. Влияние эндометритов и маститов на санитарное качество молока / Е. Курыкин, Н. Гасанов // Зоогигиена и санитарное дело. – 1975. – С. 40-41.

206. Лаптев Г. Ю. Исследование вагинальной слизи высокопродуктивных коров в послеродовой период посредством ПЦР в реальном времени. / Г. Ю. Лаптев, Н. И. Новикова, Е. А. Ёылдырым и др. // Российский ветеринарный журнал. – 3/2014. – С. 10-12.

207. Лебедев П. Т. и др. Гигиена содержания и кормления коров // Молочное и мясное скотоводство. – 1981. – № 11. – с. 59.

208. Лемешевский П. В. Фармако-токсикологическая оценка препарата «тилометрин» для лечения коров, больных острым послеродовым

эндометритом / П. В. Лемешевский, В. А. Юркевич // Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации: материалы III Съезда фармакологов и токсикологов России. – Санкт-Петербург. – 2011. – 309–310 с.

209. Леонов К. В. Возможность коррекции репродуктивной функции у коров при различных состояниях естественной резистентности : автореф. дис... д-ра. вет. наук / К.В. Леонов. – Москва, 2006. – 41 с.

210. Лимаренко А. А. Усовершенствование этиотропной терапии при послеродовом эндометрите у коров : Дис. ... канд. ветеринар. наук / А. А. Лимаренко. – Ставрополь. – 1999. – 22 с.

211. Лободин К. А. Репродуктивное здоровье высокопродуктивных молочных коров красно-пестрой породы и биотехнологические методы его коррекции : автореф. дис. ... д-ра. вет. наук / К. А. Лободин. – Санкт-Петербург. – 2010 – 40 с.

212. Лозовая Е. Г. Иммунодефицит и дисбиоз влагалища в проявлении внутриутробной задержки развития и смерти эмбриона у коров / Е. Г. Лозовая // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2017. – № 1 (52). – С. 55-60.

213. Лыкова Е. А. Характеристика и алгоритм применения пробиотиков: медицинский научный и учебно-методический журнал *medik-21vek.ru*, 01.08.2005

214. Ляшенко С. Н. Клиническая фармакология и терапевтическая эффективность антибактериальных препаратов при послеродовых эндометритах у коров : автореф. дис... канд. вет. наук / С.Н. Ляшенко; Саратов. – 2010.

215. Малыгина Н. А. Профилактика и лечение гнойно-катарального эндометрита у коров / Н. А. Малыгина, А. В. Булаева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2017. – № 1 (147). – С. 116-120.

216. Манухин И. Б., Минкина Г. Н., Геворкян М. А. и др. Бактериальный вагиноз // М.: ГОУ ВУНМИ МЗ РФ. – 2000. – 28с.

217. Маркелов О.В. Лечебно-профилактическая эффективность гинекологических суппозиторий «метрасул» при послеродовом эндометрите коров : Автореф. дис... канд. вет. наук / О. В. Маркелов; Саратов. – 2003.

218. Марцинковская И. В. Эпизоотологические аспекты эндометритов крупного рогатого скота, оптимизация системы лечебно-профилактических мероприятий с использованием пробиотиков : Дис. ... канд. вет. наук / И.В. Марцинковская. – Санкт-Петербург, 2008. – 162 с.

219. Масьянов Ю. Н. Прогнозирование и диагностика заболевания коров эндометритом на основе определения иммунного статуса / Ю. Н. Масьянов, А. Г. Шахов // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012. – С. 323-327.

220. Махмуд А. Х. Минерально-витаминная профилактика и терапия акушерской патологии коров послеродового периода: автореф. дис. ... канд. вет. наук / А. Х. Махмуд. – Казань, 2005. - С. 19.

221. Махмудов К. Б. Эффективность антимикробных и гормональных препаратов при лечении острого послеродового эндометрита коров / К. Б. Махмудов, П. Асоев, Ш. Р. Мирзоахмедов и др.// Проблемы и пути развития высокотехнологичного животноводства: Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ РАСХН. – 2015 г. – Воронеж. – С. 289-291.

222. Медведев Г. Ф. Влияние заболеваний метритного комплекса на частоту синдрома «повторение половой охоты» у коров / Г. Ф. Медведев, Н. И. Гавриченко // Современные проблемы ветеринарного акушерства и

биотехнологии воспроизведения животных : мат. Междунар. науч.-практ. конф. Воронеж. – 2012. – С. 332–338.

223. Медведев Г. Ф. Терапевтические средства, способы лечения и профилактики заболеваний метритного комплекса и повышение репродуктивной способности коров / Г. Ф. Медведев, Н. И. Гавриченко, В. С. Бегунов и др. // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 03. 2014. – Санкт-Петербург. – С.111-116.

224. Мелихов С. В. Применение комплексных антибактериальных препаратов в птицеводстве и животноводстве / С. В. Мелихов, В. Н. Родионов // Ветеринария Кубани. – № 6. – 2012 г. – [http://vetkuban.com/num6\\_20122.html](http://vetkuban.com/num6_20122.html)

225. Мелконян К. И. Биохимическое обоснование применения антиоксидантов и пробиотиков в комплексной терапии больных метрозэндометритом : Дис. канд. мед. наук / К. И. Мелконян. – Краснодар, 2009. – 102 с.

226. Мерзляков Д. В. Методы и способы профилактики послеродовых осложнений у коров / Д. В. Мерзляков, Л. Ф. Хамитова // Инновационному развитию АПК и аграрному образованию – научное обеспечение: материалы всерос. науч.- практич. конф. – Т. 2 / ФГБОУ ВПО Ижевская гос. с.-х. акад. – Ижевск: ФГБОУ ВПО Ижевская ГСХА, 2012. – С. 42 – 44.

227. Методические рекомендации по адаптации импортного высокопродуктивного молочного скота в Российской Федерации. – М.: ФГНБУ «Росинформагротех», 2018. – 76 с.

228. Милованов В. К. Пути устранения потерь в процессе воспроизводства молочного скота / В. К. Милованов, И. И. Соколовская // В кн.: Теория и практика воспроизведения животных. – М.:1984. – С. 47-68.

229. Мирзахметов Ш. Р. эффективность различных методов лечения эндометрита коров в Таджикистане : автореф. дис. ... канд. вет. наук / Ш. Р. Мирзахметов. – Москва, 2006.– 22 с.



230. Михайлов Н. Н. Получение проб цервикальной слизи от коров / Н. Н. Михайлов, М. А. Лучко, З. С. Коннова // Ветеринария. – Москва, 1967. – Вып. 1. – С.80.

231. Михайлов Н. Н. Роль инфекционной патологии в бесплодии животных / Н. Н. Михайлов // Мат. Всерос. семинара-совещания ветспециалистов. – Ульяновск. – 1983.– С.34–36.

232. Михалев В.И., Нежданов А. Г., Шапошников И.Т. и др. Гнойно-воспалительные заболевания матки у коров и оптимизация методов их лечения / Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 03. 2014 – Санкт-Петербург. – С.116-120.

233. Михалев В. И. Микробный пейзаж матки при лечении острого послеродового эндометрита у коров / В. И. Михалев, Д. А. Ерин, Л. И. Ефанова // Актуальные проблемы современной ветеринарии : Мат. науч. конф. – Краснодар. – 2011.

234. Михалёв, В.И. Рациональные подходы для сохранения здоровья высокопродуктивных молочных коров / В.И. Михалёв, И.С. Толкачёв, Н.В. Филатов // Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции: матер. I Междунар. конф. по ветеринарно-санитарной экспертизе. – Воронеж, 26-27 ноября 2015 г. – ВГАУ, 2015. – С. 147-150.

235. Михалев В. И. Принципы рациональной фармакотерапии послеродовых заболеваний у коров / В. И. Михалев // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012. – С. 328-332.

236. Моцкялюнас Р. Ч. Этиология, лечение и профилактика эндометрита у коров, развивающегося после нормальных родов : автореф. дис. ... канд. вет. наук / Р. Ч. Моцкялюнас. – Воронеж, 1989. – 18 с.

237. 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.

238. Назаров М. В. Разработка и усовершенствование методов коррекции воспроизводительной функции коров при патологии течения родов и послеродового периода : автореф. дис. ... д-ра вет. наук / М. В. Назаров. – Ставрополь, 1997. – 50 с.

239. Назаров М. В., Коваль И. В., Сиренко В. В. и др. Комплексная терапия коров с острым послеродовым эндометритом // Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии и фармации : Мат. междунар. науч.-практ. конф.– Краснодар. – 2012. – С. 120-123.

240. Назаров М. В. Биотехнологические методы коррекции воспроизводительной функции коров при патологии родов и послеродового периода / М. В. Назаров, Н. И. Богатырев, А. И. Тузов // Тр. Кубанского гос. аграр. ун-та. – 1999. – вып. 375. – С. 23 – 28.

241. Напримеров В. А. Влияние трантимма на микрофлору матки коров при эндометритах : Дис. ... канд. вет. наук / В. А. Напримеров. – Новосибирск, 2004.– 140 с.

242. Нарижный А. Г. Эффективность применения препарата утеротон и витадаптин для повышения репродуктивных качеств у коров и снижения послеродовых осложнений / А. Г. Нарижный, А. Ч. Джамалдинов, И. С. Науменко // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики: мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию

Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. – Краснодар. – 2016. – С. 390-393.

243. Насибов Ф. Н. Воспроизводительная активность стада при различных условиях эксплуатации коров / Ф. Н. Насибов, А. Г. Хмылов, Е. А. Тяпугин // Ветеринарная патология. – Ветеринарный консультант. – Москва. – 3. – 2008. – С. 67-70.

244. Нежданов А. Г. Влияние миотропных препаратов на сократительную функцию матки больных эндометритом коров / А. Г. Нежданов, В. И. Михалев, В. В. Филин и др. // Ветеринария. – 1/2013. – Москва. – С. 33-35.

245. Нежданов А. Г. Патогенетическое значение окислительного стресса в проявлении патологии беременности и послеродовых метр-овариопатий у молочных коров / А. Г. Нежданов, В. А. Сафонов, И. Ю. Венцова, К. А. Лободин // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2016. – № 4 (51). – С. 61-68.

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

247. Нежданов А. Г. Физиологические основы профилактики симптоматического бесплодия коров: автореф. дис. ... д.-ра вет. наук / А. Г. Нежданов. – Воронеж, 1987. – 39 с.

248. Нежданов А. Г. Фоллимаг для регуляции половой цикличности у коров / А. Г. Нежданов, А. С. Лободин, В. И. Манютин // Ветеринария. – 2003. – № 5. – С. 32 – 34.

249. Нежданов А. Г., Михалёв В. И., Лозовая Е. Г., Лободин К. А., Сафонов В. А. Патологические аспекты эмбриональной смертности у молочных коров // Сельскохозяйственная биология. – 2017. – Т. 52. – № 2. – С. 338-348.

250. Нежданов А. Г., Сафонов В. А., Филин В. В., Косухин А. В., Шишкин Е.В. Современная концепция развития патологии беременности и послеродового периода у коров и основные принципы ее профилактики и терапии / Актуальные проблемы современной ветеринарии: мат. Междунар. науч.-прак. конф., посвящ. 65-летию ветеринарной науки Кубани. – 6-7. – 2011 г. – Краснодар. – Часть 2 – С. 200-201.

251. Нежданов А. Г. Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания матки у коров / А. Г. Нежданов, А. Г. Шахов // Ветеринарный консультант. – 2005. – № 22. – С.11-13.

252. Нежданов А. Г. Гормональные изменения в организме коров во время беременности, родов в норме и при акушерской патологии / А. Г. Нежданов, С. А. Власов // Сельскохозяйственная биология. – 1987. – № 6. – С. 94-99.

253. Нижельская Е. И. Фармако-токсикологические свойства цефаметрина и его применение при послеродовом эндометрите коров : автореф. дис... канд. вет. наук / Е. И. Нижельская; Краснодар. – 2010. – 27 с.

254. Никитин В. Я. Бесплодие крупного рогатого скота / В. Я. Никитин, Белугин Н. В., Писаренко Н. А. и др. // Эффективное животноводство. – Краснодар. – 03.2016. – С. 34-36.

255. Никитин В. Я., Белугин Н. В., Писаренко Н. А., Скрипкин В. С., Конобейский А. В., Пьянов Б. В. Бесплодие крупного рогатого скота / Эффективное животноводство. – 2016.– № 2 (123). –С. 34-36.

256. Никитин В. Я. К вопросу о профилактике и лечении акушерско-гинекологических заболеваний коров / В. Я. Никитин, Н. Н. Белугин, Н. А. Писаренко и др. // Вестник АПК Ставрополя. – №1. – 2015 г. –С. 19-22.

257. Никитин В. Я. Основные причины бесплодия в Ставропольском крае и меры его предупреждения // Науч. Тр. – Ставропольский СХИ. – 1972. – С.35.

258. Никитин В. Я. Сравнительная оценка методов лечения коров, больных острым послеродовым эндометритом / В. Я. Никитин, Н. В. Белугин, В. М. Михайлюк // Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию А. П. Студенцова / КГАВМ им. Н. Э. Баумана. – Казань. – 2003. – Ч.П. – С.52–58.

259. Николаев С. В. Заболеваемость коров разного возраста послеродовым эндометритом в условиях привязного содержания и его профилактика с применением озонированной эмульсии / С. В. Николаев, И. Г. Конопельцев // Пермский аграрный вестник. – 2016. – № 2 (14). – С. 133-140.

260. Новикова Е.Н. Распространение и этиология акушерско-гинекологической патологии на молочно-товарных комплексах Краснодарского края / **Е. Н. Новикова** // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. - № 1. – 2020 г. – С. 55-58

261. Новикова Е. Н. Метод профилактики акушерско-гинекологической патологии у коров / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба, А.Н. Шевченко, М.Б. Решетка // Ветеринария и кормление. – 2018. – № 6. – С. 25-26.

262. Новикова Е.Н. Применение нового средства для лечения эндометрита бактериальной и микозной этиологии / **Е.Н. Новикова**, М.Б. Решетка, И.С. Коба, М.С. Дубовикова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. – № 3. – С. 138-140.

263. Новикова Е.Н. Применение пробиотика гипролам для профилактики послеродового эндометрита / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба, Е.А. Горпинченко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – № 40. – С. 146-147.

264. Новикова Е.Н. Новый пробиотический препарат "гипролам" для профилактики послеродового эндометрита / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба // Вестник АПК Ставрополя. – 2013. – № 2 (10). – С. 219-221.

265. Новикова Е.Н. Профилактика и терапия эндометритов у коров / Е.Н. Новикова, Н.Ю. Басова, А.В. Скориков, И.С. Коба, М.С. Дубовикова // ФГБНУ КНЦЗВ. – Краснодар – 2018 г. – 65 с.

266. Новикова Е. Н. Бесплодие крупного рогатого скота / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба, А.В. Скориков, О.О. Аль-равашдех // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2019. – Т. 8. – № 2. – 278-283.

267. Новикова Е. Н. Применение комплексных схем лечения острых послеродовых эндометритов у коров / **Е.Н. Новикова** // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 185-189.

268. Новикова Е. Н. Развитие резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам при лечении акушерско-гинекологических патологий у коров / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба, Н.Ю. Басова // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 190-194.

269. Новикова Е. Н. Лечение острых послеродовых эндометритов у коров и наносимый ими экономический ущерб / **Е.Н. Новикова** // В сборнике: Современное состояние животноводства: проблемы и пути их решения Материалы Международной научно-практической конференции. – 2018. – С. 289-290.

270. Новикова Е. Н. Терапевтическая эффективность препарата флориназол в комплексных схемах лечения хронических эндометритов у коров / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба, М.С. Дубовикова, М.Б. Решетка // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. 2018. № 21-2. С. 95-100.

271. Новикова Е. Н. Изучение раздражающего и сенсибилизирующего

действия нового препарата для профилактики и терапии послеродовых эндометритов бактериально-микозной этиологии у коров / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. 2018. Т. 7. № 1. С. 203-207.

272. Новикова Е. Н. Токсикологическая оценка нового препарата для профилактики и терапии послеродовых эндометритов бактериально-микозной этиологии у коров / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба, В.В. Меньшенин // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. 2018. Т. 7. № 1. С. 207-211.

273. Новикова Е. Н. Хронические эндометриты как основная причина бесплодия у коров и способ их диагностики / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба, М.С. Дубовикова // В сборнике: Научное обеспечение агропромышленного комплекса Сборник статей по материалам XI Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 95-летию Кубанского ГАУ и 80-летию со дня образования Краснодарского края. – 2017. – С. 138-139.

274. Новикова Е. Н. Способ выявления скрытого воспалительного процесса в организме коров при акушерской патологии / **Е.Н. Новикова**, И.С. Коба, М.С. Дубовикова, М.Б. Решетка // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2017. – Т. 53. – № 1. – С. 116-119.

275. Новикова Е. Н. Фармако-профилактика острых послеродовых эндометритов у коров : автореф. дис. ... канд. вет. наук / Е.Н. Новикова. – Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2013. – 22 с.

276. Новикова Е. Н. Фармако-профилактика острых послеродовых эндометритов у коров диссертация ... кандидата ветеринарных наук : 06.02.03, 06.02.06 / Е.Н. Новикова. – Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2013. – 159 с.

277. Ноздрин Г. А. Фармакопрофилактика и фармакотерапия при гинекологических заболеваниях у коров с использованием пробиотиков / Г. А. Ноздрин, О. Ю. Леденева // Метод. Рекомендации/ Новосиб. Гос. Аграр. Ун-т. – Новосибирск. – 2003 – С.27.

278. Муравлева Л. Е. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л. Е. Муравлева [и др.] // Фундаментальные исследования. –2010. – № 1. – С.74-78.

279. Околелов В. И. Электронейростимуляция коров в послеродовой период / В. И. Околелов // Ветеринария. – 1992. – № 12. – С.35 – 37.

280. Онищук Ф. Д. Применение препарата лозеваль при остром гнойно-катаральном эндометрите и катаральном мастите / Ф. Д. Онищук, Б. В. Пьянов // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 6(51). – 2014. – С.65-67.

281. Оробец В. А. Влияние Е-селена на репродуктивную функцию коров / В. А. Оробец, В. А. Беляев, И. В. Киреев // Российский ветеринарный журнал. – 2007. – Спец. вып. – С. 18 – 19.

282. Осколкова М. В. Этиология мастита и его взаимосвязь с гинекологическими заболеваниями крупного рогатого скота / М. В. Осколкова, Э. В. Кузьмина // Ветеринария. – 4(48). – 2014. – С. 86-88.

283. ОСТ 42-2-72 Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности. - 5. Порядок оформления и представления отчетных материалов о проводимой работе по срокам годности

284. Палунина В. В. Микрофлора слизистых оболочек влагалища у коров / В.В. Палунина, И.М. Саражакова, Н.В. Мирзаев // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012. – С. 382-384.



285. Панков Б. Г. Проблемы воспроизводства на молочных фермах / Б. Г. Панков, Н. А. Соколова, А. М. Хуранов // Опыт создания и работы сервисных центров по воспроизводству с.- х. животных в рамках реализации Гос. программы развития сельского хозяйства: материалы всерос. семинара. – Дубровицы. – 2009. – С. 73 – 77.

286. Панков Б. Г., Жаров А. В., Соколова Н. А., Заводских А. В. Профилактика алиментарных форм акушерско-гинекологических заболеваний / Ветеринарный консультант. – № 16. – 2001. – С.10 – 11.

287. Панков Б. Г. Профилактика, фармакопрофилактика, ранняя диагностика, лечение клинических и скрытых форм эндометритов у коров / Б. Г. Панков, А. В. Жаров // Док. Рос академ. Сельхоз. Наук. – №3. – 2003. – С. 43-47.

288. Патент РФ № 2538804 от 10.01.2015. Способ профилактики послеродового эндометрита у коров / Шахов А.Г., Сашнина Л.Ю., Ерина Т.А., Сеницын А.А., **Новикова Е.Н.**, Коба И.С. // опубл. в Бюл. № 1 от 10.01.2015

289. Патент РФ № 2613141 от 15.03.2017 Средство для лечения острого и хронического эндометрита у коров / **Новикова Е.Н.**, Решетка М.Б., Коба И.С., Крюков Н.И., Дубовикова М.С. // опубл. в Бюл. № 8 от 15.03.2017

290. Патент РФ № 2518732 от 10.06.2014. Способ лечения эндометритов у высокопродуктивных коров / Ряпосова М.В., Шкуратова И.А., Шилова Е.Н., Калашников А.И., Степанов И.В., Заузолкова О.И., Сивкова У.В., Копыльцов С.В., **Новикова Е.Н.** // опубл. в Бюл. № 16 от 10.06.2014

291. Патент РФ № 2497534 от 10.11.2013. Способ получения бактериального препарата для профилактики послеродового эндометрита у крупного рогатого скота / **Новикова Е.Н.**, Коба И.С., Копыльцов С.В., Зимин К.В. // опубл. в Бюл. № 31 от 10.11.2013

292. Патент РФ № 2629273 от 28.08.2017. Способ экспресс-диагностики скрытых воспалительных процессов молочной железы и репродуктивных органов коров / Коба И.С., Дубовикова М.С., **Новикова Е.Н.** Крюков Н.И., Лысенко А.А. // опубл. в Бюл. № 25 от 28.08.2017

293. Петенко А. И. Технология кормопродуктов и кормовых добавок функционального назначения: учеб.-справ. Пособие. В двух томах. – Т.1 / А. И. Петенко, А. Г. Кощаев // Краснодар: КубГАУ. – 2007. – с. 332-333.

294. Петляковский А. В. Профилактика и терапия послеродовых эндометритов, вызываемых, условно-патогенной микрофлорой, у коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук / А. В. Петляковский. – Новосибирск, 2003 – 25 с.

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

296. Петровская Е. Н. Анализ динамики производства молока в Саратовской области / Е. Н. Петровская // Островские чтения. – 2014. – № 1. – С. 80-87.

297. Пигарев Г. П. Селен и его соединения в профилактике акушерских болезней у коров / Г. П. Пигарев, О. Б. Павленко, Ю. А. Долженков // Актуальные проблемы современной ветеринарии: Мат. междунар. науч.-прак. конф., посвящ. 65-летию ветеринарной науки Кубани. –2011 г. – Часть 2 – Краснодар. – С. 208-211.

298. Пименов Н. В. Изучение возможности применения препарата фагогин для профилактики эндометритов у крупного рогатого скота / Н. В. Пименов, Л. Ф. Сотникова, Е. А. Глазунов // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – М.: 4. – 2015. – С 6-11

299. Племяшов К. В. Воспроизводительная функция у высокопродуктивных коров при нарушении обмена веществ и ее коррекция:

Автореф. дис. ... д.-ра. вет. наук / К. В. Племяшов. – Санкт-Петербург, 2010. – 38 с.

300. Плетнев Н. В. Применение озонированного изотонического раствора натрия хлорида при профилактике и терапии послеродового эндометрита у коров: дисс. канд. вет. наук / Н. В. Плетнев. – Киров, 2004. – 159 с.

301. Подберезный В. В. Биологическая профилактика мастита у коров. – Мат науч. конф., посвящ. 50-летию Краснодарской НИВС. – Краснодар. – 1996.

302. Полянцев Н. И. Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных / Н. И. Полянцев, В. В. Подберезный // «Феникс», Ростов-на-Дону, 2000. – С. 465.

303. Полянцев Н. И. Система ветеринарных мероприятий при воспроизводстве крупного рогатого скота / Н. И. Полянцев, В. В. Подберезный // Ветеринария. – № 5. – 2003. – С. 37-40.

304. Полянцев Н. И. Акушерско-гинекологическая диспансеризация на молочных фермах / Н. И. Полянцев // Росагропромиздат. – 1989. – С. 148.

305. Полянцев Н. И. Система ветеринарных мероприятий при воспроизводстве крупного рогатого скота / Н. И. Полянцев, В. В. Подберезный // Ветеринария. – 2004. – № 5. – С. 37 – 40.

306. Помитун А. В. Микрофлора женских половых органов /[http://doctorvenerolog.ru/women\\_microflora/](http://doctorvenerolog.ru/women_microflora/)

307. Попов Ю. Г. Профилактика и лечение эндометритов у коров хиносефт-гелем / Ю. Г. Попов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 309-314.

308. Постовой С. Г. Влияние препаратов простагландина Ф 2-альфа на сократительную функцию матки коров / С. Г. Постовой // Ветеринария. – 2007. – №4. – с.36-38.

309. Постовой С. Г. Влияние препаратов простогландина F на сократительную функцию матки и эффективность их применения для профилактики послеродовых заболеваний у коров : автореф. дис. ... канд. вет. наук / С. Г. Постовой. – Краснодар, 2010. – 25 с.

310. Постовой С. Г. Опыт применения препаратов простагландина F2a для профилактики послеродовых осложнений у коров / С. Г. Постовой // Российский ветеринарный журнал. – 2007. – Спец. вып. – С. 20.

311. Пчельникова В. В. Анализ заболеваемости и сезонности послеродового эндометрита у коров в ао «доронинское» тогучинского района новосибирской области / В. В. Пчельникова, Н. Н. Горб // В сб.: Теория и практика современной аграрной науки Сборник III национальной (всероссийской) научной конференции с международным участием. – Новосибирский государственный аграрный университет. – 2020. – С. 602-604.

312. Пьянов Б. В. Комплексная коррекция повышения воспроизводительной функции у крупного рогатого скота при гипофункции яичников и остром гнойно-катаральном эндометрите : автореф. дисс. канд. вет. наук / Б. В. Пьянов. – Ставрополь, 2013. – 22 с.

313. Радзинский Е. В. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед? / Е. В. Радзинский, М. Б. Хомошина, Л. А. Кайгородова [и др.] // Доктор.Ру. – 2011. – № 9 (68). – 1. – Гинекология. – С. 26-32.

314. Радченков В. П. Иммунорегуляция эмбрионального развития. Экспериментальное моделирование : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.13; 14.00.36 / В.П. Радченков. – Дубровицы, 1993. – 30 с

315. Распутина О. В. Оксидативно-антиоксидантный статус у коров, больных острым послеродовым эндометритом и возможность его коррекции / О. В. Распутина, М. Н. Скомарова, Д. Д. Цырендоржиев // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях: мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ. – Краснодар. – 2006. – с. 366-368

316. Рогожина Н. В. Эффективность применения различных схем лечения и профилактики острого послеродового катарально-гнойного эндометрита у коров / Н. В. Рогожина // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012. – С. 398–402.

317. Родин И. А. Генетико-иммунологические аспекты профилактики мастита и взаимообусловленных с ним эндометрита у коров и диареи новорожденных телят: автореф. дис. ... докт-ра. вет. наук / И. А. Родин. – Краснодар, 2002. – 34 с.

318. Родин И. А. Генетико-иммунологические аспекты профилактики мастита и взаимообусловленных с ним эндометрита у коров и диареи новорожденных телят: дис. ... д-ра. вет. наук / И. А. Родин. – Краснодар, 2002. – 334 с.

319. Рубанец Л. Н. Эриметрин – препарат для профилактики и лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров / Л. Н. Рубанец, А. А. Габузов, Е. А. Юшковский // Ученые записки учреждения образования "витебская ордена "знак почета" государственная академия ветеринарной медицины". – издательство: учреждение образования "витебская ордена "знак почета" государственная академия ветеринарной медицины". – Витебск. – № 1. – 2011. – С. 233-237.

320. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. — М.: Гриф и К, 2014 — 328 с.
321. Ряпосова М. В. Моноспорин в схемах лечения эндометрита у коров // М. В. Ряпосова, И. А. Шкуратова // БиоМир №3. — Тимашевск. — 2012.— С.2.
322. Ряпосова М. В. Распространение и структура гинекологических заболеваний у коров в племенных организациях Свердловской области / М. В. Ряпосова // Аграрный вестник Урала — 2011. — № 6 (85). — С.21 — 22.
323. Ряпосова М. В. Распространение и этиология хронических эндометритов у коров в сельскохозяйственных организациях Свердловской области / М. В. Ряпосова, Е. Н. Шилова, О. В. Соколова // Ветеринария Кубани. — № 6. — 2010. — С. 22 — 24.
324. Ряпосова М. В. Система рационального использования популяционного и репродуктивного потенциала коров в Уральском регионе: Автореф. дис... д-ра. биол. наук / М. В. Ряпосова, Екатеринбург. — 2011. — 40 с.
325. Саркисова А. Х. Атлас грибов патогенных для сельскохозяйственных животных и птиц. — Москва, 1953.
326. Сафаронова М. И. Препарат Сепранол для лечения коров при гнойном эндометрите, осложненном микозами / М. И. Сафаронова, И. Ю. Панков, М. Н. Панфилова и др.// Ветеринария. — 11/2013. — Москва. — С. 33-37.
327. Сергиенко А. И. Интенсификация воспроизводства крупного рогатого скота / А. И. Сергиенко // М.: Колос. — 1978.— С 3-5.
328. Серебрицкий П. М. Применение ультразвукового исследования для дифференциальной диагностики и контроля лечения патологии матки у коров / П. М. Серебрицкий, А. С. Баркова // Молодежь и наука. — Уральский государственный аграрный университет. — 3. — 2014. — С. 28

329. Серов В. Н. Лечение неспецифических бактериальных и грибковых кольпитов полижинаксом / В. Н. Серов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2001. – № 1. – С.64-68.

330. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология . – 2007. – № 5. – С. 24-27

331. Сидоров М. А. Определитель зоопатогенных микроорганизмов // М.: Колос. –1982.

332. Симчера И. А. Состояние микробиоценоза влагалища при беременности и в послеродовом периоде : автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб. – 1999. – 21 с.

333. Сиренко В. В. Репродуктивная функция молочных коров при нарушении обмена веществ и ее коррекция : автореф. дис... канд. вет. наук / В.В. Сиренко. – Краснодар, 2013. – 27 с.

334. Сириопулу В. П., Хардинг А. Л., Гольдман Д. А., Смит А. Л. «Антибактериальная активность *in vitro* фторированных аналогов хлорамфеникола и тиамфеникола» . *Antimicrob. Agents Chemother* . 19 (2): 294–7. doi : 10.1128 / aac.19.2.294 . PMC 181412 . PMID 6957162 .

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

336. Скориков В. Н. Применение бычьих рекомбинантных  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов для профилактики острого послеродового эндометрита у коров / В. Н. Скориков, В. И. Михалёв // Ветеринарный фармакологический вестник . – 2019. – № 1 (6). – С. 69-72.

337. Слипченко С.Н. Разработка новых методов и средств профилактики и лечения острого послеродового и посттрансплантационного

гноино-катарального эндометрита у коров: автореф. дис... д-ра. вет. наук / С. Н. Слипченко, Воронеж. – 1994. –35 с.

338. Слободяник В. И. Мастит и акушерская патология у коров / В. И. Слободяник, А. Г. Нежданов, В. Г. Зинькевич // Ветеринария. – 1999. – №9. – С.36 – 39.

339. Слободяник В.И. Терапевтическая эффективность нитрофуранов и ультразвука при скрыто протекающем и хроническом катаральном мастите у коров : Автореферат диссертации канд. вет. наук. – Воронеж. – 1982. – 18с.

340. Смертина Е. Ю. Распространение патологий репродуктивных органов у коров в ряде хозяйств Новосибирской области и Алтайского края / Е. Ю. Смертина, А. Ю. Петляковский // АПК Сибири, Монголии и республики Казахстан в XXI : мат. 4-й науч.-практ. конф. – Новосибирск. – 2004. – С. 341-342.

341. Соболев М. А. Прогнозирование и профилактика послеродовых заболеваний у коров с использованием метода электропунктуры : дис. ... канд. вет. наук / М. А. Соболев. – Воронеж, 2000. – 136с.

342. Соколовская И. И. Зависимость пренатальной выживаемости от состояния иммунной системы самки / И. И. Соколовская, В. П. Радченков, А. В. Бронская // Вестник сельскохозяйственной науки. – 1984. – № 2. – С. 87-91.

343. Соловьев А. В. Динамика некоторых гематологических показателей при лечении коров, больных послеродовым эндометритом, комплексным препаратом «ниокситил форте»/ А. В. Соловьев // Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины". – № 2. – 2015 г. – С. 68-71.

344. Соловьев А. В. Терапевтическая и профилактическая эффективность препарата «ниокситил форте» при послеродовых



эндометритах у коров / Соловьев А. В., Петров В. В. // Ученые Записки УО ВГАВМ. – т.50. – вып. 1. – ч. 1. – 2014 г. – С. 148-150.

345. Соловьев А. В. Токсикологическая оценка противозэндометритного препарата «ниокситил форте» / А. В. Соловьев, В. В. Петров // Ученые Записки УО ВГАВМ. – т. 50. – вып. 1. – ч. 1. – 2014 г. – С. 231-234

346. Сошенко Л. П. Состояние воспроизводства крупного рогатого скота в хозяйствах Московской области и степень распространения гинекологической патологии коров / Л. П. Сошенко // Вестник Российского университета дружбы народов, серия: агрономия и животноводство. – 1. – 2006. – С. 117-123.

347. Стегний Б. Т. Перспективы использования пробиотиков в животноводстве / Б. Т. Стегний, С. А. Гужвинская // Ветеринария II – Москва. – 2005. – С.10-12.

348. Сторчак Н. В. Фотопрофилактика и терапия при ассоциативном течении субклинических маститов и эндометритов, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, у коров: дис. ... канд. вет. наук / Н. В. Сторчак; Новосибирск. – 2005.– 109с.

349. Студенцов А. П., Шипилов В. С., Субботина Л. Г., Преображенский О. Н. Ветеринарное акушерство и гинекология. – М.: Агропромиздат. – 1986. – 480 с.

350. Сухенко Е.Н. Результаты биохимического анализа крови животных после применения препарата "Уритосом" / Е.Н. Сухенко, И.Н. Айро, С.К. Мамсирова, И.С. Коба // Биофармацевтический журнал. – 2019. – Т. 11. – № 2.– С. 34-36.

351. Тарарина Л. И. Эндометриты у коров / Л. И. Тарарина, А. В. Макаров, И. М. Саражакова, И. В. Боев // Молочная промышленность. – 2009. – № 4. – С. 76-77.

352. Татаринова Л. И. Эндометриты у коров: изменение технологических свойств молока. / Л. И. Татаринова, А. В. Макаров, И. М. Саражакова // Молочная промышленность. – 4/2009. – С. 76-77

353. Татаринова С. С. Применение штаммов *Bacillus subtilis* в профилактике и лечении послеродовых эндометритов у коров: Автореф. дис. ... канд. вет. наук / С. С. Татаринова. – Якутск, 2007. – 22 с.

354. Тататрникова Н.А. Эффективность биоинфузина и бактоцеллолактин при послеродовой патологии у коров / Н.А. Тататрникова, И.Н. Жданова // Ветеринария. – 3/2013. – Москва. – С 8-10.

355. Телешева Л. Ф., Долгушина В. Ф., Зябкина А. Ю. и др. Функциональная активность фагоцитирующих клеток репродуктивного тракта женщин при воспалении верхнего отдела гениталий // Журн. Микробиолог. – 2001. – 4. – С. 104-107.

356. Титова В. А., Хилькевич С. Н., Балкова И. И., Иноземцев В.П. Влияние лазеропунктуры на иммунологический статус коров при эндометрите / Ветеринария. – 2006. – С. 28-30.

357. Тихонов, А.И. Биофармация: Учеб. для студ. фармац. вузов и фак. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец, О.С. Данькевич, Е.Е. Богуцкая, Н.В. Бездетко, Ю.Н. Азаренко; Под ред. А. И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.

358. Ткаченко Ю. Г. Послеродовая гинекологическая патология у коров в Калининградской области / Ю. Г. Ткаченко // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012. – С. 473–478.

359. Толкачёв В. А., Коломийцев С. М., Бледнов А. И., Болдырев Д. Н. Распространенность и взаимосвязь гнойно-некротических поражений

тканей пальцев и акушерско-гинекологических заболеваний у коров в условиях привязного содержания / Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 8-2015. – С. 196-198

360. Топурия Г. М. Экология и воспроизводительная способность животных / Г. М. Топурия, Л. Ю. Топурия // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012. – С. 479-483.

361. Топурия Л. Ю. Основные причины низкой воспроизводительной способности коров / Л. Ю. Топурия, А. Б. Есказина // Известия Оренбургского гос. аграр. ун-та. – 2012. – № 4. – С. 76 – 77.

362. Трухачев В. И., Никитин В. Я., Михайлюк В. М., Белугин Н. В., Писаренко Н. А., Скрипкин В. С. Диагностика, лечение и профилактика бесплодия у импортных молочных коров // Актуальные проблемы современной ветеринарии : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию ветеринарной науки Кубани. – 2011 г. – Краснодар. – Часть 2 – С. 212-215.

363. Трухачев В. И., Никитин В. Я., Михайлюк В. М., Белугин Н.В., Н.А. Писаренко, В.С. Скрипкин Профилактика и лечение бесплодия у импортных молочных коров в условиях Ставропольского края // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: мат. Междунар. научно.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 18-22.

364. Трухачев В. И., Никитин В. Я., Пьянов Б. В., Белугин Н. В., Писаренко Н. А. и др. Комплексная коррекция повышения воспроизводительной функции у коров при остром гнойно-катаральном

эндометрите и гипофункции яичников // Вестник АПК Ставрополя. – 2013.– № 3 (11). – С. 155-158.

365. Тулеева Н. П. Иммунопрофилактика послеродовых воспалительных процессов инфекционной этиологии у коров / Н. П. Тулеева, Ю. В. Тулеев, В. А. Ледовских и др. // Ветеринария. – 7/2013. – Москва. – С. 14-15

366. Турченко А. Н. Биохимические показатели крови коров и диспепсия телят / А. Н. Турченко // Ветеринария. – 1985. – С.59.

367. Турченко А. Н. Профилактика субинволюций матки и эндометрита у коров // Научные основы профилактики и лечения патологии воспроизводительной функции с.-х. животных. – Воронеж. – 1988.– С. 126-127.

368. Турченко А. Н. Распространение и терапия острых послеродовых эндометритов у коров / А. Н. Турченко, А. А. Лимаренко // Состояние и перспективы развития научных исследований по профилактике и лечению болезней сельскохозяйственных животных и птиц. - Сб. науч. тр. – Краснодар, 1996. – С. 185.

369. Турченко А. Н. Акушерско-гинекологическая патология у коров на фермах промышленного типа в Краснодарском крае / А. Н. Турченко, И. С. Коба // Мат. междун. науч.-практ. конф. – Краснодар. – 2012. – С. 92-94.

370. Турченко А. Н. Микробная контаминация гениталий у коров в зависимости от технологии содержания / А. Н. Турченко, А. А. Лимаренко, И. С. Коба, С. С. Дегтярева // Российский ветеринарный журнал. – 2007. – Спец. выпуск. – С. 14.

371. Турченко А. Н. Применение препарата жирформ-БМ для терапии и профилактики эндометритов у коров/ А. Н. Турченко, А. А. Лимаренко // Итоги и перспективы научных исследований по проблемам патологии животных и разработка средств и методов терапии и профилактики. – Сб. науч. тр. – Краснодар, 1996. – С. 60-66.

372. Турченко А. Н. Профилактика акушерско-гинекологической патологии у коров / А. Н. Турченко, С. П. Кудимова // Ветеринария сельскохозяйственных животных – 2005. – № 1. – С. 38 – 39.

373. Турченко А. Н. Профилактика эндометритов и гормональная стимуляция - путь повышения плодовитости животных. – Краснодар. – 1986

374. Турченко А. Н. Разработка и усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий при остром послеродовом эндометрите у коров : Дисс. докт. вет. наук . – Воронеж. – 1999

375. Турченко А. Н. Этиология и лечение послеродового эндометрита коров / А. Н. Турченко // Ветеринария. – 2001. – № 7. – С. 33 – 38.

376. Турченко А. Н. Этиология и лечение послеродового эндометрита у коров / А. Н. Турченко, Р. В. Казеев // Ветеринария. – 1987. – №7. – С. 34-38.

377. Турченко А. Н. Этиология и лечение послеродового эндометрита у коров /А. Н. Турченко // Ветеринария. – 2001. – №7. – с.33-37.

378. Турченко А. Н. Этиология, профилактика и терапия акушерско-гинекологической патологии у коров на фермах промышленного типа / А. Н. Турченко, И. С. Коба // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж. – 2009.– С. 369–372.

379. Турченко А. Н., Попов Ю. И., Ярош Р. А., Коба И. С., Казарян Р. В., Кудинова С. П. Коррекция акушерско гинекологической патологии у крупного рогатого скота // Свободные радикалы, антиоксиданты и здоровье животных: сборник научных трудов ВНИВИПФиТ. – Воронеж. – 2004. – С. 283-289.

380. Турченко А. Н. Пробиотики в животноводстве и ветеринарии Краснодарского края / А.Н. Турченко, И.С. Коба, **Е.Н. Новикова**, М.Б.

Решетка, Е.А. Горпинченко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2012. – № 34. – С. 184-186.

381. Турченко А. Н. Перспектива решения акушерско-гинекологической патологии у коров на промышленной ферме / А.Н. Турченко, И.С. Коба, **Е.Н. Новикова**, М.Б. Решетка, Е.А. Горпинченко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2012. – № 34. – С. 194-196.

382. Турченко А. Н. Применение широко используемых в животноводстве пробиотических препаратов для профилактики острых послеродовых эндометритов у коров (на молочных комплексах) / А.Н. Турченко, И.С. Коба, А.И. Петенко, Е.А. Горпинченко, **Е.Н. Новикова**, Решетка М.Б. // Ветеринария Кубани. – 2012. – № 3. – С. 11-13.

383. Турченко А. Н. Послеродовой эндометрит коров (исследования смывов из матки больных эндометритом и здоровых коров в первые дни после отела) А.Н. Турченко, И.С. Коба, **Е.Н. Новикова** // Эффективное животноводство – №4 (78). – 2012 – С. 35-36.

384. Турченко А. Н. Пробиотики в акушерско-гинекологической практике ветеринарной медицины / А.Н. Турченко, И.С. Коба, **Е.Н. Новикова**, М.Б. Решетка, Е.А. Горпинченко // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной ветеринарии», посвящ. 65-летию ветеринарной науки Кубани – Краснодар. – 2012. – С. 95-98

385. Турченко А. Н. Исследования смывов из матки больных эндометритом и здоровых коров в первые дни после отела / А.Н. Турченко, И.С. Коба, **Е.Н. Новикова** // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии и фармации». – Краснодар. – 2012. – С. 111-113

386. Турченко А. Н. О распространении острого послеродового воспаления матки у коров / А.Н. Турченко, **Е.Н. Новикова** // Материалы научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня образования Кубанского государственного аграрного университета «Опыт международного сотрудничества в области экологии, лесного хозяйства, ветеринарной медицины и охотоведения» Летняя школа – Кубань. – 2011. – С. 169-171

387. Удинцев С. Н. Профилактика заболеваний репродуктивной системы у высокоудойных коров кормовой добавкой гумитон / С. Н. Удинцев, Т. П. Жилиякова // Проблемы изучения и использования торфяных ресурсов Сибири : Мат. Третьей междунар. науч.-практ. конф. – Ставрополь. – 2015. – С. 179-182.

388. Усмонова Н. П. К вопросу о терапии послеродовых эндометритов у коров / Н. П. Усмонова, В. Д. Соколов// Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации: Мат. 3 съезда фармакологов и токсикологов России. – Санкт-Петербург, 2011. – 460 с.

389. Фармако-токсикологические свойства и терапевтическая эффективность антибактериального препарата на основе флорфеникола : автореф. дисс. канд .биол. наук / Игнатова И. Д. // Москва, 2007 . – 24 с.  
<http://medical-diss.com/veterinariya/farmako-toksikologicheskie-svoystva-i-terapevticheskaya-effektivnost-antibakterialnogo-preparata-na-osnove-florfenikola#ixzz6EOtzKRlp>

390. Федотов С. В. Ветеринарные аспекты улучшения воспроизводства крупного рогатого скота в ходе выполнения национального проекта "развитие АПК" / С. В. Федотов // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2008. – № 4 (42). – С. 37-39.

391. Филатов, А.В. Патология послеродового периода у свиноматок: высокоэффективное лечение с помощью препарата Метрамаг®-15 / А.В. Филатов, В.П. Хлопицкий // Свиноводство. – 2017. – № 2. – С. 61-63.

392. Фирсова Э. В. Основные породы молочного скота в хозяйствах российской федерации / Э. В. Фирсова, А. П. Карташова // Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета. – 2019. – № 2 (55). – С. 69-75.

393. Фомина М. А. , Абаленихина Ю. В., Фомина Н. В., Терентьев А. А. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях // патент РФ № 2524667 . – 07.2014

394. Халипаев М. Г. О применении йодвисмутсульфамида для лечения коров с диагнозом «катарально-гнойный эндометрит» / М. Г. Халипаев, Н. И. Полянцев, Ш. А. Джамалутдинов, Е. В. Соколенко // Актуальные проблемы современной ветеринарии : Мат. междунар. науч.-прак. конф., посвящ. 65-летию ветеринарной науки Кубани. – Краснодар. – 2011. – Часть 2 – С. 227-229.

395. Халипаев М. Г., Джамалутдинов Ш. А., Устарханов П. Д., Коба И. С., Соколенко Е. В. Макро- и микроструктурные изменения в ткани матки у коров при послеродовом катарально-гнойном эндометрите // Актуальные проблемы современной ветеринарии: Мат. междунар. науч.-прак. конф., посвящ. 65-летию ветеринарной науки Кубани. – Краснодар. – 2011. – Часть 2. – С. 224-227.

396. Хамитова Л. А. Бесплодие коров в условиях Удмуртской республики : дис. д.-ра. вет. наук. / Л. А. Хамитова // Ижевск. – 2019. – 314 с.

397. Хасанов А. Р. Исследования этиологии и распространения акушерско-гинекологических заболеваний у коров в хозяйствах республики Татарстан / А. Р. Хасанов, М. А. Багманов // Ученые записки Казанской



государственной академии ветеринарной медицины им. н.э. Баумана. – том 215. – 2013 – С. 341-345

398. Хасанов Н., Давлатмуродов Т., Сатторов Н., Баротов С. Сравнительная оценка эффективности разных методов лечения при острых маститах и эндометритах у дойных коров / Кишоварз. – 2009. – № 4. – С. 21-23.

399. Хаулта Дж. Краткий определитель бактерий Берги. – Москва, 1980.

400. Ходыкин Д. С. Эндокринный статус коров с задержанием последа / Д. С. Ходыкин, Г. Ф. Медведев // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. 2014. – Т. 50. – № 1-1. – С. 157-162.

401. Хонин Г. Л., Петрова М. И., Домрачева М. Я., Мозговой С. И., Кулинич Е. Н. Исторические и современные аспекты этиологии и патологии заболеваний репродуктивных органов Институт ветеринарной медицины ФГОУ ВПО ОмГАУ

[http://www.kubanvet.ru/journal\\_n5\\_20106.html?template=print](http://www.kubanvet.ru/journal_n5_20106.html?template=print)

402. Чекункова Ю. А., Беляева Н. Ю., Ашенбреннер А. И., Хаперский Ю. А. Влияние фометрина на микрофлору матки коров при послеродовом эндометрите // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2017. – № 12 (158). – С. 125-130.

403. Черемисинов Г. А. Терапевтическая эффективность гравоклатрана при лютеальных кистах у коров / Г. А. Черемисинов, В. А. Карамышев и др. // Сб. науч.тр. – Воронеж. – 1992. – С. 115 – 117.

404. Ческидова Л. В. Экспериментальная и клиническая фармакология пенных терапевтических аэрозолей для лечения воспалительных заболеваний половых органов у коров и свиноматок : дисс. ... д.-ра вет. наук / Л. В. Ческидова . – Санкт-Петербург, 2018. – С. 329.

405. Чомаев А. М. Проблемы воспроизводства в молочном скотоводстве и пути их решения / А. М. Чомаев, М. В. Вареников, В. М. Артюх // Био. – 2005. – № 2. – С. 12 – 15.

406. Чомаев А. М. Эмбриональные потери у коров / А. М. Чомаев, Ч. Б. Колодиев // Ветеринария. – 2013. – № 5. – С. 15-16

407. Чумаева Т. В. Экспериментальное обоснование применения различных лекарственных форм пробиотиков для коррекции дисбиозов влагалища : Дис. канд. мед. наук / Т. В. Чумаева. – Москва, 2004. – 133 с.

408. Чупрын С. В. Комплексная терапия коров при послеродовом эндометрите / С. В. Чупрын, В. И. Михалев // Ветеринария. – Москва. – 2011. – С.48-51.

409. Чучалин С. Ф. Применение озонированного оливкового масла при послеродовом эндометрите у коров-первотелок : автореф. дис. ... канд. вет. наук / С. Ф. Чучалин. – Воронеж, 2004.

410. Шабунин С. В. Аминоселетон в комплексной терапии больных эндометритом коров / С. В. Шабунин, А. Г. Нежданов, В. И. Михалев и др. // Ветеринария. – 1/2014. – Москва. – С. 34-37

411. Шабунин С. В. Пенные аэрозоли для лечения коров и свиноматок при эндометритах / С. В. Шабунин, Л. В. Ческидова, Г. А. Востроилова // Ветеринария. – 12/2014. – Москва. – С. 30-33.

412. Шабунин С. В. Болезни органов размножения у животных как локальное проявление полиорганной патологии / С. В. Шабунин, А. Г. Нежданов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию профессора В. А. Акатова. – Воронеж. – 2009. – С. 6-9.

413. Шабунин С. В., Эффективность препарата примапен в терапии послеродового эндометрита у коров / С. В. Шабунин, Л. В. Ческидова, Д. А. Ерин // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 03. 2014. – Санкт-Петербург. – С.181-184.

414. Шаталов В. Ф. Основные мероприятия по борьбе с бесплодием и яловостью сельскохозяйственных животных // Мат. науч. конф. СКЗНИВИ.– Новочеркасск. – 1975. – С.45-48.

415. Шахов А. Г. Коррекция биоценоза влагалища у глубокостельных коров с использованием пробиотиков гипролам и симбитер-2 / А. Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, Т. А. Ерина // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53. – № 2. – С. 414-421.

416. Шипилов В. С. Когда осеменять коров после отела // Молочное и мясное скотоводство. – 1968. – № 3. – С.55-58.

417. Шипилов В. С. Важнейшие мероприятия по профилактике бесплодия животных // Мат. Всесоюзн. Сопещания втспец. РСФСР.– Ульяновск. – 1983. – С.111-117.

418. Шипицин А. Г. Изучение роли условно-патогенной микрофлоры в патологии размножения крупного рогатого скота и усовершенствование этиотропной терапии при эндометритах у коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук / А. Г. Шипицин. – Ставрополь. – 1981. – 20 с.

419. Шишкина Е. В. Клинический и гемоморфологический статус глубокостельных коров с нормальным и патологическим течением послеродового периода / Е.В. Шишкина, Т.П. Брехов // Актуальные проблемы современной ветеринарии : Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию ветеринарной науки Кубани. – Краснодар. – 2011. – Часть 2. – С. 229-231.

420. Шишкина Е. В., Шушлебин В. И. Биохимический статус глубокостельных коров с нормальным и патологическим течением послеродового периода / Е. В. Шишкина, В. И. Шубелин // мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию ветеринарной науки Кубани. – Краснодар. – 2011. – Часть 2. – – С. 231-233.

421. Щербаков А. А. Морфометрические показатели лимфоидных органов у коров в норме и при остром послеродовом эндометрите /

А. А. Щербаков // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: мат. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров – Воронеж: издательство «Истоки». – 2012. – С. 531-533.

422. Эйфельд Д. А. Биологическая характеристика производственных штаммов лактобактерий : Дис. ... канд. биол. наук / Д. А. Эйфельд. – Пермь. – 2002. – 129 с.

423. Юсупов С. Р. Влияние минерального обмена на развитие послеродовых эндометритов коров и совершенствование методов их профилактики и терапии : автореф. дис... канд. вет. наук / С. Р. Юсупов; Казань, 2006. – 151с.

424. Юхова Т. Б. Принципы антибиотикотерапии и комплексного лечения коров при эндометрите / Т. Б. Юхова // Ветеринария 11 – Москва. – 2010. – С.7-10.

425. Юшков Ю. Г. Влияние вибростимуляции, овуляции и оплодотворяемости на молочную продуктивность коров, течение беременности, родов и послеродового периода / Ю. Г. Юшков, Е. Ю. Смертина, А. В. Петляковский // Вестник Новосиб гос. аграр. ун-та. – 2011. – № 3 (19). – С. 95 – 97.

426. Яневич В. А. Эффективность НИЛ-1 при лечении коров, больных эндометритом // Тезисы докл. Всесоюз. науч. конф. – Воронеж. – 1988. – С.- 87-88.

427. Янчуков И. Пренатальные потери у высокопродуктивных коров / И. Янчуков, В. Панфёров, Т. Мороз // Молочное и мясное скотоводство. – 2011. – 8. – С. 2-4.

428. Ятусевич Д. С. Эффективность препарата «утерофлоркс» при лечении коров, больных послеродовым эндометритом / Д. С. Ятусевич, Р. Г. Кузьмич // Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена

"знак почета" государственная академия ветеринарной медицины". – издательство: учреждение образования "Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины ".– Витебск. – № 2-2. – 2011. – С. 114-116.

429. Adams P.E. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in male veal calves given repeated doses / P. E. Adams, K. J. Varma, T. E. Powers, J. F. Lamendola // *Am. J. Vet. Res.* - 1987. - Vol. 48. - № 12. – p. 1725-1732.

430. Adhami Z. N. The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin / Z. N. Adhami, R. Wise, D. Weaton // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1984. - № 13. – p. 87-92.

431. Afifi, N. A. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens / N. A. Afifi, K. Abo El-Sooud // *British Poultry Science.* – 1997. – № 38. – p. 425-428.

432. Ajevar G. Transcriptional profile of endometrial TLR4 and 5 genes during the estrous cycle and uterine infection in the buffalo (*Bubalus bubalis*) / G. Ajevar, S. Muthu, M. Sarkar, H. Kumar, G.K. Das, N. Krishnaswamy // *Vet. Res. Commun.* – Jun, 2014. – v. 38. – I. 2. – p. 171-176.

433. Amos, M.R. Differential endometrial cell sensitivity to a cholesterol-dependent cytolysin links *Trueperella pyogenes* to uterine disease in cattle / M.R. Amos, G.D. Healey, R.J. Goldstone, S.M. Mahan, A. Düvel, H.J. Schuberth, O. Sandra, P. Zieger, I. Dieuzy-Labaye, D.G. Smith, I.M. Sheldon // *Biol. Reprod.* – Mar, 2014. - v. 90. – I. 3. - Article 54. – p. 1-13.

434. Antibiotic Resistance – Linking Human And Animal Health: Improving Food Safety Through a One Health Approach Workshop Summary. Wegener, Henrik C. Washington (DC): National Academies Press (US); 2012.

435. Armengol, R. Comparison of two treatment strategies for cows with metritis in high-risk lactating dairy cows / R. Armengol, L. Fraile // *Theriogenology.* – May, 2015. - v. 83. – I. 8. – p. 1344-1351.

436. Azawi O.I. Uterine infection in Buffalo cows: A review / O.I. Azawi // Buffalo Bulletin. – (September 2010). – Vol. 29. – № 3. – P. 154 – 171.
437. Barlund C.S. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle / C.S. Barlund, T.D. Carruthers, C.L. Waldner, Palmer C.W. // Theriogenology. – 2008. – Vol. 69. – P. 714 – 723.
438. Benmrad M. Gonadotropin-releasing hormone and Prostaglandin F<sub>2a</sub> for postpartum dairy cows / M. Benmrad, J.S. Stevenson // J. Dairy Sci. – 1986. – Vol. 69. – P. 800 – 811.
439. Biksi, I. Association between endometritis and urocystitis in culled sows / I. Biksi, N. Takács, F. Vetési, L. Fodor, O. Szenci, E. Fenyő // Acta Vet. Hung. – 2002. – v. 50. – I. 4. – p. 413-423.
440. Boitor L.; Muntean M.; Moise D e.a. Cercetari privind eficacitatea unei asociatii medicamentoase in tratamentul endometritelor la vaca [Эффективность лекарственных препаратов при эндометритах у коров. (CPP).] /Referate/. – 1984. – p. 303-311
441. Bonnel A. Ration desequilibree, fertilitate menacee // Elevage bovin, 1985. – T. 154. –p. 29-32.
442. Bretzlaff K. Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow / Veter. Clin. N. America: Food Anim. Pract. – 1987. – T. 3. – N 3. – p. 593-607.
443. Car M. Utjecaj visokih doza beta karotena pohranjenih u vrtnoj mrkvi na proizvodnju i reproduktivnu efikasnost visoko proizvodnih mlijecnih krava // Poljoprivr. znan. Smotra. Zagreb. – 1985. – T. 69. –s. 235-245.
444. Clemmons, B.A. Vaginal and Uterine Bacterial Communities in Postpartum Lactating Cows / B.A. Clemmons, S.T. Reese, F.G. Dantas, G.A. Franco, T.P.L. Smith, O.I. Adeyosoye, K.G. Pohler, P.R. Myer // Front Microbiol. – Jun, 2017. – v. 8. - p. 1047-1055.
445. Dinsmore R.P. Oxytetracycline residue in milk after treatment of cows with retained fetal membranes / R.P. Dinsmore, R.D. Stevens, M.B. Cattell, M.D. Salman, S.F. Sundlof // J. Am. Vet. Med. Ass. – 1996. – Vol. 209. – P. 1753-1755.

446. 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. – Vol. 89 – P. 1502 – 1508.

447. Drillich M. Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows / M. Drillich, O. Beetz, A. Pfützner, M. Sabin, H.J. Sabin, P. Kutzer, H. Nattermann, W. Heuwieser // *J. Dairy Sci.* – 2001 – Vol. 84 – P. 2010 – 2017.

448. Dubuc J. Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows / J. Dubuc, T.F. Duffield, K.E. Leslie, J.S. Walton, S.J. LeBlanc // *J. Dairy Sci.* – 2010. – Vol. 93 – P. 5225 – 5233.

449. Dubuc J. Postpartum Uterine Diseases: Prevalence, impacts, and treatments / J. Dubuc // *Advances in Dairy Technology* – 2011. – Vol. 23. – P. 255 – 267.

450. Foldi J. Bacterial complications of postpartum uterine in cattle / J. Foldi, M Kulcsar., A. Pecsí, B. Huyghe, C. De Sa, J.A.C.M. Lohuis, P. Cox, G. Huszenicza // *Anim. Reprod. Sci.* – 2006. – Vol. 96. – P. 265 – 281.

451. Galvao K.N, Frajblat M, Brittin S.B, Butler W.R, Guard C.L, Gilbert R.O. Effect of prostaglandin F2 alpha on subclinical endometritis and fertility in dairy cows / K.N. Galvao, M. Frajblat, S.B. Brittin, W.R. Butler, C.L. Guard, R.O. Gilbert // *J. Dairy Sci.* – 2009. – Vol. 92. – P. 4906 – 4913.

452. Galvao K.N. Effect of intrauterine infusion of Ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows / K.N. Galvao, L.F. Greco, J.M. Vilela, M.F. Sa Filho, J.E. Santos // *J. Dairy Sci.* – 2009. – Vol. 92. – P. 1532 – 1542.

453. Galvao K.N. Effect of prostaglandin F2 alpha on subclinical endometritis and fertility in dairy cows / K.N. Galvao, M. Frajblat, S.B. Brittin, W.R. Butler, C.L. Guard, R.O. Gilbert // *J. Dairy Sci.* – 2009. – Vol. 92. – P. 4906 – 4913.

454. Gilbert R.O. Bovine endometritis: The burden of proof / R.O. Gilbert // *Cornell Vet.* – 1992. – N. 82. – P. 11 – 14.
455. Gilbert R.O. Incidence of endometritis and effects on reproductive performance of dairy cows / R.O. Gilbert, S.T. Shin, C.L. Guard, H.N Erb // *J. Dairy Sci.* – 2002. – Vol. 85. – P. 2223 – 2236.
456. Guo, J.X. Improvement of stability of polidocanol foam for nonsurgical permanent contraception / J.X. Guo, L. Lucchesi, K.W. Gregory // *Contraception.* – Aug, 2015. - v. 92. – I. 2. – p. 103-107.
457. Guo, M. Endometrial inflammation and abnormal expression of extracellular matrix proteins induced by *Mycoplasma bovis* in dairy cows / M. Guo, G. Wang, T. Lv, X. Song, T. Wang, G. Xie, Y. Cao, N. Zhang, R. Cao // *Theriogenology.* – Mar, 2014. – v. 15 (81). – I. 5. – p. 669-674.
458. Klastrup, N. Bovine mastitis. Definition and guidelines for diagnosis / N. Klastrup // *Kiel, mitchwirt. Forschungsber.* – 2002. – Vol. 37. – No. 3. – P. 254–260.
459. Klug F., Franz H., Rehbock F., Dethge B. Züchterische Aspekte zum Auftreten von ovarialzysten bei der Milchkuh. - *Mh. Veter. - Med.* – 1988. – Jg 43. – № 5. – S.149-151.
460. Koba I. Preclinical examination of complex antimicrobial preparation for treating endometritis in cows / Igor Koba, Azamat Shantyz, **Elena Novicova**, Omar Odeh Abdl-mu'tee, Nikita Daytlov // *BIO Web of Conferences* 17. – 00186 (2020). – FIES 2019. – <https://doi.org/10.1051/bioconf/20201700186>
461. Koba I. S. Etiology and pathogenesis of acute postpartum bacterial and mycotic endometritis in cows / I. S. Koba, **E. N. Novikova**, M. B. Reshetka, A.V. Luneva // *Europäische Fachhochschule.* – 2014. – № 1. – C. 3-5.
462. Kossaibati, M. A. The costs of clinical mastitis in UK dairy herds / M. A. Kossaibati // *Cattle Practice.* – 2000. – Vol. 8. – P. 323–328.



463. Krishna Murthy G.C. Bacterial mucus in repeat bovines. Indian veter. Y. – 1974. – Vol 51. – № 4. – p.264-268.
464. LeBlanc, S.J. Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows / S.J. LeBlanc // Animal. – May, 2014. – v. 8. – I. s1. – p. 54-63.
465. Ledgard, A.M. Influence of pathogenic bacteria species present in the postpartum bovine uterus on proteome profiles / A.M. Ledgard, G.A. Smolenski, H. Henderson, R.S. Lee // Reprod. Fertil. Dev. – Jan, 2015. – v. 27. – I. 2. - p. 395-406.
466. Ledgard, A.M. Influence of pathogenic bacteria species present in the postpartum bovine uterus on proteome profiles / A.M. Ledgard, G.A. Smolenski, H. Henderson, R.S. Lee // Reprod. Fertil. Dev. – Jan, 2015. – v. 27. – I. 2. - p. 395-406.
467. Lewis G.S. Steroidal regulation of uterine resistance to bacterial infection in livestock / G.S. Lewis // Reprod. Biol. Endocrin. – 2003. – Vol.1. – P.117
468. Lewis G.S. Symposium: Health problems of the postpartum cow / G.S. Lewis // J. of Dairy Science. – 1997. – Vol. 80, N. 5. – P. 984 – 994.
469. Liu C.-J. Prevalence and Major Pathogen Causes of Dairy Cows Clinical Endometritis in Northeast China / C.-J. Liu, Wang Y.-H., Yang Z.-T., Cao Y. -G., Li D.-P., Liu W.-B. and Zhang N.-S. //Asian J. of Anim. and Veterinary Adv. – 2013. – Vol. 8 – P. 124 – 129.
470. Liu C.-J. Prevalence and Major Pathogen Causes of Dairy Cows Clinical Endometritis in Northeast China / C.-J. Liu, Wang Y.-H., Yang Z.-T., Cao Y. -G., Li D.-P., Liu W.-B. and Zhang N.-S. //Asian J. of Anim. and Veterinary Adv. – 2013. – Vol. 8 – P. 124 – 129.
471. Lohuis J.A.C.M.; Coert M.; Aguer D. Development of a chronic endometritis model in dairy cows / Lohuis J.A.C.M.; Coert M.; Aguer D.// Proc.of the 12.Intern.congr.on animal reproduction. - S.l., 1992; Vol.1. - P. 63-65.

472. Madoz L.V., Westermann S., Drillich M., Kaufmann T.P., Heuwieser W. A. Clinical approach to determine false positive findings of clinical endometritis by vaginal copy by the use of uterine bacteriology and cytology in dairy cows / L.V. Madoz, S. Westermann, M. Drillich, T.P. Kaufmann, W. A. Heuwieser // *Theriogenology*. – 2010. – 74(7). – 1248–55.
473. Minaj, D. Bolile metabolice, ca bolide productie / D. Minaj, E. Suteanu, M. Marinescu, V. Crivibeau // *Rev. Cresteria anim.* 1985. – 35. – 7. – P. 37-43.
474. Mircea N., Subtivel G. P., Busu G. Lavaj peritoneal continuu in peritonetele grove post-abortum. – *Obstet. Si Ginec.* –1984. – vol. 1. – p. 37-42.
475. Nascimento H.T.S.; Cardoso F.S.; Muratori M.C.S.; Lopes J.B. Climatic adaptability of Saanen and Azul goats in Brazilian Middle-Nort / Nascimento H.T.S.; Cardoso F.S.; Muratori M.C.S.; Lopes J.B. // *Arq. brasil. Med. veter. Zootecn.* – 2009. – T.61. – N 5. – P. 1165-1172.
476. Nascimento T.F. Alteracoes morfologicas em ovarios e utero de coelhas adultas nao gestantes // *Arq.brasil.Med.veter.Zootecn.* – Belo Horizonte. – 1994. – Vol.42. – N 4. – P. 277-285.
477. Noakes, David E. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. Ninth Edition / Edited by. David E. Noakes, Timothy J. Parkinson, Gary C.W. England // W.B. Saunders Elsevier. Ltd., 2009. – P. 407–425, 198–201, 156–159.
478. Numke R., Zuber K. Uber die Behandlung von gntale katarrhen des Rindes mit ein ein presteglandin analogon and antibiotika Nieraztl. *Umsch.* –1982. – 37. – 8:548-552.
479. Paisley L.G. Mechanism and therapy for retained fetal membranes and uterine infection of cows: A review / L.G. Paisley, W.D. Mickelson, P.B. Anderson // *Theriogenology*. – 1986. – Vol. 25. – P. 353 – 381.
480. Palmer C.W. Postpartum metritis in cattle: A review of the condition and treatment / C.W. Palmer // *Large Animal Veterinary Rounds*. – 2003. – Vol. 3. – P. 8.

481. Reichel F, Sevcik B Sevsika E.e a Vyusiti oestrophanu spafa ayntheticeho amalogu alfaclorostenolu terapii necteruchporuch reprodukce skotu // Bid. Chem. Sivociane Vyroby.-Veter.– 1982. – r.18. – c.3. – S.223-230.
482. Romano Z. Diagnostamicnto de. Vacas repetidoras. - Gaceta Veter.– 1975. – 97. – 300: 515-320.
483. Ruder C.A. Uterine infections in the postpartum cow II.Possible synergistic effects of Fusobacterium necrophorum and Corynebacterium pyogens / C.A. Ruder, R.G. Sasser, R.J. Williams, J.K. Ely, R.C. Bull, J.E. Butler // Theriogenology. – 1981. – Vol. 15. – P. 573 – 580.
484. Setter, A. Nach geburtsverhaltungen nicht isoliert betrachtent / A. Setter // Rinder Welt. – 1988. – № 13. – 2. 60-61.
485. Singh J. The immune status of the bovine uterus during the peripartum period / J. Singh, R.D. Murray, G. Mshelia, Z. Woldehiwet // The Veterinary J. – 2008. – Vol. 175. – P. 301 – 309.
486. Vallet A. La retention placentaire chez la vache. Essai de prophylahie par le selenite de sodium // Rec. Med. veter. – 1985. – T. 161. – N 5. – p. 431-436.
487. Van Saun R., Bartlett P.C., Morrow D. Monitoring the effects of postpartum diseases on milk production in dairy cattle //Compendium on continuing Educat. practicing Veter. – 1987. – T. 9. – N 6. – p. F212-F220.
488. Zeddies J. Onononusche sutecheidungshilfen fur die selektion in milchvichher-den. Zuchtangsainde. – 1974. – v. 44. – № 3/3. – S. 149-171.
489. Zeremski M. Terepia ranih postpartalnih endometritisa // Veter. Alascnik. – 1981. – 35,5. – S.513-517.
490. Surbhi, L. General principles of Antimicrobial therapy / L. Surbhi // Mayo Clinic Proceedings. – 2011. – Vol. 86. – Iss. 2. – February 2011. – P. 156–167.
491. Stádník L., Evaluation of relationships between health disorders and production and reproduction traits of holstein cows in the czech republic / L. Stádník, M. Vacek, M. Štípková // Актуальные вопросы зоотехнической науки

и практики как основа улучшения продуктивных качеств и здоровья сельскохозяйственных животных V Международная науч.-практ. конф. – 2007. – Изд. "АГРУС". – Ставрополь. – С. 95-96

492. SJ LeBlanc Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review / SJ LeBlanc// The Veterinary Journal. – 176 (1). – 102-114

493. Pol, M. Relationship Between Antimicrobial Drug Usage and Antimicrobial Susceptibility of Gram-Positive Mastitis Pathogens / M. Pol, P.L. Ruegg // Journal of Dairy Science. – 2007. – Vol. 90. – Iss. 1, January 2007. – P. 262–273

494. Ball P. J. H., Peters A. R. Reproduction in cattle. Blackwellpublishing, 2004. P. 216–217

495. Bires J Zinok ako imunomodulator u preruvavcova asipahich veterinarstri / J. Bires, L.Vrezgula // 1988. – N38. – P.62-64.

496. Boddie, R. L. Efficacy of Dodecyl aminoalkyl Glycine Teat Dip Against Staphylococcus aureus and Streptococcus agalactiae Mastitis / R. L. Boddie, S. C. Nickerson // Journal of Dairy Science. – Vol. – 69. – Iss. 1, January 1986. – P. 258–259

497. Botticelli, S. Sterilitas causa ignota. / S. Botticelli // Vet. Ital. – 1963. – V. 14. – 10. – p. 820-834.

498. Burfeind, O. Diagnosis of acute puerperal metritis by electronic nose device analysis of vaginal discharge in dairy cows / O. Burfeind, M. Bruins, A. Bos, I. Sannmann, R. Voigtsberger, W. Heuwieser // Theriogenology. – 2014. – v. 82. - I. 1. – p. 64-70.

499. Brodzki, P. Trueperella pyogenes and Escherichia coli as an etiological factor of endometritis in cows and the susceptibility of these bacteria to selected antibiotics / M. Bochniarz, A. Brodzki, Z. Wrona, W. Wawron // Pol. J. Vet. Sci. – 2014. – v. 17. – I. 4. – p. 657-664.

500. Chapwanya A. Uterine disease in dairy cows: classification, diagnosis and key roles for veterinarians / A. Chapwanya // *Ir. Vet. J.* – 2008. – N. 61 – P. 183 – 185.
501. Carson, R.L. The relationship between narrow calcium-phosphorus ratio and reproductive problems in a dairy herd / R.L. Carson, A.B. Caudle, H.E. Riddle // *A case report. – Theriogenology.* – 1978. – Vol. 9. - № 6. – P. 505-507.
502. Crowe M.A., Willams E.J. Triennial lactation symposium: effects of stress on postpartum reproduction in dairy cows. *J. Anim. Sci.*, 2012, 90: 1722-1727 (doi: 10.2527/jas.2011-4674).
503. Des Côteaux L., Colloton J., Gnemmi G. *Practical Atlas of Ruminant and Camelid Reproductive Ultrasonography.* Wiley-Blackwell, 2010.– 228 p.
504. Foldi J. Bacterial complications of postpartum uterine in cattle / J. Foldi, M Kulcsar., A. Pecsí, B. Huyghe, C. De Sa, J.A.C.M. Lohuis, P. Cox, G. Huszenicza // *Anim. Reprod. Sci.* – 2006. – Vol. 96. – P. 265 – 281.
505. Miller G.Y., Dorn C.R. Costs of dairy cattle diseases of producers in Ohion / G.Y. Miller, C.R. Dorn // *Prev. vet med.* – 1990:8:171-182
506. Heppelmann, M. Effect of suppression of postpartum ovulation on endometrial inflammation in dairy cows / M. Heppelmann, A. Brömmeling, S.E. Ulbrich, M. Weinert, M. Piechotta, C. Wrenzycki, S. Merbach, H.A. Schoon, M. Hoedemaker, H. Bollwein // *Theriogenology.* – Jul, 2015. – v. 1 (84). – I. 1. – p. 155-162.
507. Hirsch, A.C. Investigation on the efficacy of meloxicam in sows with mastitis-metritis-agalactia syndrome / A.C. Hirsch, H. Philipp, R. Kleemann // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – Oct, 2003. - v. 5. – I. 26. – p. 355-360.
508. Johnson, H. Endometrial expression of selected transcripts in postpartum of primiparous Holstein cows with clinical and subclinical endometritis / H. Johnson, C.G. Torres, F. Carvallo, M. Duchens, O.A. Peralta // *Anim. Reprod. Sci.* – May, 2015. – v. 156. – p. 34-39.

509. Hartigan, P.J. An investigation into the causes of reproductive failure in dairy cows / P.J. Hartigan, J.A. Murphy, W/R/ Nunn, J.F.T. Griffin // Irish Veterinary Journal. – 1972. – Vol. 26. – N 12. – P. 245-247.

510. Kuijper E. J., van Dissel J. T., Wilcox M. H. Clostridium difficile: changing epidemiology and new treatment options (АНГЛ.) // Current Opinion in Infectious Diseases : journal. — Lippincott Williams & Wilkins (АНГЛ.)русск., 2007. — August (vol. 20, no. 4). — P. 376—383. — doi:10.1097/QCO.0b013e32818be71d. — PMID 17609596.

511. Kehrenberg C., Meunier D., Targant H., Schwarz S., Madec J. Y. Plasmid-mediated florfenicol resistance in Pasteurella trehalosi. // J. Antimicrob. Chemother.-2006.-Vol. 58.-№ 1.-P. 13-17.

512. Keyes K., Hudson C., Maurer J., Thayer S., White D., Lee M. Detection of florfenicol resistance gene in Escherichia coli isolated from sick Chickens. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000. - Vol. 44. - №2. - P. 421-424.

513. LeBlanc S.J. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A review / S.J. LeBlanc // The veterinary J. – 2008. – Vol. 176. – P. 102 – 114.

514. Magata, F. Lipopolysaccharide (LPS) inhibits steroid production in theca cells of bovine follicles in vitro: distinct effect of LPS on theca cell function in pre- and post-selection follicles / F. Magata, M. Horiuchi, A. Miyamoto, T. Shimizu // J. Reprod. Dev. – 2014. – v. 60. – I. 4. – p. 280-287.

515. Muto C. A., Jernigan J. A., Ostrowsky B. E., Richet H. M., Jarvis W. R., Boyce J. M., Farr B. M. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and enterococcus (АНГЛ.) // Infect Control Hosp Epidemiol (АНГЛ.)русск. : journal. — 2003. — May (vol. 24, no. 5). — P. 362—386. — doi:10.1086/502213. — PMID 12785411.

516. Piras, C. Changes in protein expression profiles in bovine endometrial epithelial cells exposed to *E. coli* LPS challenge / C. Piras, Y. Guo, A. Soggiu, M. Chanrot, V. Greco, A. Urbani, G. Charpigny, L. Bonizzi, P. Roncada, P. Humblot // *Mol. Biosyst.* – 2017. – Jan, 31. – v. 13. – I. 2. – p. 392-405.

517. Pohl, P, Oswald E, Van Muylem K, Jacquemin E, Lintermans P, Mainil J. *Escherichia coli* producing CNF1 and CNF2 cytotoxins in animals with different disorders / Pohl P, Oswald E, Van Muylem K, Jacquemin E, Lintermans P, Mainil J. // *Vet. Res.* – 1993. – v. 24. – I. 4. – p. 311-315.

518. Sachuk R.N. Efficiency of the aerosol intrauterine preparation "metrazol-bio" in endometritis in cows / R.N. Sachuk, O.V. Kulinich, O.A. Katsaraba // *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.* – 2017. – Т. 19. – № 82. – С. 110-113.

519. Sheldon M., Cronin J., Goetze L., Donofrio G., Schuberth H. J. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biology of reproduction.* 2009. V. 81. P. 1026–1029.

520. Sant'Ana, F.J. Lectin-binding sites on the normal and pathologic uterus of sows / F.J. Sant'Ana, E.F. Nascimento, P.F. Andrés Laube, E.J. Gimeno, C.G. Barbeito // *Reprod. Domest. Anim.* – Dec, 2009. – v. 44. – I. 6. – p. 889-893.

521. Sheldon I.M. Defining postpartum uterine disease in cattle / I.M. Sheldon, G.S. Lewis, S. LeBlanc, R.O. Gilbert // *Theriogenology.* – 2006. – Vol. 65 – P. 1516 – 1530.

522. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M. A., Pozzi E., Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis (англ.) // *J. Antimicrob. Chemother.* (англ.)русск. : journal. — 2008. — January (vol. 61, no. 1). — P. 26—38. — doi:10.1093/jac/dkm416. — PMID 17986491. (требуется подписка)

523. Vonberg, Dr Ralf-Peter Clostridium difficile: a challenge for hospitals. European Center for Disease Prevention and Control. Institute for Medical Microbiology and Hospital Epidemiology: IHE. Дата обращения 27 июля 2009. Архивировано 11 июня 2009 года.

524. Soback S., Paape M.J., Filep R., Varma K.J. Florfenicol pharmacokinetics in lactating cows after intravenous, intramuscular and intramammary administration. // J. Vet. Pharmacol. Therap. 1995. - Vol. 18. - P. 413-417.

525. Sams R.A. Florfenicol: chemistry and metabolism of novel broad-spectrum antibiotic. In: Proceedings of XVIII World Buiatrics Congress. - Bologna. -Italy. - 1994.-P. 13-7.

526. Wagener, K. Dynamics of uterine infections with Escherichia coli, Streptococcus uberis and Trueperella pyogenes in post-partum dairy cows and their association with clinical endometritis / K. Wagener, T. Grunert, I. Prunner, M. Ehling-Schulz, M. Drillich // Vet. J. – Dec, 2014. – v. 202. – I. 3. – p. 527-532.

527. Williams E.J. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle / E.J. Williams, D.P. Fischer, D.U. Pfeiffer, G.C.W. England, D.E. Noakes, H. Dobson, I.M. Sheldon // Theriogenology. – 2005. – Vol. 63. – P. 102 – 117.

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

529. Youngquist R.S. Postpartum uterine infections / R.S. Youngquist, M.D. Shore // In Current Therapy in Large Animal Theriogenology. – Saunders Co., Philadelphi, PA. – 1997. – P. 335 – 340.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2497534

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА  
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕРОДОВОГО  
ЭНДОМЕТРИТА У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА**

Патентообладатель(ли): *Общество с ограниченной ответственностью "Биотехагро" (ООО "Биотехагро") (RU), Новикова Елена Николаевна (RU), Коба Игорь Сергеевич (RU), Копыльцов Сергей Васильевич (RU), Зимин Константин Викторович (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2012146497

Приоритет изобретения **31 октября 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **10 ноября 2013 г.**

Срок действия патента истекает **31 октября 2032 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

*Б.П. Симонов*



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2538804

**СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕРОДОВОГО  
ЭНДОМЕТРИТА У КОРОВ**

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

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2013148968

Приоритет изобретения **05 ноября 2013 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **24 ноября 2014 г.**

Срок действия патента истекает **05 ноября 2033 г.**

*Врио руководителя Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

*Л.Л. Кирий*



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2613141

**Средство для лечения острого и хронического эндометрита у коров**

Изобретение принадлежит: **Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт" (ФГБНУ Краснодарский НИВИ) (RU), Новикова Елена Николаевна (RU), Решетка Михаил Борисович (RU), Коба Игорь Сергеевич (RU), Крюков Николай Иванович (RU), Дубовикова Марина Сергеевна (RU)**

Авторы: **Новикова Елена Николаевна (RU), Решетка Михаил Борисович (RU), Коба Игорь Сергеевич (RU), Крюков Николай Иванович (RU), Дубовикова Марина Сергеевна (RU)**

Защита № 2016106330

Приоритет изобретения 24 февраля 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 марта 2017 г.

Срок действия исключительного права

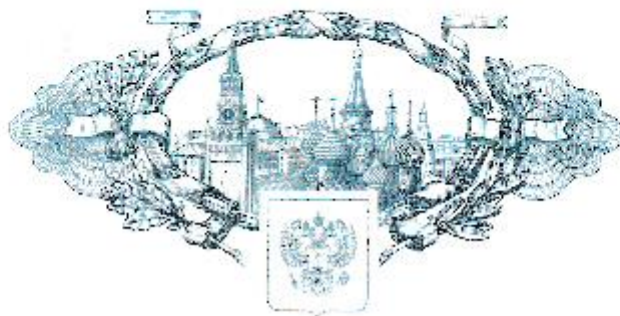
на изобретение истекает 24 февраля 2036 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Г.Н. Николаев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2629273

**Способ экспресс-диагностики скрытых воспалительных процессов молочной железы и репродуктивных органов коров**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина" (RU)*

Авторы: *Коба Игорь Сергеевич (RU), Дубовикова Марина Сергеевна (RU), Новикова Елена Николаевна (RU), Крюков Николай Иванович (RU), Лысенко Александр Анатольевич (RU)*

Заявка № 2016138251

Приоритет изобретения 26 сентября 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 28 августа 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 26 сентября 2036 г.



Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Полежаев* Г.П. Полежаев

0 6 -09- 2817



## Пробиотический препарат Гипролам для профилактики острого послеродового эндометрита у коров

**Конкурс** «За успешное внедрение инноваций  
в сельское хозяйство»

**Номинация** «Инновационные разработки  
в области ветеринарии»

Авторы разработки:

**Новикова Елена Николаевна**, канд. вет. наук, ст. науч. сотрудник,  
ассистент, **Коба Игорь Сергеевич**, д-р вет. наук, заведующий  
кафедрой, **Копыльцов Сергей Васильевич**, канд. биол. наук,  
**Зимин Константин Викторович**, главный ветеринарный врач

Адрес: 350044, Россия, г. Краснодар, ул. Калинина, 13, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина», кафедра терапии и фармакологии. Тел.: +7 (861) 221-59-42, e-mail: vetdoctor@mail.ru

352700 Краснодарский край, г. Тимашевск, ул. Выборная, д. 68, ООО «Биотехагро». Тел.: +7 (861) 309-06-24, +7 (988) 245-54-45, e-mail: bion\_kuban@mail.ru



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ВETERИНАРНОМУ И ФИТОСАНИТАРНОМУ НАДЗОРУ

**Регистрационное удостоверение  
лекарственного препарата для ветеринарного применения**

№ **005094**

Номер регистрационного удостоверения:

**02-3-21.19-4393.№ПВР-1-35.13/02987**

Дата государственной регистрации: « 23 » января 2019 г.

Наименование и адрес держателя или владельца регистрационного удостоверения  
лекарственного препарата: ООО "Биотехагро" Российская Федерация,

Краснодарский край, Тимашевский район, г. Тимашевск, Выборная ул., д. 68

Наименование и адрес юридического лица - разработчика лекарственного препарата:

ООО "Биотехагро" Российская Федерация, Краснодарский край, Тимашевский

район, г. Тимашевск, Выборная ул., д. 68

Торговое наименование лекарственного препарата: Гипролам

Международное непатентованное, или группировочное, или химическое  
наименование лекарственного препарата: не присвоено

Лекарственная форма: суспензия для внутриматочного введения

Дозировка: 100 см<sup>3</sup> (1 доза)

Регистрационное удостоверение выдано бессрочно, со сроком действия 5 лет  
(нужное подчеркнуть)

Заместитель Руководителя  
(должность)

(подпись)

Н.А. Власов  
(Ф.И.О.)

М.П.





### ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ

Общество с ограниченной ответственностью "Биотехагро"

**Зарегистрирован(а):** Инспекция МНС России №4 по г.Краснодару ОГРН 1042306451384 от 03.12.2004 года

Адрес: 352700, Россия, Краснодарский край, г.Тимашевск, ул.Выборная, д.68

Телефон: 8(861-30)9-06-66, Email: bion\_kuban@mail.ru

**в лице** генерального директора Бабарыкина Владимира Александровича

**заявляет, что** ветеринарный препарат Гипролам - лекарственный препарат для ветеринарного применения в форме суспензии для внутриматочного применения для профилактики послеродового эндометрита у коров. Упаковка: 100,0 см3 (1доза) в стерильные контейнеры полимерные для инфузионных растворов, укупоренные стерильными полимерными пробками, либо в стерильные стеклянные флаконы, укупоренные стерильными резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, либо в стерильные тубы из полимерных материалов, закупоренные термосвариванием. Хранят в закрытой упаковке производителя в морозильной камере при температуре минус 18<sup>0</sup>С, после разморозки – в чистом, сухом, защищенном от света месте при температуре от 2<sup>0</sup>С до 10<sup>0</sup>С. Срок годности – 6 месяцев от даты изготовления при температуре минус 18<sup>0</sup>С, 45 дней от даты разморозки при температуре от 2<sup>0</sup>С до 10<sup>0</sup>С. После вскрытия использовать в течение трех часов.

код ОК-034 (ОКПД2)

21.20.10.110

код ТН ВЭД

3004900009

Серийный выпуск

Изготовлен в соответствии с СТО 74267440-0005-2017 Гипролам. Стандарт организации.

Изготовитель: ООО "Биотехагро"

352700, Россия, Краснодарский край, г.Тимашевск, ул.Выборная, д.68

**соответствует требованиям**

"Ветеринарные препараты. Показатели качества. Требования и нормы" НД №13-5-2/1062 от 17.10.97, п.6.3

#### Декларация принята на основании

Протокола испытаний № 14742 от 04.04.2019, ИЦ ФГБУ «Ленинградская МВЛ», № РОСС RU.0001.21ПН40 от 08.10.2015 г, 196158, Санкт-Петербург, Московское шоссе, д.15, регистрационного удостоверения лекарственного препарата для ветеринарного применения 02-3-21.19-4393№ПВП-1-35.13/02987 от 23.01.2019 г, выданный Россельхознадзором, паспорта качества №15 от 05.03.2019 г, инструкции по применению.

Дата принятия декларации

26.04.2019

Декларация о соответствии действительна до

25.04.2022



(подпись)

*В.А. Бабарыкин*  
В.А. Бабарыкин  
(инициалы, фамилия)

#### Сведения о регистрации декларации о соответствии

Орган по сертификации ФГБУ "Ленинградская МВЛ", регистрационный номер RA.RU.11AA80,

адрес: 196158, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 15, лит.А;

Телефон: (812) 630-20-69, доб. 160, 180; электронная почта: sertifik5@gmail.com



(подпись)

#### Регистрационный номер декларации о соответствии

РОСС RU Д- RU.AA80.B.00946/19 от 26.04.2019

М. З. Татамова

(инициалы, фамилия руководителя органа по сертификации)

*Иванов*





**Инструкция  
по применению препарата Гипролам  
для профилактики послеродового эндометрита у коров**  
(Организация-разработчик – ООО «БиотехАгро», Краснодарский край, г. Тимашевск,  
ул.Выборная, 68)

**I. Общие сведения**

1. Торговое наименование лекарственного препарата: Гипролам.

Международное патентованное, или группировочное, или химическое наименование лекарственного препарата: не присвоено.

2. Лекарственная форма – суспензия для внутриматочного применения.

Гипролам изготовлен из живых культур штаммов *Lactobacillus fermentum* 44/1 (ВКПМ В-2940) и *Lactococcus lactis subsp. Lactis* 57a (ВКПМ В-3145) с добавлением вспомогательных веществ – глицерина (20%), крахмала картофельного (2,4%), глюкозы (1,6%), ГРМ-бульона (1,2%), кукурузного экстракта (0,87%), сыворотки молочной (0,45%) и воды (72,7%).

3. По внешнему виду Гипролам представляет собой суспензию светло-коричневого цвета, слабо кислого запаха с легко разбивающимся при встряхивании осадком серого цвета.

Срок годности препарата – 6 месяцев от даты изготовления при температуре минус 18°C, 45 дней от даты разморозки при температуре от 2° до 10°C. После вскрытия использовать в течение трех часов.

Допускается однократное размораживание препарата для транспортировки и хранения при температуре от 2° до 10°C в течение 9 дней с последующей заморозкой и хранением при температуре минус 18°C до истечения срока годности.

Запрещается применение препарата по истечении срока годности.

4. Гипролам расфасован по 100,0 см<sup>3</sup> (1 доза) в стерильные контейнеры полимерные для инфузионных растворов, закупоренные стерильными полимерными пробками, либо в стерильные стеклянные флаконы, закупоренные стерильными резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, либо в стерильные тубы из полимерных материалов, закупоренные термосвариванием. Каждую единицу потребительской упаковки снабжают инструкцией по применению. Вторичная потребительская упаковка не предусмотрена.

Для транспортировки Гипролам упаковывают в ящик из гофрокартона либо в коробку с крышкой из полистирола.

5. Препарат хранят в упаковке производителя в морозильной камере при температуре минус 18°C, после разморозки – в чистом, сухом, защищенном от света месте при температуре от 2° до 10°C.

Транспортировку препарата осуществляют при температуре от 2° до 10°C в чистом, сухом, защищенном от света месте.

6. Гипролам следует хранить в местах, недоступных для детей.

7. Контейнеры полимерные для инфузионных растворов, флаконы и тубы с препаратом без этикеток, с истекшим сроком годности, с нарушением целостности и/или герметичности упаковки, с измененным цветом и/или консистенцией содержимого, с наличием посторонних примесей, подлежат выбраковке с последующей утилизацией с бытовыми отходами.

8. Отпускается без рецепта ветеринарного врача.

Рассмотрено и одобрено Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт»

Протокол № 4 от 20 апреля 2017 года

Председатель совета,  
доктор ветеринарных наук

А. И. Трошин

2017 г.



### Инструкция

по применению препарата Флориназол  
(в порядке производственного опыта)

#### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

- 1.1. Препарат Флориназол представляет собой жидкость от ярко-красного до кирпично-красного цвета. В состав препарата входит рифампицин, флорфеникол, флюконазол и основа
- 1.2. Флориназол расфасовывают в канистры из полимерных материалов от 1000мл до 5000мл. Каждую упаковочную единицу снабжают инструкцией по применению и этикеткой с указанием: наименования, адреса и товарного знака организации-производителя, наименование препарата его состава и назначения, количества препарата, номера партии, номера контроля, даты изготовления, срока годности, условий хранения, номера государственной регистрации, обозначения ТУ, надписи «Для животных».
- 1.3. Препарат хранят на предприятии-потребителе, организации-потребителе в сухом защищенном от света месте при температуре от 5 до 18°C. Срок годности 2 года со дня изготовления. Флориназол после истечения срока годности применяться не должен.

#### 2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- 2.1. Препарат Флориназол обладает широким спектром действия, активен в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий (в т.ч. антибиотикорезистентных штаммов), дрожжеподобных и мицелиальных (плесневых) грибов. При применении в терапевтических дозах действует бактерицидно и бактериостатически. Механизм действия. Ингибирует активность ДНК-зависимой РНК - полимеразы у

«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по учебной и  
воспитательной работе  
ФГБОУ ВО Уральского государственного  
аграрного университета  
к.б.н. доцент О.Н. Изверова

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2020

#### СПРАВКА

О внедрении результатов диссертационного исследования Новиковой Елены Николаевны на тему: «Этиология и патогенез неспецифического послеродового эндометрита и разработка системы его профилактики и терапии у коров».

Материалы диссертационного исследования Е.И. Новиковой, по изучению распространения, этиологии, патогенеза, терапии и профилактики неспецифических острых послеродовых эндометритов у коров, а также способов диагностики воспалительных заболеваний матки с использованием метода экспресс - диагностики скрытых воспалительных процессов молочной железы и репродуктивных органов коров, а также разработанные мероприятия по профилактике и лечению неспецифического острого послеродового эндометрита у коров использованы в учебном процессе ФГБОУ ВО Уральского государственного аграрного университета при чтении курса лекций и проведении практических занятий по дисциплине «Акушерство и гинекология» по специальности 36.05.01 «Ветеринария».

Материалы рассмотрены и одобрены на заседании кафедры «Хирургии, акушерства и микробиологии» факультета ветеринарной медицины и экспертизы Уральского ГАУ протокол № 10 от 17.06.2020 г.

Заведующий кафедрой хирургии,  
акушерства и микробиологии  
д.в.н., профессор



М.И. Барашкин

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
КРАСНОДАРСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ  
ИНСТИТУТ

Рассмотрено и одобрено  
Ученым советом ФГБНУ  
«Краснодарский научно-  
исследовательский  
ветеринарный институт»

Протокол

№ 16 от 26 апреля 2017  
года

Председатель совета,  
доктор ветеринарных наук

А. Н. Трошин

" 26 апреля 2017 г.



**ФЛОРИНАЗОЛ**

Технические условия

ТУ 9337-02-00670232-17

(в порядке широкого производственного испытания в течение 2016-2017гг.)

Дата введения в действие  
« 26 апреля 2017г.

РАЗРАБОТАНО:

Директор ФГБНУ  
Краснодарский НИВИ,  
д. в. н.

А. Н. Трошин

Зав. кафедрой терапии и  
фармакологии ФГБОУ ВО КГАУ  
имени И. Т. Трубилина, д. в. н.  
И. С. Коба

Старший научный сотрудник  
лаборатории акушерства и  
гинекологии с-х животных ФГБНУ  
КНИВИ

Е. Н. Новикова

Аспирант  
лаборатории акушерства и  
гинекологии с-х животных ФГБНУ  
КНИВИ

М. С. Дубовикова

Краснодар, 2017 г.



И. С. Коба  
Е. Н. Новикова  
М. С. Дубовикова

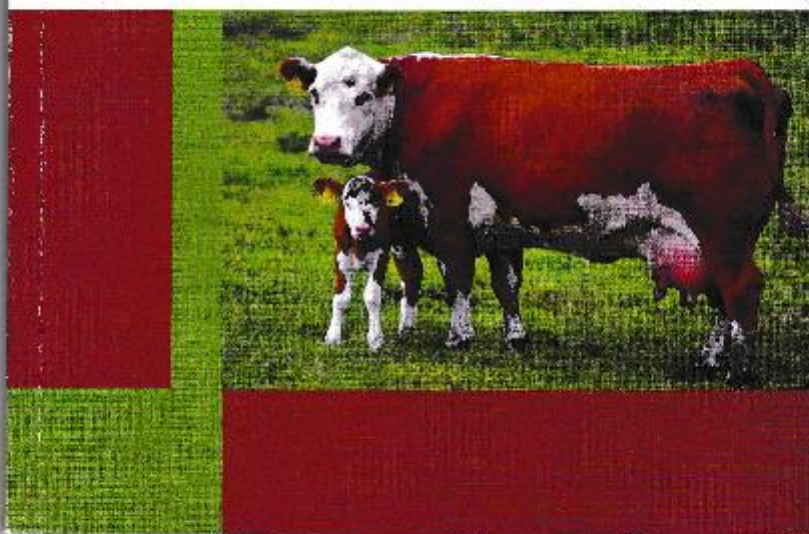
**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТРОГО  
И ХРОНИЧЕСКОГО  
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО  
ЭНДОМЕТРИТА У КОРОВ**

Монография



И. С. Коба, Е. Н. Новикова

# **П**РИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКА ГИПРОЛАМА В ПРОФИЛАКТИКЕ ЭНДОМЕТРИТА У КОРОВ



УТВЕРЖДАЮ



Директор УОХ «Кубань»

Г.В. Догойда

АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, главный вет. врач УОХ Кубань, ст. Елизаветинская, г. Краснодар Решетка М.Б., вет. врач УОХ Кубань, ст. Елизаветинская, г. Краснодар Левченко С.С., старший научный сотрудник отдела терапии и акушерства КНИВИ – осн ФГБНУ КНИЦЗВ Новикова Е.Н., заведующий кафедрой терапии и фармакологии ФГБОУ ВО КГАУ имени И.Т. Трубилина Коба И.С. составили настоящий акт в том, что мы провели исследование нового препарата Флориназол в комплексной схеме профилактики и лечения острого послеродового эндометрита у коров.

Изучение эффективности комплексных схем профилактики и лечения острых послеродовых эндометритов проводили на 10 коровах в период с 7.02.2018 г. по 16.07.2018 г.

Коров разделили на 2 группы по принципу пар-аналогов. Для предотвращения распространения в родополовых путях коров условно-патогенной микрофлоры, сразу после отделения последа коровам вводили предварительно подогретый до 37-38<sup>0</sup>С комплексный антимикробный и антимикотический препарат флориназол в дозе 100 см<sup>3</sup> внутриматочно. В первый день после отела внутримышечно для нормализации гормонального статуса применяли Эстрадиол-дипропионат в/м в дозе 4,0—8,0 см<sup>3</sup>, а на 2,4,6 дни после отела для стимулирования сокращения мускулатуры матки Утеротон в дозе 10 см<sup>3</sup> внутримышечно. Для мобилизации и стимуляции защитных сил организма вводили препарат патогнетической терапии Ихглоковит парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа или слева от анального отверстия в дозе 50мл. В контрольной группе коровам в первый день после отела внутриматочно вводили препарат ниокситил форте также после отделения последа в дозе 75 см<sup>3</sup>. Препараты патогнетической терапии, а также миотропные препараты вводились аналогично опытной группе.

Комиссия отметила, что при применении схемы с флориназолом из 55 коров острым послеродовым эндометритом заболело 3 коровы, что составило 5%. Полная инволюция матки отмечалась через 14 дней после отела у 53 коров. Матка находилась в тазовой полости и хорошо реагировала на ректальный массаж, выделения из влагалища отсутствовали.

В контрольной группе острым послеродовым эндометритом заболело 11 коров, что составило 20%. Количество дней от отела до оплодотворения составило в опытной группе в среднем 65 дней, в контрольной группе 80 дней.

Коров заболевших острым послеродовым эндометритом подвергли лечению по следующей схеме: комплексный антимикробный и фунгицидный препарат флориназол внутриматочно по 100 см<sup>3</sup> с интервалом 48 часов, 4-7 раз до клинического выздоровления, утеротон по 10 см<sup>3</sup> внутримышечно, трехкратно с интервалом 24 часа. Ихтиоловит - парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа или слева от анального отверстия в объеме 50 см<sup>3</sup> четырехкратно, с интервалом 48 ч. Элеовит - внутримышечно, в дозе 10 см<sup>3</sup> двукратно с интервалом 10 дней.

В контрольной группе лечение проводили по той же схеме, но с применением антимикробного препарата ниокситил форте внутриматочно в дозе 75 см<sup>3</sup> с интервалом 48 часов.

Комиссия отметила, что при применении схемы с флориназолом выздоровление у 3 коров наступило после в среднем 4 введения препарата в комплексной схеме. После лечения у коров опытной группы отмечалась полная инволюция матки. Матка находилась в тазовой полости и хорошо реагировала на ректальный массаж, выделения из влагалища отсутствовали. В контрольной группе для выздоровления потребовалось в среднем 5 введений ниокситила. У трех коров выздоровление не наступило и появилась необходимость заменить этиотропный препарат.

Подписи:  
главный вет. врач  
УОХ Кубань,  
ст. Елизаветинская,  
г. Краснодар  
вет. врач УОХ Кубань,  
ст. Елизаветинская,  
г. Краснодар  
ст. научный сотрудник  
отдела терапии и  
акушерства  
КНИВИ – осп ФГБНУ  
КНЦЗВ  
заведующий кафедрой  
терапии и фармакологии  
ФГБОУ ВО «КГАУ  
имени И.Т. Трубилина»



М.Б. Решетка



С.С. Левченко



Е.Н. Новикова



И.С. Коба



1

Утверждаю:  
Директор ООО «ЮКа»  
Брюховецкого района  
Пелих А.А.



*М.Пелих*  
« 18 » 09 2012г.

### АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, младший научный сотрудник лаборатории акушерства и гинекологии с/х животных Краснодарского НИВИ Певикова Е.Д., главный ветеринарный врач ООО «Биотехагро» Зимин К.В., главный ветеринарный врач хозяйства ООО «ЮКа» Черныш А.В., заведующая МТФ №1 Сиенко И.И., составили настоящий акт в том, что нами была проведена проверка профилактической эффективности бактериального препарата «Гипролам», разработанного сотрудниками лаборатории акушерства и гинекологии с/х животных Краснодарского НИВИ и сотрудниками ООО «Биотехагро» для профилактики эндометрита у коров.

Профилактическая эффективность «Гипролама» определялась на 10 коровах в послепартальный период с 14.08.2012г. по 18.09.2012г.

Препарат «Гипролам», после туалета наружных половых органов вводили коровам дважды в среднюю часть шейки матки в дозе 100 мл. Первое введение в первые 12 часов после отела, второе введение в такой же дозировке через 24 часа после первого введения.

Комиссия отмечает, что из 10 подвергшихся профилактике коров у 9 (90%) не наблюдалось клинических признаков эндометрита.

Характерно отметить, что на 4-5 сутки после введения препарата наблюдается обильные истечения серо-коричневого экссудата из полости матки, который не обладает изорозным запахом и продолжает выделяться до 15 дней после отела. К 25-30 дню отмечается полная инволюция матки.

Матка находится в тазовой полости и хорошо реагирует на ректальный массаж.

Считаем, что препарат «Гипролам» является эффективным средством для профилактики послеродового эндометрита и субинволюции матки у коров.

Подписи:

Научный сотрудник Краснодарского НИВИ  Новикова Е.Н.

Главный ветеринарный врач  
ООО «Биотехагро»  Зимин К.В.

Главный ветеринарный врач  
ООО «ЮКа»  Черныш А.В.

Заведующая МТФ №1  
ООО «ЮКа»  Сиенко Н.Н.



## АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, главный вет. врач АО «Кубань» ст. Журовской Кореновского района Полынов С.И., вет. врач АО «Кубань» ст. Журовской Кореновского района Деминко Е.Т., старший научный сотрудник отдела терапии и акушерства КНИВИ-оси ФГБНУ КНЦЗВ Новикова С.И., заведующий кафедрой терапии и фармакологии ФГБОУ ВО КГАУ имени И.Т. Трубилина Коба Ч.С. составили настоящий акт в том, что мы провели исследование нового препарата Флориназол в комплексной схеме профилактики и лечения острого послеродового эндометрита у коров.

Эффективность комплексной схемы профилактики и лечения с препаратом Флориназол устанавливали на 60 коровах в первый-второй день после отела с 16. 04. 2018 г. по 21 05. 2018 г. Параллельно проводили профилактику коров по аналогичной схеме, где в качестве антибактериального препарата использовали ниокситил форте.

Коров разделили на 2 группы по принципу пар-аналогов. Для предотвращения распространения в родополовых путях коров условно-патогенной микрофлоры, сразу после отделения последа коровам вводили предварительно подогретый до 37-38° С комплексный антимикробный и антимикозный препарат флориназол в дозе 100 см<sup>3</sup> внутриматочно. В первый день после отела внутримышечно для нормализации гормонального статуса применяли Эстрадиол-дипропионат в/м в дозе 4,0—8,0 см<sup>3</sup>, а на 2,4,6 дни после отела для стимулирования сокращения мускулатуры матки Утеротон в дозе 10 см<sup>3</sup> внутримышечно. Для мобилизации и стимуляции защитных сил организма вводили препарат патогенетической терапии Ихглоковит парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа или слева от анального отверстия в дозе 50мл. В контрольной группе коровам в первый день после отела внутриматочно вводили препарат ниокситил форте также после отделения последа в дозе 75 см<sup>3</sup>. Препараты патогенетической терапии, а также миотропные препараты вводились аналогично опытной группе.

Комиссия отметила, что при применении схемы с флориназолом из 30 коров острым послеродовым эндометритом заболело 2 коровы, что составило 6.7 %. Полная инволюция матки отмечалась через 14 дней после отела у 28 коров. Матка находилась в тазовой полости и хорошо реагировала на ректальный массаж, выделения из влагалища отсутствовали.

В контрольной группе острым послеродовым эндометритом заболело 4 коровы, что составило 13.3 %. Количество дней от отела до

оплодотворения составило в опытной группе в среднем 65 дней, в контрольной группе 77 дней.

Коров заболевших острым послеродовым эндометритом подвергли лечению по следующей схеме: комплексный антимикробный и фунгицидный препарат флориназол внутриматочно по 100 см<sup>3</sup> с интервалом 48 часов, 4-7 раз до клинического выздоровления, утеротон по 10 см<sup>3</sup> внутримышечно, трехкратно с интервалом 24 часа. Ихглоковит - парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа или слева от анального отверстия в объеме 50 см<sup>3</sup> четырехкратно, с интервалом 48 ч. Элеовит – внутримышечно, в дозе 10 см<sup>3</sup> двукратно с интервалом 10 дней.

В контрольной группе лечение проводили по той же схеме, но с применением антимикробного препарата ниокситил форте внутриматочно в дозе 75 см<sup>3</sup> с интервалом 48 часов.

Комиссия отметила, что при применении схемы с флориназолом выздоровление у 2 коров наступило после 4 введений препарата в комплексной схеме. После лечения у коров опытной группы отмечалась полная инволюция матки. Матка находилась в тазовой полости и хорошо реагировала на ректальный массаж, выделения из влагалища отсутствовали. В контрольной группе для выздоровления потребовалось в среднем 4,75 введений ниокситила. У 1 коровы выздоровление после 6 применений не наступило и появилась необходимость поменять препарат.

Подписи:

главный вет. врач  
АО «Кубань»



*Часеница Е.И.*

вет. врач АО «Кубань»

*Ремченко Е.Т.*

ст. научный сотрудник  
отдела терапии и акушерства  
КНИВИ – осп ФГБНУ КНЦЗВ

*И.И. Новикова Е.И.*

заведующий кафедрой терапии  
и фармакологии ФГБОУ ВО  
«КГАУ имени И.Т. Трубилина»

*Ю.И. Кабанов И.С.*

Утверждаю:  
Генеральный директор  
ЗАО АФ «Искра»  
Тимашевского района  
Фандий В.Н.



2012г.

### АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, младший научный сотрудник лаборатории акушерства и гинекологии с/х животных Краснодарского НИВИ Невикова Е.Н., главный ветеринарный врач ООО «Биотехатро» Зимин К.В., главный ветеринарный врач хозяйства ОАО «Искра» Андиферова Т.П., заведующая МТФ №2 Лезенко Н.Н. составили настоящий акт в том, что нами была проведена проверка профилактической эффективности бактериального препарата «Гиролам», разработанного сотрудниками лаборатории акушерства и гинекологии с/х животных Краснодарского НИВИ и сотрудниками ООО «Биотехатро» для профилактики эндометрита у коров.

Профилактическая эффективность «Гиролама» определялась на 56 коровах в послеродовой период с 20.05.2012г. по 30.07.2012г.

Препарат «Гиролам», после туалета наружных половых органов вводили коровам дважды в среднюю часть шейки матки в дозе 100 мл. Первое введение в первую 12 часов после отела, второе введение в такой же дозировке через 24 часа после первого введения.


Комиссия отмечает, что из 56 подвергшихся профилактике коров у 48 (85,7%) не наблюдалось клинических признаков эндометрита.

Характерно отметить, что на 4-5 сутки после введения препарата наблюдается обильные выделения серо-коричневого экссудата из полости матки, который не обладает ихорозным запахом и продолжает выделяться до 15 дней после отела. К 25-30 дню отмечается полная инволюция матки.

Матка находится в газовой полости и хорошо реагирует на ректальный массаж.

Считаем, что препарат «Гипролам» является эффективным средством для профилактики послеродового эндометрита и субинволюции матки у коров.

Подпись:

Научный сотрудник Краснодарского НИВИ  Новикова Е.Н.

Главный ветеринарный врач  
ООО «Биотехагро»  Зимин К.В.

Главный ветеринарный врач  
ЗАО АФ «Искра»  Анциферова Т.Н.

Заведующая МТФ №2  
ЗАО АФ «Искра»  Левенко Н.Н.

**ПАСПОРТ**  
 № 49 от 20/06/2018 г.

**качества лекарственного средства для животных Гипралам**

Наименование организации-производителя: ООО «БиотехАгро»  
 Адрес организации-производителя: 52700, Россия, Красноярский край, Тельмановский район, п.с.п. Тельмановский, 36  
 Наименование препарата: лекарственное средство для животных Гипралам  
 СТО: 74267440-0005-2015  
 Номер регистрационного удостоверения: 02-3-10-16-2345 № ИДП-1-35-1302987  
 Содержимое действующего вещества: живые микробные биостероида Lactobacillus fermentum 04-1, Lactococcus lactis subsp. lactis 57  
 Объем препарата в единые упаковки (масса нетто упаковки/единицы): 100г/шт  
 Условия хранения: хранить в сухом месте, проветриваемом помещении при температуре не выше +18°C, после разбора упаковки в течение суток, защищенном от света, помещенной в герметичную упаковку при температуре 2-8°C (4°C)  
 Номер серии: 71  
 Дата выпуска: 24.07.2017 г.  
 Объем серии: 19 шт.  
 Срок годности (месяц, год): 24.01.2018 г.  
 Номер контроля: 67

**Результаты испытаний по показателям качества, предусмотренных СТО 74267440-0005-2015**

Наименование показателя	Характеристика по нормам по СТО	Фактическая характеристика по нормам	Документ об испытаниях (наименование, дата, номер)
Внешний вид, цвет	Сухой порошок белого цвета, слабо кислого запаха с легкой рыхлостью, при перемешивании образуется сыпучая масса	Сухой порошок белого цвета, слабо кислого запаха с легкой рыхлостью, при перемешивании образуется сыпучая масса	Сертификат № 37411 определения качества серийной продукции от 03.08.2017г.
Кислотность, % не менее	30	63	
Колониеобразование микробных биостероидов: КОБ (г/г), не менее: Lactobacillus fermentum 44-1 (ВКМ В-2940) Lactococcus lactis subsp. lactis 57 (ВКМ В-3145)	5,0 x 10 <sup>7</sup>	2,5 x 10 <sup>8</sup>	
Микробиологическая чистота	Должен быть бездействующим	Бездействующий	
Подлинность	При микроскопическом исследовании препарата: Lactobacillus fermentum 44-1 и Lactococcus lactis subsp. lactis 57	Соответствует	
Бактерицидность в отношении патогенов	Бездействующий	Бездействующий	

**Заключение: соответствует требованиям СТО 74267440-0005-2015, серия препарата разрешается к выпуску в обращение**

Главный микробиолог  
 ООО «БиотехАгро»



О.З. Милохова

Уполномоченное лицо,  
 Руководитель ИПЛ



Н.А. Вигрий

## АКТ

о проведении клинических испытаний препарата Гипролам, предназначенного для профилактики послеродового эндометрита у коров, произведенного по СТО 74267440-0005-2015 (новая редакция), в ЗАО «Лебяжье-Чепигинское» Брюховещкого района Краснодарского края на МГФ №2 на коровах голштинско-фризской породы

Мы, нижеподписавшиеся, составили настоящий акт о том, что нами проведены исследования профилактической эффективности биопрепарата «Гипролам», произведенного по новым техническим условиям (СТО 74267440-0005-2015), на коровах голштинско-фризской породы на МГФ №2 в ЗАО «Лебяжье-Чепигинское» Брюховещкого района Краснодарского края.

Профилактическая эффективность определялась в послеродовой период с 02.02.2015 по 30.03.2015г. по схеме, изложенной в инструкции на Гипролам

Всего было задействовано 18 животных, которых распределили на 2 группы по 9 голов (опытная и контрольная). Животные были разделены по принципу пар-аналогов. Животным первой опытной группы препарат Гипролам вводили внутриматочно в дозе 100 мл двукратно: в первые 12 часов после отела, а затем введение повторяли через 24 часа. Во второй контрольной группе использовалась общепринятая в хозяйстве схема: однократно в первый день после отела внутриматочно вводили антибиотический препарат «Рихометрин» в дозе 50 мл.

За животными вели постоянное наблюдение, учитывая кратность введения профилактических средств, время отделения послета, профилактическую эффективность. У животных учитывали их клиническое состояние, консистенцию и количество истечений, на 13-15 день проводили ректальные исследования, определяли величину, ригидность матки, степень рефракции млечных волокон.

Для определения приживаемости микрофлоры в родополовых путях коров проводили взятие проб влагалищной слизи у животных сразу после отела до введения первой дозы препарата Гипролам и на 5 сутки после отела.

По результатам наблюдения за животными (таблица 1) установлено, что в опытной группе при использовании препарата Гипролам у 6 (66,6%) животных не отмечали признаков острого послеродового эндометрита, в то время как в контрольной группе процент не заболевших животных составлял 44,4% (4 коровы), что на 22,2% меньше. Следует отметить, что у животных опытной группы на 4-5 сутки после второго введения Гипролама наблюдались обильные истечения серо-коричневого экссудата из полости матки, которые не обладали ихорозным запахом, продолжительностью до 15 дней после отела. Инволюция матки наступала на 25-30 день после отела. Матки находились в тазовой полости и хорошо реагировали на массаж. В контрольной группе инволюционные процессы затягивались, в результате чего приходилось применять дополнительное лечение в виде утеротропных и витаминных препаратов.

Таким образом, при применении Гипролама у животных быстрее восстанавливался родоловой аппарат, отделение послета протекало легче и быстрее.



Таблица 1

Эффективность препарата Гипролама для профилактики послеродовой патологии у коров

Группы	Не заболело послеродовым эндометритом		Задержание послела регистрировали		Послеродовой парез	
	животных	%	животных	%	животных	%
Опытная группа - (n=9)	6	66,6	2	22,2	1	11,1
Контрольная группа - (n=9)	4	44,4	6	66,6	3	33,3

Считаем, что применение Гипролама в первые 12 часов после отела, а затем через 24 часа позволяет профилаксировать эндометрит у 66,6% животных, что по сравнению с контролем больше на 22,2%, а задержание послела отмечали у 22,2% животных, что по сравнению с контролем меньше на 44,4%.

Применение данной схемы профилактики позволяет уменьшить процент заболеваемости эндометритом и задержания послела.

Главный ветеринарный врач  
ЗАО «Лебяжье-Чепигинское»

Ветеринарный врач М.И. Савченко  
ЗАО «Лебяжье-Чепигинское»

Зав. лабораторией акушерства  
и гинекологии с-х животных  
Краснодарского НИВИ

Старший научный сотрудник лаборатории  
акушерства и гинекологии с-х животных  
Краснодарского НИВИ



*Савченко В.А.*  
*Бачалоза Г.Н.*

Савченко В.А.

Бачалоза Г.Н.

*Коба И.С.*

Коба И.С.

*Новикова Е.Н.*

Новикова Е.Н.

«Утверждаю»  
генеральный директор ЗАО «ПЗ Гражданский»  
Приозерского района Ленинградской области  
Степанов П. А.

5 августа 2014 г.



Акт

Мы, нижеподписавшиеся, зам. ген. директора по животноводству Гаранин В. С., ст. ветеринарный врач Королева Н. Т., ветеринарный врач Савельева Т. Н. ЗАО «ПЗ Гражданский», Приозерского района, Ленинградской области, составили настоящий акт о том, что нами была проведена проверка профилактической эффективности бактериального препарата «Гипролам», разработанного сотрудниками акушерства и гинекологии с/х животных Краснодарского НИВИ, сотрудниками ООО «БИОтехагро».

Профилактическая эффективность препарата «Гипролам», определялась на коровах в послеродовый период с 14.03.14 по 14.04.14. Препарат «Гипролам» вводили внутриматочно в дозе 100 мл дважды, первый раз после отела через 12 часов, затем через 24 часа.

Комиссия отмечает, что из 20 подвергавшихся профилактике коров не наблюдалось клинических признаков эндометрита. Характерно отметить, что на 4-5 сутки после применения препарата наблюдались обильные истечения серо-коричневого цвета из полости матки, которые не обладали ихорозным запахом и продолжались 15 дней. К 30 дню отмечалось, что состояние матки в норме, матка находится в тазовой полости, хорошо реагирует на массаж, безболезненно.

Считаем, что препарат «Гипролам» является эффективным средством для профилактики послеродового эндометрита и субинволюции матки у коров.

Заместитель ген. директора по животноводству  
Старший ветеринарный врач  
Ветеринарный врач

Гаранин В. С.  
Королева Н. Т.  
Савельева Т. Н.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ КНИВИ  
доктор ветеринарных наук



А. Н. Трошин

14.07.2017

### АКТ

лабораторных исследований антибиотиков рифампицин и флорфеникол

Целью настоящих исследований было определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков: рифампицин и флорфеникол в отношении условно-патогенной микрофлоры, вызывающей острый послеродовой эндометрит у коров в рамках доклинических исследований препарата флориназол. За минимальную подавляющую концентрацию принимали наименьшую концентрацию антибиотика (из серии последовательных двукратных разведений), обеспечивающую отсутствие роста микроорганизмов. Нами были проведены последовательные двукратные разведения антибиотиков рифампицин и флорфеникол в мясопептонном агаре.

Таблица 1- Определение МПК антибиотика рифампицин

Тест культуры	Разведение (мкг/мл)					
	1500	750	370	185	92,5	46,25
<i>C. freundii</i>	-	-	-	-	+	+
<i>E. intermedium</i>	-	-	-	-	+	+
<i>S. gallinarum</i>	-	-	-	-	+	+
<i>St. epidermidis</i>	-	-	-	-	-	-
<i>E. agglomerans</i>	-	-	-	-	-	-
<i>St. aureus</i>	-	-	-	-	-	+
<i>Kl. pneumonia</i>	-	-	-	-	-	+
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+

По данным, представленным в таблице 1 можно сделать вывод, что МПК рифампицина составляет 185 мкг/мл. Эта концентрация антибиотика подавляет рост всех представленных микроорганизмов. Концентрация 92,5 мкг/мл подавляет рост *St. epidermidis*, *E. agglomeralis*, *St. aureus*, *Kl. pneumonia*, *E.coli* и не задерживает рост *C. freundii*, *E. intermedium*, *S. gallinarum*.

Таблица 2- Определение МПК антибиотика флорфеникол

Тест культуры	Разведение (мкг/мл)					
	500	250	125	62,5	15,62	7,8
<i>C.freundii</i>	-	-	-	-	+	+
<i>E. intermedium</i>	-	-	-	+	+	+
<i>S. gallinarum</i>	-	-	-	-	+	+
<i>St. epidermidis</i>	-	-	-	+	+	+
<i>E. agglomeralis</i>	-	-	-	+	+	+
<i>St. aureus</i>	-	-	-	-	-	+
<i>Kl. pneumonia</i>	-	-	-	-	+	+
<i>E.coli</i>	-	-	+	-	-	+

По данным таблицы 2 видно, что минимальной подавляющей концентрацией является концентрация 250 мкг/мл. Эта концентрация подавляет рост всех представленных микроорганизмов. Концентрация флорфеникола 125 мкг/мл подавляет рост *C.freundii*, *E. intermedium*, *S. gallinarum*, *St. epidermidis*, *E. agglomeralis*, *St. aureus*, *Kl. pneumonia* и не задерживает рост *E.coli*.

Таким образом, МПК рифампицина в отношении выделенной у коров, больных эндометритом составляет 182 мкг/мл, а МПК флорфеникола 250 мкг/мл.

Старший научный сотрудник  
отдела терапии и акушерства,  
кандидат ветеринарных наук



Новикова Е.Н.



Директор ОАО «Родина»

С. С. Денисенко

АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, главный ветврач ОАО «Родина», ст. Копанская, Ейский р-н. Халсагаев Р. В., старший научный сотрудник отдела терапии и акушерства КНИВИ – осн ФГБНУ КНИЦЗВ Нобилова Е. Н., заведующий кафедрой терапии и фармакологии ФГБОУ ВО КГАУ имени И.Т. Трубилина Рева И. С. составили настоящий акт в том, что мы провели исследование нового препарата Флориназол в комплексной схеме профилактики и лечения острого послеродового эндометрита у коров.

Изучение эффективности комплексных схем профилактики и лечения острых послеродовых эндометритов изучали на 110 коровах в период с 5.02.2018 г. по 6.07.2018 г.

Коров разделили на 2 группы по принципу пар-аналогов. Для профилактики острого послеродового эндометрита сразу после отделения последа коровам вводили предварительно подогретый до 37-38° С комплексный антимикробный и антимикозный препарат флориназол в дозе 100 см<sup>3</sup> внутриматочно. В первый день после отела внутримышечно для нормализации гормонального статуса применяли Эстрадиол-дипропионат в/м в дозе 4,0—8,0 см<sup>3</sup>, а на 2,4,6 дни после отела для стимулирования сокращения мускулатуры матки Утеротон в дозе 10 см<sup>3</sup> внутримышечно. Для мобилизации и стимуляции защитных сил организма вводили препарат патогенетической терапии Ихтиолоквит парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа или слева от анального отверстия в дозе 50мл. В контрольной группе коровам в первый день после отела внутриматочно вводили препарат ниоксигил форте также после отделения последа в дозе 75 см<sup>3</sup>. Препараты патогенетической терапии, а также мнотропные препараты вводились аналогично опытной группе.

Комиссия отметила, что при применении схемы с флориназолом из 55 коров острым послеродовым эндометритом заболело 3 коровы, что составило 5,5 %. Полная involуция матки отмечалась через 14 дней после отела у 53 коров. Матка находилась в тазовой полости и хорошо реагировала на ректальный массаж, выделения из влагалища отсутствовали.

В контрольной группе острым послеродовым эндометритом заболело 7 коров, что составило 12,7 %. Количество дней от отела до оплодотворения составило в опытной группе в среднем 78 дней, в контрольной группе 94 дня.

Коров заболевших острым послеродовым эндометритом подвергли лечению по следующей схеме: комплексный антимикробный и фунгицидный препарат флориназол внутриматочно по 100 см<sup>3</sup> с интервалом 48 часов, 4-7 раз до клинического выздоровления, утеротон по 10 см<sup>3</sup> внутримышечно, трехкратно с интервалом 24 часа. Ихтиолоквит – парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа или слева от анального отверстия в объеме 50 см<sup>3</sup> четырехкратно, с интервалом 48 ч. Элеовит – внутримышечно, в дозе 10 см<sup>3</sup> двукратно с интервалом 10 дней.

В контрольной группе лечение проводили по той же схеме, но с применением антимикробного препарата нioxитил форте внутриматочно в дозе 75 см<sup>3</sup> с интервалом 48 часов.

Комиссия отметила, что при применении схемы с флоризазолом выздоровление у 3 коров наступило после в среднем 4 введения препарата в комплексной схеме. После лечения у коров опытной группы отмечалась полная инволюция матки. Матка находилась в тазовой полости и хорошо реагировала на ректальный массаж, выделения из влагалища отсутствовали. В контрольной группе для выздоровления потребовалось в среднем 6 введений нioxитила.

Подписи:

главный врач  
ОАО «Родина»,  
ст. Копанская,  
Ейский р-он



ст. научный сотрудник  
отдела терапии и акушерства  
КНИВИ – осн ФГБНУ КИЦЗВ

*Handwritten signature of E.N. Novikova*

Е.Н. Новикова

заведующий кафедрой терапии  
и фармакологии ФГБОУ ВО  
«КГАУ имени И.Т. Трубилина»

*Handwritten signature of I.S. Koba*

И.С. Коба

## АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, главный вет. врач ООО Филиал Смоленский «Предгорье Кавказа» Самоев Ф.И., вет. врач МТФ №2 Согалов А.И., зав. фермой Лавинов Е.П., зав. лаборатории акушерства и гинекологии с/х животных Краснодарского НИВИ Коба И.С., научный сотрудник лаборатории акушерства и гинекологии с/х животных Краснодарского НИВИ Решетка И.Б., составили настоящий акт в том, что нами была проведена проверка профилактической эффективности бактериального препарата «Гипролам» совместно с ферментно-пробиотической кормовой смесью «Бацелл М».

Профилактическая эффективность «Гипролама» с «Бацеллом М» определялась на 30 коровах в послеродовой период с 1 января 2013г. по 24 марта 2013г.

Кормовую смесь «Бацелл М» скармливали коровам на протяжении всего сухостойного периода в количестве 60 г на 1 корову. После отела проводили туалет наружных половых органов коров и вводили препарат «Гипролам» дважды в среднюю часть шейки матки в дозе 100 мл в первые 12 часов после отела, а затем через 24 часа.

Комиссия отмечает, что из 30 подвергшихся профилактике коров у 28 (93,3%) не наблюдалось задержаний последа, а у 24 (80%) животных не отмечали клинических признаков эндометрита (Приложение 1).

Характерно отметить, что на 4-5 сутки после введения препарата наблюдается обильные истечения серо-коричневого экссудата из полости матки, который не обладает ихорозным запахом и продолжает выделяться до 15 дней после отела. К 25-30 дню отмечается полная инволюция матки. Матка находится в тазовой полости и хорошо реагирует на ректальный массаж.

Считаем, что ферментно-пробиотическая кормовая смесь «Бацелл М» совместно с препаратом «Гипролам» является эффективным комплексом для профилактики задержаний последа, а также послеродового эндометрита и субинволюции матки у коров.

Подписи:

Главный вет. врач

Вет. Врач МТФ №2

Зав. фермой

Зав. лаборатории акушерства и гинекологии с/х животных КНИВИ

Научный сотрудник лаборатории акушерства и гинекологии с/х животных НИВИ



## АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, главный вет. врач Семешов Ф.И., вет. врач МЛФ №2 Шушаров М.В. старший научный сотрудник лаборатории акушерства и гинекологии с.-х. животных Ильчикова С.И., аспирант лаборатории акушерства и гинекологии с.-х. животных Дубовикова М.С. составили настоящий акт в том, что мы провели исследование нового препарата Флориназол в комплексной схеме лечения острого послеродового эндометрита у коров.

Эффективность комплексной схемы лечения с препаратом Флориназол устанавливали на 40 коровах в послеотельный период с установленным диагнозом острый послеродовой эндометрит с 7.07.2017 г. по 16.07.2017 г. Параллельно проводили лечение коров по схеме, применяемой в хозяйстве. В качестве антибактериального препарата применяли нioxитил. В качестве сокращающего использовали утеротон, в качестве заместительной терапии иxглюковит и элеовит.

Коров разделили на 2 группы по принципу пар-аналогов. В первой группе коровам вводили флориназол внутриматочно по 100 мл с интервалом 48 ч, утеротон по 10мл внутримышечно трехкратно с интервалом 24 ч. Иxглюковит парентерально в передне-верхний угол прямокишечной ямки справа или слева от анального отверстия в дозе 50 мл четырехкратно с интервалом 48 ч. Элеовит внутримышечно в дозе 10 мл двукратно и интервалом 10 дней. Во второй группе коровам вместо флориназола вводили нioxитил внутриматочно в дозе 75 мл с интервалом 48 ч.

Комиссия отметила, что при применении схемы с флориназолом выздоровление у 14 коров наступило после 4 введений препарата в комплексной схеме. У 3 выздоровление наступило после 5 введений флориназола, у 3 для выздоровления потребовалось 6 введений. После лечения у коров опытной группы отмечалась полная инволюция матки. Матка находилась в тазовой полости и хорошо реагировала на ректальный массаж, выделения из влагалища отсутствовали. В контрольной группе для выздоровления потребовалось в среднем 7 введений нioxитила. У 2 коров



выздоровление после 7 применений не наступило и появилась необходимость поменять препарат.

После каждого введения препарата во время вечерней дойки производили отбор проб молока для исследования на наличие ингибиторов. Использовали Тест для определения антибиотиков в молоке Twin sensor. Во время лечения в молоке регистрировали содержание антибиотиков группы бета-лактамов. После выздоровления животных исследование молока на антибиотики продолжали до полного отсутствия выделения их в молоко. Установили, что выявление в молоке антибиотиков группы бета-лактамов наблюдалось в течение всего курса лечения флориназолом и ниокситил форте и прекращалось через 72 ч после последнего введения препаратов.

Подписи:

главный вет. врач

*Иван Семенов Ф.И.*

вет. врач МТФ № 2

*Иван Шмелев М.П.*

ст. научный сотрудник  
лаборатории акушерства  
и гинекологии

*Елена Новикова Е.И.*

с.-х. животных ФГБНУ КНИВИ

аспирант лаборатории акушерства  
и гинекологии

*Елена Худобикова М.С.*

с.-х. животных ФГБНУ КНИВИ





УТВЕРЖДАЮ: 21.11.16

С.И. Шенков  
С.И. Новикова  
М.С. Дубовицкая

АКТ

Мы, ниже подписавшиеся главный вет. врач Сенков С.И., вет. врач МТФ Шенков М.И., научный сотрудник (и) лаборатории акушерства и гинекологии с/х животных ФГБНУ КНИВИ - Новикова С.И., Дубовицкая М.С. составили настоящий акт в том, что нами была проведена проверка терапевтической эффективности препарата «Флориназол».

Терапевтический эффект проверяли на 40 коровах в период с 1.11.16 г. по 12.12.16 г.

Препарат «Флориназол» применяли коровам с острым послеродовым эндометритом в дозе 100 мл с интервалом 48 часов, до выздоровления, в сочетании с препаратами патогенетической терапии.

Группы животных и препараты	Кол-во животных	Срок лечения	Кратность введения	Терапевтическая эффективность	Сервис-период
<u>Окситетрациклин</u>	<u>20</u>	<u>10</u>	<u>45</u>	<u>95%</u>	<u>85 дн.</u>
<u>Кокситетрациклин</u>	<u>20</u>	<u>12</u>	<u>67</u>	<u>85%</u>	<u>100 дн.</u>

Комиссия отмечает, что выздоровление наступило у 19 (95%) из 20 подвергшихся терапии коров. Количество дней бесплодия составило 55 дней.

Так же, можно отметить, что после 2-3 введения отмечалось уменьшение количества выделяемого экссудата из влагалища, при ректальном исследовании матка проявляла ригидность. После 5-6 введения клинические признаки острого эндометрита не обнаруживали.

Считаем, что антимикозно-антимикробный препарат «Флориназол», является эффективным средством в лечении острого послеродового эндометрита.

Подписи:

Главный вет. врач Сенков С.И.

Вет. врач МТФ Шенков М.И.

Сотрудник (и) ФГБНУ КНИВИ: Новикова С.И.  
Дубовицкая М.С.