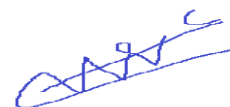


МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И. Т. ТРУБИЛИНА»

На правах рукописи



АЛЬ-РАВАШДЕХ ОМАР ОДЕХ АБДЛЬ-МУТИ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ПРЕПАРАТА ФИТАФЛОКС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО
ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА У КОРОВ**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:

доктор ветеринарных наук, доцент

Коба Игорь Сергеевич

Краснодар, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Распространение послеродовых эндометритов у коров	11
1.2 Этиология и патогенез неспецифического послеродового эндометрита у коров	18
1.3 Способы терапии острого послеродового эндометрита у коров	28
1.4 Заключение по обзору литературы	37
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	41
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	50
3.1 Распространение острого послеродового эндометрита у коров	50
3.2 Разработка состава антибактериального препарата	53
3.2.1 Определение оптимального соотношения антимикробных веществ в препарате.....	55
3.2.2 Физико-химические свойства стабильность Фитафлокса	57
3.3 Токсикологические свойства Фитафлокса	61
3.3.1 Острая и субхроническая токсичность	61
3.3.2 Изучение раздражающего действия Фитафлокса.....	65
3.4 Изучение фармакологических свойств Фитафлокса.....	67
3.4.1 Изучение фармакокинетики Фитафлокса.....	67
3.4.2 Изучение ранозаживляющего свойства Фитафлокса.....	68
3.4.3 Отработка дозы и схемы применения препарата Фитафлокс при лечении острого послеродового эндометрита у коров	70
3.4.4 Изучение переносимости препарата Фитафлокс в повышенной дозе	73
3.4.5 Изучение влияние препарата Фитафлокс на гликозаминопротеогликан секрета гениталий коров.	78

3.5 Терапевтическая эффективность Фитафлокса при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите.....	81
4 ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗРАБОТАННОЙ СИСТЕМЫ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ЭНДОМЕТРИТАХ У КОРОВ	87
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	93
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	102
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Острые послеродовые эндометриты являются если не основной проблемой в снижении воспроизводительной способности крупного рогатого скота, то основополагающей.

Причины данной патологии полиэтиологичны, они очень подробно описаны многими исследователями, как Российскими, так и зарубежными, и продолжают изучаться на современном этапе.

Одним из основных факторов заболеваемости коров острым послеродовым эндометритом является патогенная и условно-патогенная микрофлора (Родин И. А., 2002; Полянцев Н. И., Подберезный В. В., 2004; Нижельская Е. И., 2010; Племяшов К. В., 2010; Агринская Е. П., 2011; Антипов В. А., Турченко А. Н., Громько Е. В., Назаров М. В., 2011).

Современная ветеринарная фармакологическая промышленность выпускает большой арсенал ветеринарных антимикробных средств, направленных на подавление и уничтожение бактериального агента в очаге воспаления. Но бессистемное применение данных средств ветеринарными специалистами приводит к увеличению количества устойчивых к резервным антибиотикам штаммов. Например, количество сообщений о появлении штаммов *Staphylococcus aureus*, резистентных к ванкомицину, увеличилось с двух в 2002 г. до 12 – в 2010 г. (Зубов П. В., Новикова В. В., 2015).

Таким образом, очевидно, что в настоящее время есть острая необходимость в новых антибактериальных препаратах, причем данные препараты должны быть комплексными, и используемые лекарственные субстанции должны потенцировать действие друг друга, при этом не вызывая отрицательных побочных явлений.

Многие исследователи в последние годы рекомендуют использовать пробиотические препараты, а также включать в состав комбинируемых препаратов экстракты лекарственных растений (Джамалутдинов Ш. А., 2004; Татаринова С. С., 2007; Ряпосова М. В., Шкуратова И. А., 2012; Ческидова Л. В., 2017).

Поэтому считаем необходимым проводить разработку и внедрение в ветеринарную практику антимикробных препаратов с использованием лекарственных растений, обладающих противовоспалительными свойствами и улучшающими этиотропное действие лекарственных средств.

Степень разработанности темы. Основной базой для разработки выбранного направления являются работы Р. Г. Кузьмича (2000); С. Ф. Чучалина (2004); К. В. Леонова (2006); Е. И. Нижельской (2010); Л. В. Бледных (2011); В. И. Михалева, А. Г. Нежданова с соавторами (2014); И. Г. Конопельцева, С. В. Николаева и А. Л. Мухамадьярова (2015) и др.

В настоящее время ученые, занимающиеся разработкой средств и методов лечения острых послеродовых эндометритов у коров, сошлись в том, что терапия данной патологии должна быть комплексной, и направленной на уничтожение условно-патогенной микрофлоры в полости матки, улучшение ее тонуса посредством воздействия утеротонических препаратов, а также воздействие на метаболические процессы в организме коров в послеродовом периоде, что включает витаминотерапию, тканевую терапию и гормонотерапию для регулирования эндокринной системы в послеотельный период. При этом этиотропная терапия считается первичной при лечении послеродовых эндометритов.

Однако в отношении этиотропной терапии мнения ученых разделились. Одни рекомендуют антибактериальные препараты, содержащие антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны (Михалёв В. И. [и др.], 2011; Нежданов А. Г. [и др.], 2016; Филатов А. В. [и др.], 2017). Другие считают, что антибактериальные препараты с вышеперечисленными составляющими вызывают усиление резистентности микроорганизмов и в качестве альтернативных средств рекомендуют применение антибактериальных препаратов на основе йода, бриллианта зеленого, четвертичных аммонийных соединений и др. (Егунова А. В., 1999; Яковенко П. П., 2005; Турченко А. Н., 2006; Шантыз, А. Х., 2011). Третьи своими многочисленными исследованиями доказывают, что применение фитопрепаратов является наиболее безопасным при терапии послеродовых эндометритов, и при этом достаточно эффективным, а резистентность у микроорганиз-

мов не проявляется и данные вещества не выделяются с молоком, что является одним из основных критериев оценивания экономической целесообразности применения лекарственных препаратов в животноводстве (Джамалутдинов Ш. А., 2004; Лебедев А. Н., Авдеенко В. С., Марченко Г. Г., Сидоркин В. А., 2012; Пополитова Ю. С., 2020). При этом очевидны положительные стороны всех подходов к терапии данной патологии. Однако наиболее высокий терапевтический эффект прослеживается при использовании препаратов, в состав которых входят антибиотики.

Несмотря на то, что ветеринарная фармакологическая промышленность выпускает большой спектр различных препаратов, которые используются в ветеринарном акушерстве, разработка и внедрение в ветеринарную практику новых эффективных лекарственных средств является важной задачей в ветеринарной фармакологии. Создание новых терапевтических препаратов для ветеринарного акушерства не только расширяет перечень лекарственных средств, но и, в дальнейшем, влияет на саму систему лечения острых послеродовых эндометритов у коров, что также приводит сокращению экономических затрат.

Цели и задачи. Разработать антибактериальный препарат и изучить основные фармако-токсикологические свойства и его эффективность при лечении острых эндометритов у коров.

Для достижения цели определены к изучению следующие задачи:

1. Изучить заболеваемость коров послеродовым эндометритом на сельхозпредприятиях Краснодарского края.
2. Разработать и обосновать рецептуру изготовления комплексного антимикробного лекарственного препарата для внутриматочного введения, предназначенного для лечения острых послеродовых эндометритов у коров.
3. Провести фармакотоксикометрическую оценку разработанного препарата Фитафлокс.
4. Дать клиническую оценку терапевтической эффективности разработанного препарата при неспецифическом остром эндометрите у коров.

Научная новизна работы. Впервые разработан внутриматочный препарат Фитафлокс на основе антибиотика и настоя корня солодки, предназначенный для терапии послеродовых эндометритов у коров. Научно обоснован состав и рецептура Фитафлокса.

Проведены доклинические и клинические испытания препарата и доказана его безопасность и терапевтическая эффективность.

Определена степень распространения острого послеродового эндометрита у коров в Краснодарском крае.

Впервые на основе разработанного препарата предложен способ лечения острого послеродового эндометрита крупного рогатого скота.

Научная новизна подтверждена патентом РФ на изобретение: № 2740600 «Способ лечения эндометрита у коров»; патентом РФ № 2744919 «Средство для лечения эндометрита у коров»; патентом РФ № 2751034 «Способ получения препарата для лечения эндометрита у коров».

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретически обоснована разработка нового комплексного антимикробного препарата Фитафлокс.

Препарат Фитафлокс апробирован и внедрен в практику. Проведенные эксперименты указывают на высокий терапевтический эффект и быстрое восстановление родового аппарата у коров при применении разработанного препарата.

На основании результатов проведенных сравнительных исследований предложена эффективная схема лечения для производства.

В работе получены материалы, которые используются:

- ветеринарными специалистами ЛПХ, К(Ф)Х и других хозяйств различных организационно-правовых форм собственности;
- в учебном процессе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина»;
- в научной и исследовательской работе организаций биологического и ветеринарного профиля, а также при написании учебников, учебных пособий, методических рекомендаций и монографий.

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Распространение острого послеродового эндометрита в условиях сельскохозяйственных предприятий Краснодарского края.
2. Состав и технология создания нового комплексного антибактериального препарата.
3. Фармако-токсикологическая оценка препарата: острая, субхроническая токсичность, раздражающее, ранозаживляющее действие, сроки выведения остаточных количеств действующего вещества из организма животных.
4. Терапевтическая эффективность применения препарата Фитафлокс при остром послеродовом эндометрите 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 обработки результатов проведения экспериментов использовалось сертифицированное оборудование, также были использованы современные методы обработки исходной информации, в том числе с применением методов математической статистики.

Математическая обработка полученных результатов исследований выполнена с помощью программ Windows 2010, Microsoft Office 2007, степень достоверности «Р» устанавливали по распределению Стьюдента.

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

– научно-практическая конференция «Институциональные преобразования АПК России в условиях глобальных вызовов» (Краснодар, 2018 г.);

– национальная конференция «Научно-технологическое обеспечение агропромышленного комплекса России: проблемы и решения № (Краснодар, 2018 г.);

– III научно-практическая Международная конференция «Институциональные преобразования АПК России в условиях глобальных вызовов» (Краснодар, 2019 г.);

– юбилейная Международная научно-практическая конференция «Научные основы повышения продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных», посвященная 50-летию учреждения (Краснодар, 2019 г.);

– научная конференция, посвященная 80-летию факультета ветеринарной медицины и экспертизы «Инновационные технологии в ветеринарной медицине 2020» (Екатеринбург, 2020 г.);

– национальная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 70-летию заслуженного деятеля науки РФ, доктора биологических наук, профессора Баймишева Хамидуллы Балтухановича (Самара, 2021 г.).

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, а также обработка и интерпретация результатов.

В проведении ряда исследований принимали участие И. С. Коба, Е. Н. Новикова, М. Б. Решетка 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.

Публикации. Результаты диссертационных исследований опубликованы в 12 научных работах, из них две в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций (рекомендованных ВАК Минобрнауки России) и одна статья в международной библиографической и реферативной базе данных «Scopus», шесть статей – в базе данных РИНЦ, а также имеются три патента.

Объем и структура диссертации. Объем диссертации составляет 133 страницы компьютерной верстки и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, выводы, практические предложения, список использованной литературы, приложения. Библиографический список включает 217 источников, в том числе 33 на иностранном языке. Работа проиллюстрирована 15 таблицами и 25 рисунками, из них 16 являются фотографическими снимками.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространение послеродовых эндометритов у коров

Острый послеродовой эндометрит является одним из наиболее распространенных заболеваний половой сферы у коров в послеродовой период.

В настоящее время в животноводческих хозяйствах Российской Федерации процент заболеваемости коров острым эндометритом может достигать до 50% и выше. На это указывают работы Т. Е. Григорьевой (1988, 2012), Е. Ю. Смертиной (2007), Е. В. Громыко (2010), О. Э. Грига (2016), А. Н. Турченко (2009), И. А. Родина (1998), А. Г. Нежданова (2005), И. Г. Конопельцева (2004); Л. В. Бледных (2011) и др. Данная патология также широко распространена на молочно-товарных фермах Краснодарского края, что подтверждается исследованиями многих Кубанских ученых. Анализируя эти исследования можно сделать вывод о том, что проблема возникновения данной патологии у коров на протяжении многих лет является актуальной.

Так, В. Н. Шевкопляс (2000) установил, что среднее количество коров, заболевших послеродовым эндометритом по отдельным районам Краснодарского края, составляет 53,5–60,7 %, однако в некоторых хозяйствах заболеваемость может достигать 90 %. И. А. Родин (2002), анализируя данные ветеринарной отчетности Краснодарского края, сделал вывод о том, что коровы заболевают послеродовым эндометритом в 15–52 % случаях. По данным Б. В. Гаврилова (2005) в хозяйствах Краснодарского края у 27,1–37,2 % коров выявляли неспецифическое воспаление матки. Также это подтверждается исследованиями М. С. Дубовиковой с соавторами (2016), которые установили, что заболеваемость на комплексах острым эндометритом составляет 42,6 %. При этом, по данным авторов, существенную роль играет содержание животных. Так, исследователями установлено, что при привязном содержании скота процент острых и хронических эндометритов ниже примерно на 22 % по

сравнению с беспривязным содержанием в условиях крупных животноводческих комплексов.

Е. Н. Новикова (2019, 2020) в своих исследованиях доказывает, что заболеваемость коров в Краснодарском крае «...составляет в среднем 30–35 %, а в отдельных хозяйствах ее уровень достигает 45 %». Это также подтверждается официальной статистикой Краснодарского края.

На сезонность проявления заболеваемости коров острыми послеродовыми эндометритами указывает в своих работах М. В. Назаров (2018) установил высокую заболеваемость коров с конца февраля по май: 57,3; 47,1 и 12,3 % и обосновал полученные результаты снижением резистентности организма у животных, в связи с погодными условиями, а также неудовлетворительными условиями содержания и кормления. Е. В. Громыко (2010) установил, что у высокопродуктивных молочных 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 эндометритов (59–73 %). Установлена зависимость заболеваемости коров эндометритом от времени года и возраста. Наибольшее количество больных коров выявляется старше восьми лет в зимне-весенний период – 59,8 %, наименьшее в октябре – 23,9 %.

К. П. Грибов, А. Г. Ключников, С. Н. Карташов (2011) «в структуре акушерско-гинекологических патологий в изучаемых ими хозяйствах» отмечают, что «на первом месте стоит острый послеродовый эндометрит (54,3 %) от всех случаев оказания акушерско-гинекологической помощи». Исследователями установлено, что для данной патологии характерна определенная сезонность. С учетом туровости отелов в хозяйствах (отелы проходят с ноября по февраль), послеродовой эндометрит регистрируют в основном с января по март месяц у 76–80 % отелившихся животных. Большое значение для развития эндометрита имеет возраст животного. Авторами установлено, что «наиболее подвержены данной патологии коровы перво-

телки, среди них переболевает 64,3 %, и коровы в возрасте старше 5 лет, среди них переболевает 69,1 %».

А. Н. Шевченко (2006) установил, что острый послеродовый эндометрит является одним из наиболее распространенных заболеваний у коров в хозяйствах Центральной зоны Краснодарского края. Автор отметил, что им болеет около 37 % отелившихся коров. При этом им доказано, что при переводе молочного скотоводства на индустриальную основу количество заболевших животных увеличивается до 50–60 % и более. При патологических родах данная патология регистрируется у 100 % коров, а при нормальном отеле доходит до 65 %.

По данным Н. И. Крюкова (2006), который анализировал статистические отчеты Управления ветеринарии, в среднем по Краснодарскому краю острым послеродовым эндометритом болеет 39,9 % от числа растелившихся коров, 12,9 % коров болеют в результате сложного отеля с задержанием последа.

С. С. Дегтяревой (2008) установлено, что заболеваемость коров острым послеродовым эндометритом в хозяйствах Краснодарского края в среднем составляет 49,6% от числа отелившихся коров.

И. С. Коба (2009) пришел к выводу о том, что острый послеродовой эндометрит является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний у коров на фермах Краснодарского края. В среднем он регистрируется у 50,5 % отелившихся коров. Острое послеродовое воспаление матки микробной этиологии у отелившихся коров проявляется в следующей разновидности: катаральный эндометрит – 20,9 %; катарально-гнойный – 60,0 %; фибринозный эндометрит – 12,0 %; некротический – 6,9 %, при этом послеродовое воспаление матки бактериально-микозной этиологии проявляется у 16,8 % животных в форме катарально-гнойного эндометрита, у 60,8 % – фибринозная форма и 72,0 % – в виде некротической формы метрита.

В. В. Сиренко (2013) отметил, что у высокопродуктивных коров при традиционно сложившейся технологии содержания и силосно-концентратном ти-

пе кормления в числе факторов, обуславливающих нарушение воспроизводительной функции, значительный удельный вес имеет патология послеродового периода в форме субинволюции половой сферы, эндометритов (59–73 %).

Основной причиной бесплодия коров в Ростовской области является симптоматическое бесплодие вследствие переболевания коров хроническим эндометритом. При этом «...скрытый и хронический эндометрит регистрируется у 22,2 % бесплодных коров» (Войтенко Л. Г. [и др.], 2014).

По мнению Н. И. Полянцева с соавторами (1989, 1990) «интенсификация животноводства сопровождается ростом частоты возникновения акушерско-гинекологических патологий».

Также в своих работах Н. И. Полянецв (2019) отмечает, что «болезни послеродового периода возникают у 10–30 % коров, на крупных молочных комплексах их частота возрастает до 35–70 %».

Н. В. Белугин (2016) отмечает, что «одной из распространённых причин появления эндометрита и вследствие перенесённого заболевания развития гипофункции яичников является отсутствие моциона. Частота возникновения данных заболеваний в хозяйствах достигает 65–80 % от числа отелившихся коров».

В. Я. Никитиным с соавторами (2015, 2016) было установлено, что продолжительность продуктивного использования коров в племрепродукторах и племзаводах составляет максимально три лактации, при этом выбытие составляет 32,8 % коров в основном по причине симптоматического бесплодия, связанного с акушерско-гинекологической патологией, что превосходит племенную продажу и ведет к снижению поголовья в Ленинградской области.

М. В. Ряпосова (2011, 2012) отмечает, что по «данным управления ветеринарии Министерства сельского хозяйства и продовольствия Свердловской области, в 2006–2009 гг. заболеваемость эндометритами в районах области достаточно высокая. Данное заболевание регистрировали у 16,8–58,4 % поголовья и составляли от 65,1 до 90,5 % от всех послеродовых патологий у коров. У 11,5–19,8 % животных процесс переходил в хроническую форму».

В результате проведенной ею гинекологической диспансеризации маточного поголовья крупного рогатого скота акушерско-гинекологическую патологию регистрировали у 65,8–87,7 %. При этом у 33,8 % диагностировали хронический эндометрит. Причем в хозяйствах с беспривязной технологией содержания данная патология в среднем составляла 39 %, а при привязной системе содержания скота – 29 %.

В хозяйствах разной формы собственности Центрально-Черноземного региона РФ заболеваемость коров послеродовым эндометритом, колеблется в пределах от 21 до 70 % (Шапошников И. Т., 2013).

По наблюдениям Ю. А. Долженкова (2009) в Воронежской области острым эндометритом болеет в среднем 37,5 % животных.

В хозяйствах Ростовской и Кировской областей бесплодие регистрируют у 25–36 %, в результате чего в регионах ежегодно недополучают 42–54 тыс. т молока (Конопельцев И. Г., 2004, 2012, 2013).

Опираясь на исследования российских и зарубежных ученых А. Н. Турченко, И. С. Коба (2009); А. Шкуратовой с соавторами (2007); L. С. Carneiro с соавторами (2014); I. Kim и H. Kang (2003), можно сделать вывод о том, что интенсификация животноводства приводит к увеличению процента бесплодия коров, в том числе за счет заболеваемости коров послеродовым эндометритом до 52 % с переходом его в хроническую форму. При этом более чем у 30 % коров отмечаются случаи возникновения заболевания после нормальных родов. Авторы отмечают, что на небольших фермах с привязным содержанием и наличием выгульных двориков данная патология регистрируется у 10–12 % отелившихся коров (Терентьева Н. Ю., Багманов М. А., 2003; Турченко А. Н., Антипов В. А., 2003; Эрнст Л. К., Варнавский А. Н., 2007).

Осложнения послеродового периода в форме острых послеродовых эндометритов отмечают в среднем у 32,0–42,5 % высокопродуктивных коров, но на отдельных фермах он достигает до 92 %, что связано с нарушением технологии содержания и кормления животных в течение беременности, а особенно в сухостойный период, организацией родов и послеродового периода.

Многие авторы делают акцент на осложнении течения беременности и родов. Стоит отметить, что, несмотря на большое количество работ, связанных с проблемами в этой области, многие аспекты все еще недостаточно изучены (Гавриленко Н. Н., 2005; Владимиров В. Л., Самохин В. Т., 2006; Багманов М. А., Горшкова Н. В., 2014; Никитин В. Я. [и др.], 2015, 2016; Конопельцев И. Г., 2004, 2013, 2015).

М. Х. Баймишев (2018), основываясь на экспериментах, проведенных с 2012 по 2018 гг. в Самарской области, установил, что «распространенность акушерско-гинекологических патологий у коров составляет 25,6–28,2 %». Им доказано, что среди послеродовой патологии наиболее распространенными являются острые послеродовые эндометриты, которые занимают 27,1 % от всей акушерско-гинекологической патологии.

И. И. Вахитов, М. А. Багманов, Р. К. Шаев и А. Р. Хасанов (2012) установили степень распространения послеродовых эндометритов у коров в хозяйствах Республики Татарстан. По данным авторов установлена зависимость от технологии содержания животных и распространением острых послеродовых эндометритов в пределах от 12 до 32 %.

И. М. Саражакова с соавторами (2019) доказали, что в хозяйстве ООО «Чистопольские Нивы» Балахтинского района Красноярского края заболеваемость коров острым послеродовым эндометритом составляет 13 %. С. В. Николаев (2017) установил, что «заболеваемость коров послеродовым эндометритом на предприятиях АПК Кировской области составляет в среднем 16 % (14,0–18,3 %)». При этом в работе указано, что при круглогодичной стойловой системе содержания заболеваемость коров острым послеродовым эндометритом доходит 57 % коров и 87 % коров-первотелок.

С. Ф. Чучалина (2005) отметил зависимость заболеваемости послеродовым эндометритом в Кировской области от возраста и сезона года. По данным исследователя, у коров данная патология регистрируется в 24 % случаев, а у первотелок – 33 %. Автор отмечает, что наибольшее количество заболевших эндометритом отмечают в весенний период (до 38 %), а минимальное –

осенью (24,4 %). Е. С. Муравина (2013), анализируя данные статистической отчетности Кировской области, установила, что послеродовой эндометрит регистрируется у 14–17 % отелившихся коров, при этом заболеваемость животных в хозяйстве со стойловой системой содержания была в 2,5–2,8 раз выше средне областного значения, и составила 40,2–42,9 %.

Н. В. Плетенёв (2004) сообщает, что «заболеваемость коров острым гнойно-катаральным воспалением слизистой матки после аборта в среднем регистрируется у 64,9 %, после нормального отёла – у 8,9 %, после патологических родов – у 91,4 % и на фоне субинволюции матки – у 76,2 %».

О. П. Ивашкевич (2009) отмечает, что «послеродовой эндометрит является широко распространенным заболеванием репродуктивного аппарата, частота возникновения которого у коров в Республике Беларусь в среднем составляет 31,4 %».

Р. Г. Кузьмич (2000) сообщает, что «возникновение острого эндометрита в 6,9 % случаях возникает вследствие аборта, в 41,8 % – после патологических родов, 47 % – на фоне субинволюции матки и лишь в 4,3 % – после нормальных родов».

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

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

С. А. Власенко (2010) проведенными исследованиями доказывает, что в Днепропетровской области «среди болезней матки атонии диагностировали в 14,8 %, хронический эндометрит – 10,9 %. Другие гинекологические болезни были в пределах 1,6–4,7 %. В СПК им. Щорса, в отличие от других хозяйств, у коров на высоком уровне была распространенность атонии матки – 24,9 % и по сравнению часто встречалась пиометра – 4,2 %».

Т. Е. Григорьева, Н. С. Сергеева (2016) при проведении исследований на 1800 коровах голштинской породы установили, что заболеваемость послеродовыми эндометритами составляет 18,7–21,5 %.

Аль-Рикаби Зеяд Гаттеа Кошан (2016) отмечает, что к моменту окончания послеродового периода (29–35 день после отела) клинически завершенная инволюция половых органов зарегистрирована у 43,3 % молочных коров. У 38,5 % животных диагностируется субклинический эндометрит и субинволюция матки, а у 18,2 % регистрируется эндометрит в клинической форме.

В Израиле заболеваемость коров эндометритом в 2004–2008 гг. составила в пределах 38–46 % (Goshen T., Shpigel N.Y., 2006; Zeron N. [et al.], 2010). В Англии эндометрит у коров регистрируется у 5–10 % (McNaughton A. P., Murray R. D., 2009), во Франции – у 27 % (Steffan I., 1987), в Германии – у 47–48 % (Linke A. [et al.], 2007; Pleticha S. [et al.], 2009), в Италии – у 40 % (Donofrio G. [et al.], 2007; Miller A. N. [et al.], 2007). В Югославии послеродовым эндометритом переболевает от 16,7 до 33,3 % коров (Uremovic Z. [et al.], 1989). Степень распространения послеродовых эндометритов у коров в хозяйствах Румынии составляет 22,6 % (Barbu T., 1984). В Японии распространение послеродового эндометрита у коров составляет 25,9 % (Gautam G. [et al.], 2009; Nakao T. [et al.], 2010).

1.2 Этиология и патогенез неспецифического послеродового эндометрита у коров

Послеродовому периоду присущ высокий риск возникновения тех или иных осложнений. Это обусловлено рядом факторов: родовой стресс; травмы, полученные при родах; поступление извне через открытый канал шейки матки патогенной микрофлоры; скопление в маточной полости лохий, являющихся идеальным субстратом для жизнедеятельности микроорганизмов; деструкция тканевых барьеров (покровный и железистый эпителий).

Проведение искусственного осеменения коров должно проводиться с соблюдением правил асептики и антисептики и является важнейшим правилом при проведении данной процедуры, так как при несоблюдении данных

правил условно-патогенная микрофлора вносится непосредственно в матку и при определенных обстоятельствах вызывает воспалительные процессы. Также, по данным Т. Е. Григорьева с соавторами (1985); В. В. Безбородина (1997); А. Н. Турченко (1999–2001); Л. А. Таранова (2000) и другие различные воспалительные процессы, протекающие в других органах, могут явиться первоисточником и вызвать воспаление в матке.

Патогенная роль перечисленных факторов усугубляется неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями в помещениях родильного отделения, неблагоприятным эндокринным статусом животных, находящихся в послеродовом периоде (пониженная секреция гонадотропных гормонов и эстрогенов) (Шестаков Д. В., 2000; Федосова Н. Х. [и др.], 2001).

По данным Е. И. Чернышовой и Л. И. Дроздовой (2018) «...эндометрит вызывается разнообразными патогенными организмами: бактериями, вирусами, грибами, паразитами, смешанной флорой. В месте внедрения и размножения микроорганизмов происходит ответная реакция — воспалительный процесс. Защитные реакции организма животного выражаются в виде утолщения и фагоцитоза в слизистой оболочке».

В своих работах С. Дегтярева (2008) представляет вывод о том, что основным фактором в развитии воспалительных заболеваний матки также является микрофлора: «Из полости матки больных коров выделено 88 % ассоциаций и 12 % монокультур микроорганизмов. Из них ассоциации бактерий выделялись в 72,7 % случаев, а ассоциации бактерий и грибов в 22,6 %». Также автор отмечает, что «при обсеменении родополовых путей ассоциациями, состоящими из различных микроорганизмов, заболевает 60 % животных. Бурный рост микроорганизмов в родополовом аппарате коров с задержанием последа происходит в основном к 3–5 дням, а у коров с нормальными родами – к 5–7 дням».

И. Г. Конопельцев (2004), С. В. Николаев (2017) доказывают, что «воспалительные процессы в матке развиваются в результате проникновения в ее полость и воздействия условно - патогенных и патогенных микроорганизмов.

Согласно сведениям автора из содержимого матки больных эндометритом коров выделяются стрептококки (27,5 %), стафилококки (23,2 %), кишечная палочка (23,2 %), споровые анаэробы (13,9 %), вульгарный протей (11,1 %) и синегнойная палочка (1,1 %). В 95,7 % случаях выделенные микроорганизмы представлены в виде смешанных культур, а в 8,3 % случаях эндометрит имеет микозную этиологию».

И. С. Коба (2009) своими исследованиями доказывает, что «непосредственным этиологическим факторами острого послеродового воспаления матки у коров является инфицирование ее условно-патогенной микрофлорой. У коров, больных острым послеродовым эндометритом бактериально-микозной этиологии, из маточного содержимого изолировали культуры грибов в различных ассоциациях с бактериями. Наиболее часто выделяли следующие ассоциации: *Str. pyogenes* + *P. vulgaris* + *Candida albicans* – 22,8 %, *Staph. aureus* + *E. coli* + *Candida albicans* – 22,8 %, *Staph. aureus* + *P. mirabilis* + *Candida albicans* – 20 %, *E. coli* + *P. mirabilis* + *Candida albicans* – 11,4 %, *E. coli* + *P. vulgaris* + *Candida albicans* + *Aspergillus fumigatus* – 8,5 %, *Staph. aureus* + *E. coli* + *Candida albicans* + *Aspergillus fumigatus* – 8,5 %, *Staph. aureus* + *P. mirabilis* + *E. coli* + *Candida albicans* + *Aspergillus fumigatus* + *Mucor racemosus* – 5,7 %. Гемолитической активностью обладали 35,5 % культур, давали положительную реакцию плазмокоагуляции – 18,3 % культур, были патогенны для лабораторных животных – 51,0 % культур».

Анализируя работы Е. Ю. Смертиной (2007) мы видим, что автор делает упор в этиологии и патогенезе развития эндометрита коров также на бактериальную микрофлору: «в 94,5 % случаях у коров больных послеродовым эндометритом присутствует бактериальная и грибковая микрофлора, изоляты которой в 38,1 % являются патогенными». Н. Г. Мясникова (2011) в своих статьях отмечает как основной фактор вызывающий воспалительные процессы в родополовом аппарате самок контаминацию матки «эшерихиями, стафилококками, протеем, псевдомонами и грибами».

Ряд исследований, проведенных в последние годы, доказал, что «возбудителями эндометрита КРС на молочно-товарных фермах являются *Staph. aureus* (46,8 %), *Str. agalactiae* (33,3 %) и кишечная палочка (9,7 %). Вероятность возникновения и тяжесть течения данных болезней определяют внешние факторы, влияющие на естественную резистентность и иммунологическую реактивность организма» (Хасанов Н., Давлатмуродов Т., Сатторов Н., Баротов С., 2009).

В. А. Яблонский (2001) своими научными трудами подтверждает, что бактериальная микрофлора имеет немаловажный фактор в развитии эндометрита у коров (а в частности отдает ей ведущую роль). Что и подтверждает неоднократно в своих исследованиях, выделяя из полости матки ассоциации *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*. Автор рекомендует проводить подбор антибиотиков и изучать антибактериальную резистентность по отношению к наиболее часто применяемым антибиотикам.

Немаловажный фактор, который является очередной параллелью в развитии эндометрита у коров – микробная загрязненность воздуха родильных отделений (Чучалин С. Ф., 2004). Подобные заявления неоднократно подтверждались в различные годы разными отечественными и зарубежными учеными. О. С. Богданова (2003) не является исключением, и в своих трудах уделяет большое внимание влиянию загрязненного микроклимата коровников на «воспроизводительную функцию коров».

Исследованиями С. Н. Карташова, Р. В. Клименко, Е. В. Карташовой, К. П. Грибова (2010) установлено, что воспалительный процесс в матке зависит от уровня прогестерона. При показателях данного гормона на уровне ниже 3–3,9 мг/мл эндометриту коров не возникает. Обсуждая влияние PGF_{2a} авторами данных исследований определена его роль как «защитная». В связи с тем, что данный гормон понижает уровень «...прогестерона ниже триггерного уровня».

Выше представленные данные также подтверждаются исследованиями Г. П. Дюльгера, Е. С. Седлецкой (2013), G. S. Lewis (2003). Экссудат, кото-

рый содержится в матке, влияет на выделение простагландина F2 α , что, в свою очередь, поддерживает количество прогестерона в крови животных на довольно высоком уровне. И в конечном эффекте влияет на involuцию желтого тела полового цикла. На этом фоне происходит нарушение миотропной функции матки и как следствие уменьшение ее иммунной реактивности.

Подобные исследования проводились А. Г. Неждановым с соавторами (2006), R. L. Carson с соавторами (1978), который в своих работах указывает на влияние гормонов, кальция, фосфора, а также микроэлементов и витаминов совместно с нарушением нейрогуморальных механизмов регуляции синтеза на родо-половой аппарат коров, а в частности ригидность матки.

А. Г. Нежданов (1987, 2012) проводил гистологические изучение матки на разных этапах воспалительного процесса и в результате утверждает, что «...регенерация железистого и покровного эпителия завершается одновременно с восстановлением топографии и размеров матки (в среднем на 24-е сутки)», они же установили, что на заболеваемость коров эндометритом влияет состояние обмена веществ у животных и наличие хронических заболеваний. Подобные исследования проводились и Г. Ф. Медведевым (1988), которым было определено, что к 35–50 дню после отела происходит окончание перестройки структур эндометрия матки.

А. М. Чомаева (2003) утверждает, что «полное восстановление маточных структур лишь на 50–60 сутки после отела».

«В матке отмечают такие изменения как ретракция ее мускулатуры, жировое перерождение с последующим рассасыванием образовавшихся во время беременности мышечных волокон» (Флегматов Н. А., 1952; Студенцов А. П., 1961), «...в результате которого вырабатывается большое количество гликогена, являющегося дополнительным питанием для организма матери» (Заянчковский И. Ф., 1964). Анализируя работы В. В. Горячева (1980), мы отмечаем, что автор делает упор на качество и силу родовой деятельности, а в частности, автор утверждает, что сокращения матки после родов являются третьим этапом родов. И насколько качественной была родовая деятельность, настолько хорошо будет проходить послеродовое сокращение матки.

В. И. Циркин, С. А. Дворянский (1997), изучая сократительную способность матки, установили, что ее сокращения происходят волнообразно с интервалом в 4–5 минут.

«В первый день после родов сокращения матки происходят через каждые 4–5 минут, продолжительность каждой волны варьирует от 80 до 120 секунд. С четвертого по восьмой день отмечаются нерегулярные сокращения мускулатуры бывшего беременного рога». «Сократительная функция матки регулируется за счет местных, гуморальных и нервных механизмов, которые комплексно обеспечивают моторику органа плодместилища на соответствующем этапе репродуктивного процесса».

Подобные исследования проводились К. А. Лободиныным (2003). Автор установил, что качество инволюции матки коров после родов зависит от функциональной работы яичников животного. И при отсутствии патологии в яичниках, будет отмечаться нормальное течение послеродового периода. При этом кистозная атрезия фолликулов, отмечается при патологическом течении послеродового периода.

I. M. Sheldon с соавторами (2002) в своих исследованиях показывает, что «матка оказывает определенное влияние на послеродовую деятельность яичников. Менее вероятным является образование доминантного фолликула в яичнике со стороны беременного рога, но, если это все-таки происходит, время до следующего оплодотворения сокращается. Высокая степень микробного загрязнения матки может подавлять появление доминантного фолликула» (Sheldon I.M. [et al.], 2002).

В работах О. Б. Павленко, С. М. Сулейманов, З. Г. Чурина (2014) прослеживается прямая зависимость проявления воспалительных процессов от гормонального фона и иммунных реакций организма. Которые чаще всего понижены у животных больных гнойно-катаральным эндометритом, но при этом имеют определенные изменения в биохимических, гематологических и иммунологических показателях крови. Таким образом, авторы отмечают снижение лимфоцитов и палочкоядерных лейкоцитов, совместно с проявле-

нием эозинофелии и моноцитопении. Исследуя белковый обмен, автор указывает на изменения содержания в сыворотке крови не только общего белка ниже уровня нормы, но и на то, что происходит понижение содержания фракций альбуминов. При этом исследователями отмечается возрастание определенных глобулинов, а в частности α - и β -глобулинов, что свидетельствует о воспалительном процессе. На фоне подобных изменений в биохимической картине крови О. Б. Павленко, С. М. Сулейманов, З. Г. Чурина (2014) отмечают активность щелочной фосфатазы, АЛТ и АСТ. По мнению исследователей, подобные изменения могут происходить на фоне развития гиповитаминоза D. Следует отметить, что дальнейшие исследования холестерина, который поднимался на фоне повышенного содержания в сыворотке крови глюкозы, авторы интерпретируют как нарушение биоэнергетических процессов.

Также одним из факторов, «влияющих на возникновение хронических эндометритов у коров является гиподинамия. Установлено, что у животных, находящихся в условиях гиподинамии нарушается циркуляция во внутримышечных сосудах, что сопровождается гипоксией, вызывающей нарушение тканевого обмена» (Белобороденко А. М., Белобороденко М. А., Белобороденко Т. А., 2012; Донник И. М. [и др.], 2006.)

Неоднократно во многих различных исследованиях и работах как зарубежных авторов, так и российских ученых уделялось немало внимания нарушению обмена веществ, что в дальнейшем приводит к уменьшению уровня естественной резистентности у коров. На этом фоне (снижения естественной резистентности) различная условно-патогенная микрофлора, а также и патогенная микрофлора, активизируется и приводит к появлению в стадах животных различных инфекционных и не инфекционных заболеваний. Очень часто пусковым фактором является неполноценность рациона, что приводит к ацидозам, кетозам, различным заболеваниям печени и послеродовым воспалениям матки.

Немаловажным фактором развития послеродовых эндометритов, по мнению И. Н. Афанасьева (1979) и Ю. М. Серебрякова (1987), является высоко

концентратный тип кормления коров во время стельности и после отела, использование в качестве корма силоса низкого качества и отсутствие сена. Все это, по мнению авторов, приводит к задержанию последа и на фоне низкой резистентности организма и бактериальной обсемененности матки при проведении акушерских манипуляций приводит к заболеваемости коров эндометритом. Поэтому авторы рекомендуют обеспечивать животных полноценными кормами, сбалансированными по питательности, обязательный активный моцион, а также проведение плановых диспансеризаций животных для определения коров, находящихся в группах риска заболевания. При этом рекомендуется применять микро- и макро добавки, проводить витаминизацию.

Группой авторов А. Е. Цветковой (1988), И. Я. Мюйрсепп, Р. Ч. Моцкялюнас (1988); М. В. Емельяновой, А. Я. Дзените (1989), также отмечается, что нарушения в содержании, кормлении, недостаточное или полное отсутствие активного моциона приводит к нарушениям обмена веществ у животных. Исследователи уже в те годы делали упор на распределение типа кормления по фазам лактации, а также разработке рационов кормления перед осеменением животных, что в настоящее время только начинает реализовываться в некоторых хозяйствах страны. Одним из способов повышения оплодотворяемости коров является необходимость нормализовать уровень сырого протеина на уровне 16 %, а также соотношения кальция и фосфора – 1,5 : 1 – 5 : 1.

В. П. Гончаров (1994) неоднократно в своих работах указывает на неоспоримый факт влияния различных макро и микроэлементов на патогенез послеродовых эндометритов. При этом он относит к предрасполагающим факторам (причинам эндометрита) – сниженную общую резистентность организма животных, которая складывается на фоне нарушения кормления, отсутствия активного моциона и других факторов.

По результатам исследований Г. В. Зверевой и С. П. Хомина (1976) прослеживается тенденция к заболеваемости коров эндометритом, если у этих животных имеется нарушение кальциево-фосфорного отношения «...содержалось 8,98 мг% кальция и 8,25 мг% неорганического фосфора». Эти же уче-

ные отмечают, что при добавлении минеральных премиксов в корма, а в частности костной муки, отмечается повышение кальция в сыворотке крови до 10,26 мг% и уменьшение количества фосфора до 6,72 мг%, что в дальнейшей работе существенно снижало заболеваемость животных послеродовым эндометритом.

Эти исследования подтверждаются работами R. Neseni, H. Steger (1970), I. Haraszti с соавторами (1980). С. М. Грибко (1986). Ими было определено, что заболеваемость эндометритом возрастает при нехватке кальция. При этом заболеваемость возрастает на 20,4 %, а у первотелок – на 24,3 %.

Анализируя рацион кормления коров в хозяйствах Чувашской области Т. Е. Григорьева, Г. И. Иванов (1996) пришли к выводу о том, что дефицит фосфора, кальция, меди, цинка, марганца и кобальта влияет на резистентность животных, а также на нарушения обмена веществ, что в дальнейшем проявлялось у коров задержанием последа, эндометритами различной тяжести, проявлением гипофункций яичников, длительным не приходом в охоту.

А. А. Пятрашюнас (1989) в странах Балтии отмечал возрастание заболеваемости коров эндометритом до 64 % при недостатке в рационах фосфора, каротина, углеводов и протеина.

Как отмечалось разными исследователями, для нормального функционирования миометрия матки и дальнейшего физиологического инволюционного процесса необходимо наличие достаточного количества ионов кальция (Петенко А. И., 1992; Пчельников Д. В. [и др.], 2001).

Е. С. Segerson, 1982; Ю. Ф. Мишанин, 1992; С. А. Власов, (2009) отмечают, что недостаток такого микроэлемента как селен также может влиять на развитие воспалительных процессов в организме, а в частности в матке.

О. А. Федорченко (1998) в своих исследованиях описал, что у животных, у которых регистрируется недостаток селена в организме, заболеваемость эндометритом выше на 29 % по сравнению с животными с нормальным уровнем данного микроэлемента. При этом автор отмечал, что подобный недостаток чаще всего имеют высокопродуктивные животные.

В. И. Георгиевский с соавторами (1983) отмечает, что не только селен, но и такие микроэлементы как кобальт, медь, цинк, железо, марганец, йод необходимы животным в регуляции половой функции.

Витамины, гормоны, микроэлементы должны присутствовать и постоянно пополняться в организме животных, т.к. они либо обуславливают, либо напрямую связаны в окислительно-восстановительном процессе и участвуют в тканевом дыхании, тем самым обеспечивают нормальный обмен веществ и воспроизводительные свойства (Войнер А. О., 1955; Вишняков С. И., 1967; Гамаюнов В., Кондратьев Ю., 1973; Самохин В. Т., 1973; Черемисинов Г. А., 1974; Хениг А., 1976; Георгиевский В. И. [и др.], 1978; Кальницкий Б. Д., 1985; Нежданов А. Г., 1985; Антипов В. А. [и др.], 1997, Турченко А. Н., 1999; Стекольников А. А., Племяшов К. В., 2009).

Также многие исследователи отмечают, что недостаток в кормах меди действует отрицательно на эмбриогенез. В результате чего у животных повышается эмбриональная смертность, но кроме этого снижается жизнеспособность у новорожденных телят.

Следует отметить, что отсутствие течки (эструс), а также низкий уровень оплодотворяемости коров и аборт многие исследователи связывают с недостатком в организме марганца. При этом у быков отмечают низкое качество спермы, связанное с нарушением сперматогенеза. Причем влияние на сперматогенез проявляется не только из-за недостатка такого микроэлемента как марганец, но и недостаток цинка.

Немаловажным фактором в патогенезе послеродовых эндометритов является кормление. Скармливание недоброкачественных кормов, кормов в которых прослеживается недостаток микро- и макроэлементов приводит к снижению упитанности животных, а на этом фоне прослеживается снижение продуктивности животных. Также отмечается удлинение времени от отела до оплодотворения, осложнение родового процесса задержание последа, родильный парез и др.

Приблизительно у 10 % коров, у которых отмечается отсутствие эструса, исследователи связывают с различными заболеваниями яичников (гипофунк-

ция, кисты и т. п.), а также патологией родополового аппарата животных в целом. Что может в дальнейшем привести к таким патологиям как эмбриональная смертность, пиометра матки и пр.

Одним из важных показателей, по мнению N. Gazia (1983); L. V. J. Keenan (1986), является количество тиамин и Cu в организме животных и их соотношение друг к другу. Учеными доказано, что низкое количество меди и высокое содержание серы в кормовой базе животных приводит к явному снижению тиамин, что впоследствии приводит к заболеванию этих животных послеродовым эндометритом. Также Ш. Б. Ата-Курбанов, Ф. Х. Маджидов (1990) установлено, что Co как химический элемент важен в рационах животных, так как при его недостатке в них прослеживали множественные патологии со стороны репродуктивной системы животных.

1.3 Способы терапии острого послеродового эндометрита у коров

Заболевание острыми послеродовыми эндометритами у животных возникает при контаминации родополовых путей условно-патогенной и патогенной микрофлорой на фоне нарушения обмена веществ, дисбаланса гормонов, появления продуктов перекисного окисления липидов и снижения факторов антиоксидантной защиты, снижения показателей резистентности и эвакуации содержимого из пораженных органов. В этой связи лечение коров должно быть комплексным и направленным на все патологические проявления воспалительного процесса. Основным методом лечения эндометритов у коров является этиотропная терапия, направленная на уничтожение патогенной микрофлоры в гинекологическом тракте коров. Существует большое количество предложенных разработанных средств этиотропной терапии, однако в связи с появлением все большего количества устойчивых штаммов изыскание новых наиболее эффективных и качественных средств этиотроп-

ной терапии, в основе которых находятся вещества, не позволяющие бактериальной микрофлоре вызывать привыкаемость к ним. При этом не снижать продуктивность животных и быстро выводиться из организма, не снижая качество продукции. Все вышеперечисленное является важнейшей задачей для современной фармакологии и ветеринарного акушерства (Бирюкова Н. П., 2018; Gad S. C., 2008; Barlow S. M. [et al.], 2001).

Современное ведение животноводства на основе больших производственных комплексов, на которых содержатся от 1200 дойных коров, в качестве профилактических и лечебных средств при акушерской патологии применяют различные антибиотические, сульфаниламидные, фурановые препараты, а также современные комплексы производных хиноксалина, в том числе и различные композиции на основе вышеперечисленных средств.

В современном научном мире имеется огромное количество мнений по поводу использования различных антибактериальных препаратов.

Одни утверждают, что парентеральное введение их наиболее эффективно, другие настаивают на том, что применение подобных средств не только не целесообразно, но и приводит к различным побочным эффектам, что связано с проницаемостью слизистой оболочкой матки коров во время воспаления. В связи с чем антибиотики и различные антибактериальные средства различными исследователями рекомендуется вводить непосредственно в очаг воспаления, внутриматочно, в виде различных лекарственных форм. А в частности – мазей гелей, жидких и пенообразных субстанций (Нежданов А. Г., 1994; Варганов А. И. [и др.], 1995; Иноземцев В. П., 1995; Кузьмич Р. Г., 1999; Гавриш В. Г., Андрюхин Ю. Е., 2000; Чучалин С. Ф., 2004; Муравина Е. С., 2013; Николаев С. В., Конопельцев И. Г., 2017; и др.).

С. В. Николаев, И. Г. Конопельцев (2017) дают теоретическое обоснование использования «эмульсии, состоящей из 200 мл рыбьего жира и 800 мл гинодиксина, подвергнутой барбатированию озono-кислородной смесью и доказывают его высокую антимикробную эффективность».

По мнению В. П. Гончарова (1994) при «лечении эндометрита у коров необходимо подобрать такие антибиотики, которые обладали бы выраженным действием на данную выделяемую микрофлору матки с учетом ее чувствительности, а также следует соблюдать кратность применения, способ введения лекарств, необходимую концентрацию, желательно стремиться к более раннему применению и назначению их до полного выздоровления, отдавая предпочтение комбинированному применению антибиотиков как между собой так и с другими препаратами».

Использование на производстве ветеринарными специалистами различных средств, содержащих в своем составе антибиотики (а чаще всего бездумно и безграмотно), приводит к появлению в последние двадцать лет бактериальной микрофлоры, которая устойчива к этим препаратам и применение этих средств не приводит к получению должного терапевтического эффекта (Нехаев Е. Е., 1991; Нежданов А. Г. [и др.], 2006; Нефедченко А. В. [и др.], 2007; Grohn Y. T., 1990; и др.).

При лечении эндометритов у коров применяют большое количество форм, среди которых наибольшее предпочтение ветеринарные врачи отдают жидким и мягким лекарственным формам.

Из мягких лекарственных форм, выпускаемых фармацевтической промышленностью, в ветеринарной гинекологии применяют суппозитории с препаратами нитрофуранового ряда на желатиновой и жировой основах (Бунькова А. А., 2001).

Суппозитории – твёрдая при комнатной температуре дозированная лекарственная форма, содержащая одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе, предназначенная для введения в полости тела и расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела. По состоянию действующего вещества суппозитории бывают гомогенными или гетерогенными, по основе они подразделяются на липофильные, гидрофильные и дифильные. Помимо действующего вещества суппозитории могут включать вспомогательные вещества: эмульгаторы, консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы и др.

«Положительный эффект суппозиториев складывается из того, что они способны обеспечивать местный и общий резорбтивный эффект, являются дозированной лекарственной формой, можно ввести вещества не совместимые в порошках и жидких лекарственных формах, удобны в применении. Основа выполняет активную функцию обеспечения необходимого фармакологического эффекта, позволяя сократить терапевтические дозы лекарственных веществ. Недостатком суппозиториев является нестабильность лекарственной основы, в том числе в плане микробиологической контаминации, сложность контроля высвобождения лекарственного вещества из основы, а также способность вызывать раздражение слизистой оболочки» (Погорелов В. И. [и др.], 2002).

Жидкие лекарственные формы представляют собой свободные дисперсные системы, в которых лекарственные вещества распределены в жидкой дисперсионной среде. По дисперсионной среде жидкие лекарственные формы подразделяют на водные и неводные. К неводным относят глицериновые, спиртовые, масляные, смешанные, полимерные. Помимо явно выраженных положительных качеств жидких лекарственных форм, таких как биодоступность, простота изготовления, уменьшение раздражающего действия жидкой лекарственной формы на слизистую оболочку родополовых путей и др., есть довольно существенный недостаток – вещества в растворенном виде больше подвергаются процессам гидролиза и окисления, чем в сухом виде. Тем не менее, жидкие лекарственные формы широко используют при лечении акушерско-гинекологических патологий.

В. А. Володин с соавторами (2004) для профилактики и лечения патологий репродуктивных органов у коров разработали эмульсию, содержащую противомикробные средства – цефамизин и метронидазол, миотоническое средство – прозерин, противовоспалительное – преднизолон, а также вспомогательные вещества – масло оливковое, эмульгатор Т-2 и воду. Эмульсия обеспечивает постоянный уровень активности в эндометрии более 24 ч после ее применения и создает высокий профилактический и лечебный эффект.

Кроме того, высокий уровень цефамизина в эндометрии минимально включается в циркуляцию, что снимает необходимость выбраковки молока.

Ю. Г. Попов с соавторами (2009) рекомендует использовать внутриматочно Хинасепт-гель – антимикробный препарат, который содержит хинозол (8-оксихинолин), пероксид водорода, метилцеллюлозу и воду для инъекций. Назначают препарат с лечебной целью в дозе 100 мл на животное 1 раз в день в течение 3-5 дней, а с профилактической – 50 мл на животное 1 раз в день в течение двух первых суток после тяжелых родов или удаления последа. По данным автора препарат обладает высокой антибактериальной активностью и хорошей терапевтической эффективностью.

И. И. Тетерев с соавторами (2003), А. В. Филатов с соавторами (2014) разработали новый препарат иммуномодулирующего и антибактериального действия на основе прополиса Биогель 10, который назначают в дозе 30–40 мл на животное 1 раз в сутки 3–4 дня. Препарат противопоказан при лечении гнойных воспалений, наличии в рогах матки большого скопления экссудата, субинволюции матки, закрытом канале шейки матки.

И. Т. Шапошников (2011), В. Н. Коцарев с соавторами (2013), рекомендуют три комплексных препарата на основе диоксидина, канамицина моносульфата, диметилсульфоксид, окситетрациклина гидрохлорида и энрофлоксацина, и доказывают высокую терапевтическую эффективность при терапии послеродовых эндометритов у коров.

Т. В. Долгова с соавторами (2008), Ш. А. Ибрагимова с соавторами (2008), А. А. Вагина (2016), К. И. Петров с соавторами (2016), В. П. Хлопичкий с соавторами (2016) разработали схему применения препаратов Эндометрамаг К или Эндометрамаг Т– комплексные антимикробные препараты на основе гентамицина сульфата, колистина сульфата, и пропранола гидрохлорида, а также тилозина тартрата и пропранола гидрохлорида. По результатам исследований данные этиотропные препараты обладают высокой терапевтической и профилактической эффективностью при лечении и профилактике острых послеродовых эндометритов у коров.

Некоторые авторы считают, что «наибольшей эффективностью при лечении и профилактике эндометрита у коров обладает Эндометрамаг-Био, который в качестве активнодействующих веществ содержит бензетония хлорид и пропранолол гидрохлорид, а в качестве вспомогательных – пропиленгликоль; метилцеллюлозу; трилон Б и воду для инъекций» (Агринская Е. П. [и др.], 2011; Гавриков А. В. [и др.], 2012; Малыгина Н. А. [и др.], 2017). «Сравнительное изучение эффективности препаратов Эндометрамаг-Био с Диометром и Энроцидом показало снижение дней бесплодия (на 4,2 дня) и индекса осеменения на 9,58–38,9 %. При этом после применения препаратов было выявлено 14,0 %, 20,0 и 30,0 % соответственно больных коров».

В. Г. Гавриш (1996), А. Ф. Колчина с соавторами (2008), В. Н. Коцарев с соавторами (2008), Л. Н. Кротов (2011), В. И. Михалёв с соавторами (2014), А. Г. Нежданов с соавторами (2016) – рекомендуют применять на производственных комплексах в качестве общестимулирующих средств, которые повышают как биологический тонус, так и иммунологическую резистентность организма такие препараты как «...ихтиол, хлорид или глюконат кальция, глюкозу, «Фоспренил», «Гамавит» и т. д.»

Из средств патогенетической терапии «используют 0,5–1,0 % растворы Новокаина или Тримекаина, которые вводят внутриаортально, внутриперитонеально, внутритазово или в виде различных блокад проводящих нервных волокон, связанных с очагом воспаления» (Шакуров М. Ш. [и др.], 2007).

Использование сокращающих матку средств, нейротропных, таких как окситоцин, питуитрин, карбахолин, прозерин и т. д., которые действуют непосредственно на повышение сокращения миометрия, тем самым усиливают эвакуацию из ее полости различного содержимого, в своих работах рекомендуют В. Д. Мисайлов (1990), J. A. Bartolome с соавторами (2014). Причем данные средства рекомендуется использовать перед ночным отдыхом животных, так как в это время реакция матки на данную группу препаратов наиболее эффективна. А лежачее положение животного благоприятно влияет на матку с точки зрения эвакуации и ее патогенного содержимого.

Как известно, инфламация матки понижает действие сократительных (миотропных) препаратов, поэтому использование миотропных средств рекомендуется только с эстрогенами, которые, в свою очередь, стимулируют и активизируют различные процессы в матке для сократительного действия миотропных средств (в частности окситоцина и других препаратов).

В качестве средств этиотропной терапии, направленной на подавление жизнедеятельности микрофлоры, «используют химиотерапевтические средства, которые назначают парентерально или внутриматочно» (Нежданов А. Г. [и др.], 2009; Филатов А. В. [и др.], 2017; Hirsch A. C. [et al.], 2003; Repert E. J., 2015).

«Наиболее эффективным методом лечения больных животных является внутриматочное введение антибактериальных, антисептических, противовоспалительных, пробиотических и др. средств» (Скомарова М. Н., 2010; Михалёв В. И. [и др.], 2014; Armengol R. [et al.], 2015; Князева М. В., 2015).

По данным В. В. Безбородина с соавторами (2000), «высокую лечебную эффективность при эндометрите у коров показал препарат рабочим названием Эргофузол, в состав которого входят диоксидин и эрготин».

О. П. Ивашкевич (2009) исследовал препарат «Эндокур», в состав которого входят «ихтиол, диоксидин и окситоцин. Как показали эксперименты, паравагинальные инъекции эндокура в дозе 10 мл/100 кг массы тела с кратностью 1 раз в два дня обеспечивают выздоровление при остром воспалении эндометрия 89,5 % коров».

Н. Ю. Терентьева, М. Багманов (2003, 2004) доказали высокую эффективность для профилактики и лечения воспалительных заболеваний матки препараты из трав крапивы и пастушьей сумки. Результаты выполненных исследований позволили авторам заключить, что фитопрепараты ускоряют инволюцию половых органов в результате активизации обменных процессов в организме и сокращений матки.

Ф. А. Сунагатуллин с соавторами (2003) выполняли лечебно-профилактические мероприятия при акушерской патологии с применением фитопрепара-

тов и минерала глауконит. Исследования показали положительное влияние применения разработанных методик на воспроизводительную систему коров.

Эффективным методом лечения острого послеродового гнойно-катарального воспаления слизистой матки является внутриматочное применение лекарственных средств на основе масляной вытяжки зверобоя, продырявленного и тысячелистника обыкновенного. Данная методика является довольно доступной и экономически выгодной для ветеринарных специалистов (Грига О. Э., 2006).

Предложенный А. Н. Турченко (2004), «препарат «Эндотон» при применении в комплексе с миотропными, патогенетическими и витаминными препаратами для лечения острого воспаления матки бактериально-микозной этиологии позволил добиться терапевтической эффективности 96 %, что на 8–20 % выше, чем при использовании общеизвестных препаратов».

А. И. Акимочкин (2013) доказал высокую терапевтическую эффективность 85 % пробиотика Биод-5 в комплексе с гормональными препаратами (синэстрол, окситоцин) и тетравитом.

По мнению И. Г. Конопельцева с соавторами (2013), введение антисептической губки, содержащей фуразолидон, кальция хлорид, сульфанола НП-3 и пищевой желатин, профилактическая эффективность послеродовых эндометритов составила 36,4 %.

Исследованиями Л. Н. Кротова и Т. И. Карагодиной (2011) установлено, что применение в рационе пропиленгликоля с кормом «...из расчета 200 г на корову в течение 20 суток...» не только способствует понижению и уменьшению количества новых случаев задержания последа, но уменьшает в дальнейшем количество субинволюций матки, что в последствии приводит к снижению случаев эндометритов у коров.

Применение фитопрепаратов, а в частности препарата «крапивы в послеродовой период предотвращает возникновение субинволюции матки и острых и хронических послеродовых эндометритов, повышает оплодотворяемость на 7,3–21,8 %, сокращает дни бесплодия на 12,9–22,6 дней» (Терен-

тева Н. Ю., 2004). Применение комплексного препарата Фококарбон в послеродовой период «сокращает частоту возникновения задержания последа в 2,5 раза, послеродовых осложнений в 3,6 раза, дни бесплодия – на 23,3 дня, увеличивает выход телят на 7,4 %, повышает молочную продуктивность на 5,1 % и сохранность телят – на 3,3 %» (Леонтьев Л. Б., 2000).

А. В. Андреев, (2003) при использовании прополиса в комплексе с этиопатогенетическими средствами установил, что «применение данного средства способствует активизации факторов естественной резистентности организма и иммунокомпетентных Т-лимфоцитов, их субпопуляций и В-лимфоцитов, направленных на выздоровление и повышение сохранности поголовья». По данным исследователя, наиболее «эффективным методом коррекции иммунной системы является местное применение водно-спиртово-масляной эмульсии прополиса совместно с этакридина лактатом на фоне иммуностимуляции организма прополисным молочком».

«Внутриматочное введение 5 % водно-спиртово-масляной эмульсии прополиса в сочетании с этакридина лактатом на фоне лазерной терапии при гнойно-катаральном эндометрите, способствует значительному сокращению сроков лечения, и повышает воспроизводительные качества животных. А также влияет на получение экологически чистой продукции животноводства».

И. М. Саражакова, А. В. Макаров (2010) предлагают «Способ лечения коров больных хроническим эндометритом с помощью лекарственных препаратов приготовленных по следующему рецепту: смесь из 2 % масляного раствора хлорофиллипта и масляного витаминного препарата Тривит в соотношении 1 : 1 соответственно. Данную смесь в количестве 10–20 мл на голову вводят внутриматочно 2–3 раза с интервалом 48 ч. Способ обладает высокой эффективностью, позволяет повысить оплодотворяемость животных».

В своей работе В. А. Созинов с соавторами (2004) отмечает, что «разработанный препарат Альгацин, содержащий фракцию липидов и других жирорастворимых веществ, извлеченных из воздушно-сухой массы морской бурой водоросли *Laminaria sacharina*, а также входящий в состав диоксидин

и резорцин на желатин-глицериновой основе». И. Г. Конопельцев с соавторами (2004) проводя исследования препарата Альгацин – А, содержащего в своей основе компоненты бурой водоросли *Laminaria saccharina*, пришли к выводу о том, что внутриматочное его введение в первые сутки после отела, предупреждает развитие острого послеродового эндометрита у 90,9 % коров.

1.4 Заключение по обзору литературы

В настоящее время все большую актуальность представляет проблема снижения воспроизводительных качеств крупного рогатого скота, связанная с симптоматическим бесплодием коров. По результатам исследований И. С. Коба (2015, 2016, 2020,), А. Н. Турченко (2011), И. Г. Конопельцева (2015), А. Г. Нежданова (2015) и другие самой распространённой причиной возникновения симптоматического бесплодия является послеродовая патология в форме воспалительных заболеваний матки. Исследованиями многих авторов доказано, что в среднем острыми послеродовыми эндометритами переболевает 50 % коров, но в некоторых промышленных молочно-товарных комплексах данная патология регистрируется у 90–100 % отелившихся коров. При этом тяжесть протекания этой патологии зависит от течения отела, технологии содержания и кормления, моциона, солнечных инсоляций, сезона года и возраста животных.

В. Я. Никитин (2015), С. В. Николаев (2016), И. И. Вахитов, М. А. Багманов, Р. К. Шаев, А. Р. Хасанов (2012) и другие установили, что главной причиной возникновения воспалительных заболеваний матки является контаминация слизистой оболочки условно-патогенной и патогенной микрофлорой. При этом многими учеными доказано, что острый послеродовой эндометрит является полиэтиологичным заболеванием, и его течение зависит от патогенности микроорганизмов и иммунного и гормонального статуса организма коровы, а также других факторов.

Ветеринарная наука предлагает большое количество эффективных лекарственных средств и методов лечения острых послеродовых эндометритов у коров. Препараты, направленные на лечение данной патологии, имеют разную направленность действия, форму и дозы. Определены дозы разработанных препаратов, кратность введения, сочетание их с другими средствами для лечения и профилактики послеродовых эндометритов. Эти препараты имеют высокую эффективность, однако она со временем снижается вследствие появления резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Несмотря на большой арсенал терапевтических препаратов универсального лекарственного средства, воздействующего на все стороны патологического процесса, в настоящее время не существует.

Основными средствами при послеродовых воспалительных заболеваниях матки являются антибактериальные препараты. Учеными разработаны и определены дозы, кратность введения, сочетание их с другими средствами, для лечения и профилактики послеродовых эндометритов. Эти препараты имеют высокую эффективность, однако она со временем снижается вследствие появления резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Мощный и быстрый скачок фармакологической индустрии приводит к тому, что на рынок ветеринарных препаратов каждый год выходят новые разработки антибиотиков, которые обладают широким пролонгированным действием, но, к сожалению, нерациональное использование антибактериальных препаратов практикующими ветеринарными специалистами приводит к появлению проблемы антибиотикорезистентной микрофлоры, что ставит перед учеными очередную задачу по необходимости вести поиск и разрабатывать новые лекарства.

Мнения ученых расходятся в применении антибактериальных препаратов. Одни утверждают, что парентеральное введение их наиболее эффективно, другие настаивают на том, что применение антимикробных препаратов подобным методом нецелесообразно в связи с ограниченной проницаемостью слизистой оболочки матки в очаге воспаления. Поэтому антибактери-

альные лекарственные средства следует вводить непосредственно в полость матки в виде жидких, гелеобразных и твердых средств.

Считается, что местное использование химиотерапевтических средств обеспечивает наилучший эффект, поэтому для внутриматочного введения выпускают множество препаратов в виде жидких, мягких и твердых лекарственных форм: растворов, гелей, суппозиториях и т. п. Однако, каждая из них, наряду с высокой эффективностью, не лишена определенных недостатков. Считается, что применение тонкодисперсных веществ обеспечивает выздоровление в 2–3 раза быстрее, чем при обычном лечении (Акулинич О. Л. [и др.], 2014; Михалёв В. И. [и др.], 2014; Бодык К. И. [и др.], 2016; Catania P. N. [et al.], 1975). Лекарства в форме аэрозоля более эффективны. Растворы не обладают пролонгированным эффектом и хуже дозируются, мягкие лекарственные формы не способны проникать в складки слизистых и более глубокие слои эндометрия, а суппозитории – оказывать длительное действие (по сравнению с пенами).

Следует отметить, что препараты должны оказывать на патологический процесс комплексное воздействие, ориентированное на достижение максимального терапевтического эффекта, причем в приемлемые сроки, при минимизации вспомогательных процедур.

При разработке внутриматочных лекарственных препаратов, направленных на лечение послеродового эндометрита, не важно, какую форму будет иметь препарат. Важно, чтобы антибактериальные средства не обнаруживались в молоке. Как известно, слизистая оболочка матки в силу присущих эндометрию барьерных функций (часть плацентарного барьера) он непроницаем для белковых структур, включая антибиотики.

Если не занижать дозу антибиотика при внутриматочной терапии острого послеродового эндометрита, то тем самым провоцируется формирование антибиотикорезистентности при нулевой терапевтической эффективности. Также следует обращать внимание на то, чтобы препарат не обладал раздражающим действием и не вызывал химический ожог тканей.

Также одним из приоритетных направлений в современной ветеринарной фармакологии и акушерстве является разработка и внедрение в ветеринарную практику новых препаратов для лечения острых эндометритов, обладающих эффективными фармакологическими свойствами, низкой токсичностью и хорошим антимикробным и антимикозным действием.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в период с 2018 по 2021 гг. в ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина», а также в хозяйствах Краснодарского края: ОАО «им. Ильича» Выселковского района, ОАО «Родина» Ейского района и УОХ «Кубань», территориального округа города Краснодара.

Распространение и этиологию острого эндометрита у крупного рогатого скота изучали, используя данные акушерско-гинекологической диспансеризации коров, а также отчетности Департамента Ветеринарии Краснодарского края. При диспансеризации коров использовали клинические, гинекологические и лабораторные методы исследования животных (Акатов В. А., 1976; Полянцева Н. И., 1989). В опыте было исследовано 1580 коров в послеродовом периоде.

Осмотром животных устанавливали габитус и общее состояние наружных половых органов, наличие или отсутствие выделений из половых органов, их цвет, запах и консистенцию.

Исследование влагалища проводили, используя влагалищное зеркало и фонарик. Данные исследования позволяли нам определить патологические изменения шейки матки, провести визуальный осмотр слизистой влагалища, определяли наличие либо отсутствие кровоизлияний, поражений слизистой, раскрытие шейки матки и количество маточного экссудата.

Сокращение матки, ее болезненность и величину, а также форму рогов матки, наличие на яичниках желтого тела, фолликулов, либо их гипофункциональное состояние определяли ректальными исследованиями, а также с помощью ультразвукового аппарата easi-scan производства VCF Technology, Великобритания.

Для определения родовидового состава микрофлоры родополовых путей при острых послеродовых эндометритах проводили микробиологические и микологические исследования.

Для микробиологического исследования экссудата, выделяемого из матки, проводили отбор проб данного экссудата. Для чего предварительно проводился туалет наружных половых органов. В дальнейшем визуально обнаруживают шейку матки, предварительно введя влагалищное зеркало, и с помощью одноразовой пластиковой пастеровской пипетки или с использованием тупфера проводится забор материала. В дальнейшем полученные пробы маркировались и помещались в сумку-холодильник, после чего доставлялись в лабораторию в течение двух часов для дальнейшего проведения выделения изолятов.

Данные исследования проводились согласно известным методикам идентификации микроорганизмов на основе биохимических свойств с помощью коммерческой тест-системы АРІ, а также с использованием ПБДЭ и ПБДС НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород.

Для микробиологических исследований использовались жидкие и плотные питательные среды (мясопептонный агар, мясопептонный бульон, а также среды с добавлением крови барана дефибрированной и 7,5 % натрия хлорида). Также использовались элективные среды Эндо, Сабуро и др.

Инкубацию культур проводили в термостате при 38 °С.

Учитывали форму колоний, размер, цвет, прозрачность, характер поверхности. При посевах на кровяной агар учитывали наличие или отсутствие зоны гемолиза. Видовую принадлежность грибов устанавливали, руководствуясь «Определителем патогенных и условно-патогенных грибов» (Саттон Д., Фотергилл А., 2001).

Непосредственно при работе с грибами использовались такие среды как: среда Сабуро, МПА с 2%-й глюкозой, Сусло-агар, Кандида агар.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили на среде АГВ путем наложения стандартных дисков с антибиотиками, а также луночным методом диффузии в агар.

Определяя физико-химические свойства препарата, устанавливали: запах, цвет, консистенцию (органолептически), рН – с помощью прибора рН-метр «Рісало».

Изучение свойств старения препарата 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», который заключается в «...выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах, превышающих температуру его хранения. При повышенных температурах, ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико-химические процессы, приводящие со временем к нежелательным изменениям качества. Таким образом, при повышенной температуре промежуток времени, в течение которого контролируемые показатели качества лекарственных средств сохраняются в допустимых пределах (экспериментальный срок годности), искусственно сокращается в сравнении со сроком годности при температуре хранения».

По результатам, полученным в процессе «ускоренного старения» лекарственных средств, устанавливали также температуру хранения.

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

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

Приведенная зависимость основана на правиле Вант-Гоффа о 2–4-кратном росте скоростей химических реакций при увеличении температуры на 10 °С.

Значения коэффициентов соответствия для различных значений разности температур экспериментального и обычного хранения следующие: при ускоренном старении ($t_3 - t_{xp}$) °С: 10 °С – при обычном хранении 2 °С, при

ускоренном старении 20 °С, а при обычных условиях хранения, – 4 °С. Соответственно 30 °С – 8 °С; 40 °С – 16 °С; 50 °С – 32 °С; 60 °С – 64 °С; 70 °С – 128 °С.

Исследования фармакологических и токсикологических свойств препарата проводили в ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» на кафедре терапии и фармакологии. Поставлены опыты на лабораторных животных согласно ГОСТ Р 56699-2015 Лабораторные животные содержались в условиях, соответствующих санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических вивариев, в помещениях с температурой 22–24 °С, с относительной влажностью воздуха 40–50 %, при естественном световом режиме освещения, согласно предъявляемым требованиям по содержанию лабораторных животных (Виноградов П. Н., 2009).

Опытные животные содержались в типовых деревянных клетках на деревянно-стружечной подстилке. Сверху клетки закрывались сетчатой металлической крышкой, на которой смонтирована поилка.

Для кормления животных опытных и контрольных групп использовали зерносмесь, рецептура которой включала следующие ингредиенты (в %): пшеница – 30, отруби пшеничные – 35, кукуруза – 15, мука рыбная – 6, сухое молоко – 6, минерально-витаминная добавка – 6, шрот подсолнечный – 2. Поение животных осуществлялось посредством стандартных поилок водопроводной водой. В день проведения эксперимента животных лишали воды в связи с большим объемом введения исследуемого препарата. Перед постановкой опыта животных выдерживали в карантине 12 дней.

Острую токсичность Фитафлокса изучали на крысах с использованием общепринятых методов (Миронов А. Н., 2012). В экспериментальных исследованиях было применено двадцать взрослых крыс, достигших половой зрелости. Этих животных распределяли в опытные группы, основываясь на принципах пар-аналогов. Возраст животных составлял от двух с половиной до трех месяцев, и масса от ста девяноста до двухсот граммов. Крысы были локализованы в две группы по десять животных.

Фитафлокс применяли крысам, используя внутрижелудочные зонды. При этом нами четко соблюдалась концентрация введения препарата. Животным, которые находились в 1-й опытной группе, Фитафлокс применяли в дозе восемь миллилитров. Белые крысы контрольной группы получали NaCl – 0,9 %. Следует отметить, что доза физиологического раствора натрия хлорида составляла также 8 мл.

В дальнейшем за подопытными лабораторными животными вели наблюдение на протяжении 10 дней. Нами регистрировалось общее состояние крыс (аппетит, наличие жажды, проявление различных токсических реакций, а также возможной смерти лабораторных животных) (Арзамасцев Е. Л., 1985).

Субхроническая токсичность препарата изучалась с использованием лабораторных животных, которых, аналогично вышеописанному опыту, также выдерживали на карантине и разделяли на равные половозрастные и весовые группы. Для проведения опыта было отобрано двадцать животных. Первому десятку животных (опытная группа) препарат применялся на протяжении двух недель. Следует отметить, что препарат наливался в поилки и крысы получали его вместо воды. Во второй группе использовали H₂O, которую всегда применяли для поения животных (отрицательный контроль).

В дальнейшем нами регистрировалось общее состояние крыс (аппетит, наличие жажды, проявление различных токсических реакций, обращали внимание на температуру, пульс, дыхание, наличие либо отсутствие признаков тремора, миостатического, светового рефлекса, а также возможной смерти лабораторных животных).

Через четырнадцать дней после окончания опытного введения препарата пять крыс умертвили для проведения исследования состояния внутренних органов, которые были подвергнуты полному и подробному макроскопическому обследованию. Также были отобраны органы для взвешивания. Масса органов была измерена до возможного их высыхания и внесена в протокол исследований.

Для исследования токсических эффектов в тканях, органах и других системах проведены анализы гематологических и биохимических показателей. За другими пятью животными в течение трех недель также вели наблюдение, учитывая основные жизненно важные показатели, в том числе и общее состояние, и аппетит.

Раздражающее влияние препарата на ткани животного проводили, основываясь на «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А. Н., 2012) «...если рН исследуемого образца меньше или равно 2,0 или больше или равно 11,5, то материал признают потенциальным раздражителем и дальнейшие исследования его не проводят». В нашем случае препарат имеет рН 6,2 в связи с чем, нами было проведено определение раздражающего действия препарата, которые проводили в нескольких сериях опыта.

В первой серии опыта раздражающее действие определяли методом накожных аппликаций на кроликах ($n = 3$) согласно ГОСТ Р 56699-2015. Для этого за сутки до проведения исследований выстригают шерсть на участках площадью примерно 10×15 см по обеим сторонам спины для аппликации и наблюдения.

Испытуемый препарат наносили по 0,5 мл на кожу кролика с каждой стороны.

Участки с нанесенным материалом сверху покрывали кусочками марли, сложенными вчетверо, площадью 25×25 мм и фиксировали полупрозрачной повязкой. Время экспозиции не менее 4 ч.

Удаляя защитную повязку и кусочки ткани, отмечали положение участков. Затем удаляли остатки исследуемого препарата теплой водой и насухо промокали. Наблюдение за реакцией кожи осуществляли при естественном или близком к естественному искусственном освещении.

При однократном воздействии регистрировали состояние каждого участка кожи, где проводили аппликации, через 1, 24, 48 и 72 ч после удаления образцов.

При остром воздействии определили индекс первичного раздражения (ИПР), при этом для каждого животного складывали баллы первичного раздражения, вызванного исследуемым материалом, включая отеки и эритемы, в каждый интервал времени наблюдения и делили их на общее число наблюдений.

Во второй серии опыта раздражающее действие определяли методом конъюнктивальных проб, на морских свинках ($n = 5$). Для этого проводили инсоляцию препарата (1 капля) в нижний отдел конъюнктивального мешка и отлеживали, вызывает ли препарат покраснение конъюнктивы. В продолжение дальнейшего наблюдения за животными, мы отмечали наличие либо отсутствие помутнения роговицы глаза, изменения на радужной оболочке, хематоз (отек конъюнктивы) и выделения из глаз.

Было проведено изучение скорости выведения антибиотика входящего в состав препарата из организма кроликов. Было сформирована группа из пяти кроликов. Препарат вводили *per os* в дозе 1 мл с концентрацией антибиотика 200 мг.

Исследование биологической жидкости (крови) проводили в определенные единицы (интервалы) времени: через 0; 30 мин; 60 мин; 120 мин; 180 мин; 240 мин, а затем 6; 8; 12; 24; 48; 72 ч от начала опыта. Полученную кровь отстаивали при комнатной температуре, затем центрифугировали при 3000 об./мин. – 15 мин. Полученную сыворотку крови сливали и консервировали замораживанием при температуре – 30 °С в морозильной камере.

Анализ проводили в ФГБУ «Краснодарская МВЛ» с использованием жидкостного хроматографа «Agilent 1100» с УФ-детектором и компьютером с соответствующим пакетом программ для обсчета хроматограмм.

Также провели исследования по методике Г. Г. Козлова, Б. К. Акназарова (1988). Для этого была отобрана у пяти животных течковая слизь и помещена по 2 мл в 10 пробирок. Первые пять пробирок добавляли 4 мл Фифтафлоса, в другие пять – 4 мл Энроцид. Содержимое пробирок тщательно встряхивали. Через 10 мин экспозиции в каждую пробирку добавляли по

5 мл 1%-го раствор уксусной кислоты через 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48 и 72 ч пробирки встряхивали, если образовавшийся сгусток распадался, то считается, что тестируемый препарат раз разрушает гликозаминогликан маточной слизи.

Использование тест-системы 4 sensor применяли для определения времени выведения антибиотика из молока. Данные исследования проводили ежедневно после окончания применения курса препарата. Исследования проводились согласно инструкции к тест-системе 4 sensor.

Исследование биохимических показателей крови, как лабораторных животных, так и животных, участвующих в производственном опыте, проводили в условиях ветеринарной клиники Кубанского ГАУ.

Забор крови проводили у коров больных и здоровых острым гнойно-катаральным эндометритом из хвостовой вены. Для проведения данной манипуляции использовали вакуумные пробирки *Vacutainer* с активатором свертываемости, предварительно кожу дезинфицировали 70° спиртом. После взятия, кровь на несколько часов оставляли в начале при комнатной температуре, после чего центрифугировали для более качественного отделения сыворотки. Сыворотку сливали и определяли следующие показатели: глюкоза, мочевины, холестерин, АЛТ, АСТ, триглицериды, щелочная фосфатаза, каротин, глобулины, альбумины и общий белок и др.

Исследование проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе BS-3000P (Sinnova, КНР).

Научно-производственные опыты проводили в хозяйствах Краснодарского края: ОАО «им. Ильича» Выселковского района, ОАО «Родина» Ейского района, УОХ «Кубань», территориального округа города Краснодара.

Для проведения опытов, коров распределяли на две группы аналогов, опытные и контрольные, с учетом упитанности, продуктивности, клинического статуса, условиям кормления и содержания, находящихся в послеродовом периоде с установленным диагнозом острый послеродовой эндометрит. Внутриматочное введение препаратов осуществляли после их подогрева до температуры тела животного. Препараты вводили при помощи шприца типа

Жанэ, резинового переходника и полистироловой пипетки. Перед инфузией препарата выполняли туалет наружных половых органов коров.

Оптимальную терапевтическую дозу препарата и интервал времени введения Фитафлокса определяли на 24 коровах, больных острым эндометритом. Животных разделили на четыре группы (по 6 коров в каждой). Животным вводили препарат внутриматочно в дозе от 50 до 100 мл с интервалом времени в 24 и 48 ч.

Терапевтическую эффективность препарата Фитафлокса определяли в комплексной схеме лечения хронического эндометрита на 40 коровах, сформированных в одну опытную ($n = 20$) и контрольная группа ($n = 20$).

При этом использовали нестероидные противовоспалительные, миотропные и гормональные препараты, которые применяли согласно их наставлениям.

Основными критериями оценки при отработке оптимальной терапевтической дозы и комплексных схем лечения служили: продолжительность курса лечения, процент выздоровления, срок возобновления половых циклов, период от отела до плодотворного осеменения, количество дней бесплодия. Кроме того, определяли основные биохимические, морфологические и иммунологические показатели крови, как до введения препаратов, так и после выздоровления.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Распространение острого послеродового эндометрита у коров

В последние годы в хозяйствах Краснодарского края по причине акушерско-гинекологической патологии крупного рогатого скота выбраковывается большое количество животных.

На это указывают представленные статистические исследования департамента Краснодарского края. Так, за 2018 г. по причине бесплодия было выбраковано 7,8 % коров от общего поголовья стада в Краснодарском крае.

Анализ предоставленных департаментом ветеринарии Краснодарского края данных указывает на высокий процент заболеваемости коров послеродовыми эндометритами из года в год. Заболеваемость коров данной патологией варьирует от 37,8 до 41,0 % (рисунок 1).

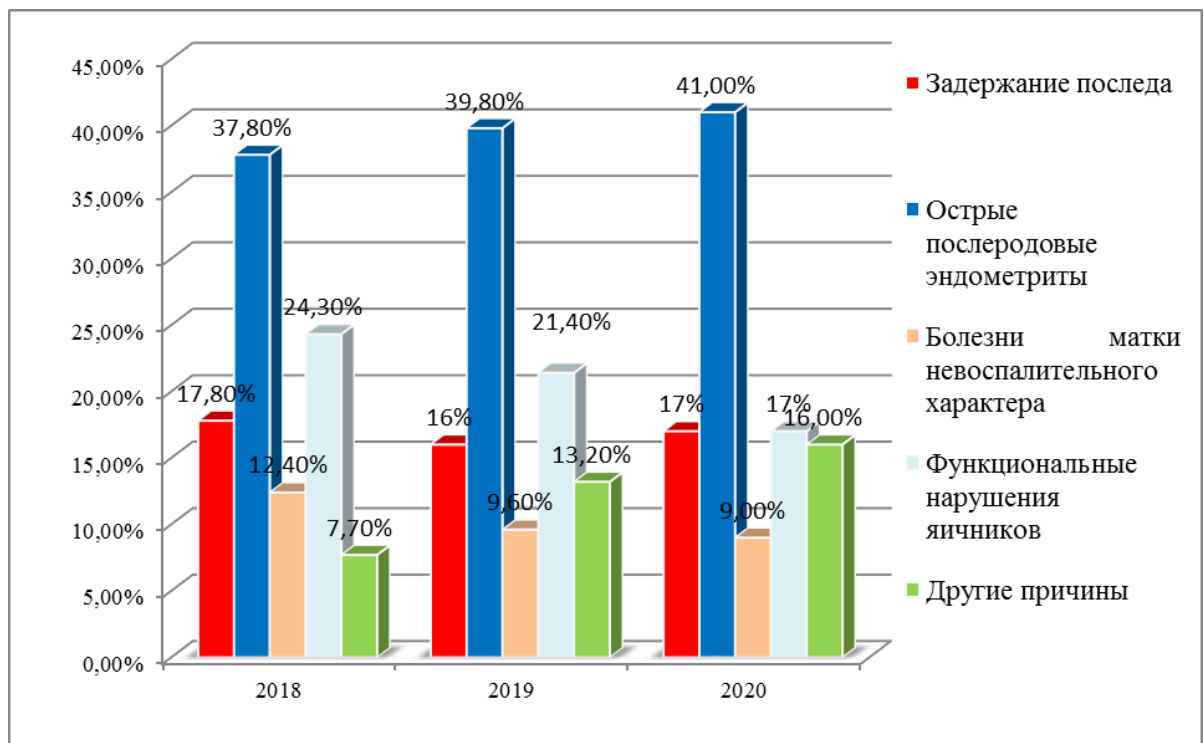


Рисунок 1 – Распространение акушерско-гинекологических заболеваний у коров в Краснодарском крае

Следует обратить внимание на то, что процент животных, у которых диагностировали болезни матки не воспалительного характера, за последние три года снизился на 3,4 %.

Однако количество животных, у которых диагностируют задержание последа, остается практически на одном уровне: 16,0–17,8 %. Причинами относительно высокого процента данной патологии мы считаем комплекс предрасполагающих факторов, которые обуславливают понижение тонуса мускулатуры матки у коров рожениц. А, в частности, высоко-концентратный тип кормления, недостаток витаминов и минеральных веществ, усугубленный неблагоприятным микроклиматом в помещении скотного двора, недостаточность моциона, уменьшение силы маточных сокращений.

Мониторинг статистических данных указывает на то, что количество животных, у которых диагностировали различные функциональные расстройства яичников в последние годы, стало сокращаться с 24,3–17,0 %.

Снижение количества данной патологии мы связываем не только с тем, что на рынке ветеринарных препаратов появился огромный спектр средств для гормональной стимуляции, а также соблюдения точности (доз, кратности, времени) применения схем гормональной стимуляции животных. Но и с тем, что на данный момент многие ветеринарные специалисты имеют возможность ранней УЗИ диагностики данной патологии.

Нами был проведен анализ заболеваемости коров послеродовым эндометритом на базе нескольких хозяйств Краснодарского края.

Исследования проводились в хозяйствах Выселковского района, учебно-опытного хозяйства Кубань и группы хозяйств холдинга Каневского.

На фоне стабильного поголовья дойного стада крупного рогатого скота на протяжении трех лет (рисунок 2), мы можем видеть скачкообразные изменения по заболеваемости коров острым послеродовым эндометритом (рисунок 3).

Анализ данной диаграммы указывает на то, что острые послеродовые эндометриты в исследуемых хозяйствах края диагностируются от 36,6 до 69,3 % случаев. При этом следует отметить, что снижение или повышение

динамики заболеваемости коров год от года не имеет вариативной зависимости, что также подтверждается исследованиями И. Г. Конопельцева (2004), Г. Ф. Медведева (1988), В. И. Михалёва (2014) и др.

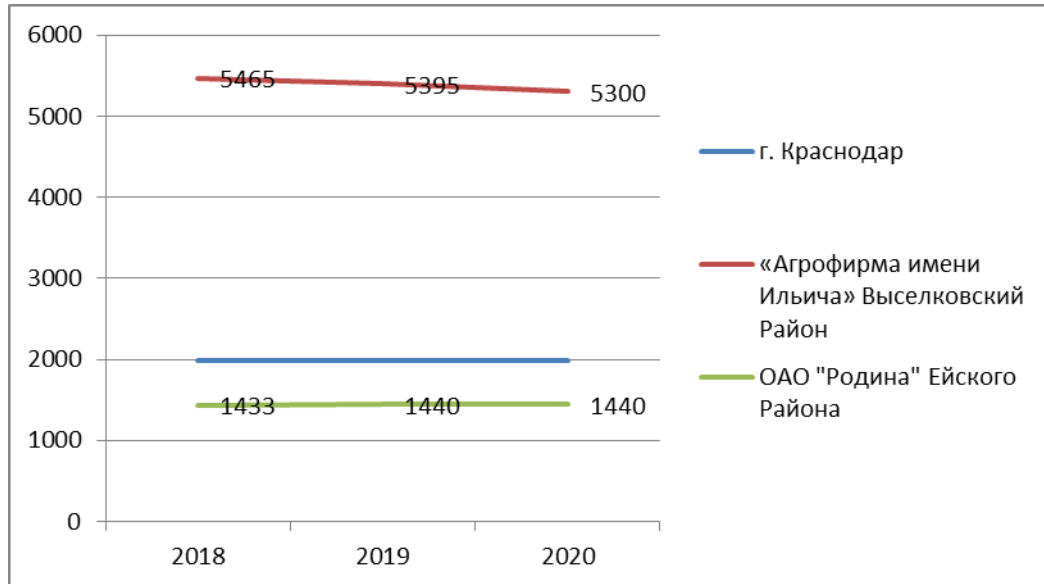


Рисунок 2 – Поголовье крупного рогатого скота в исследуемых хозяйствах за 3 года

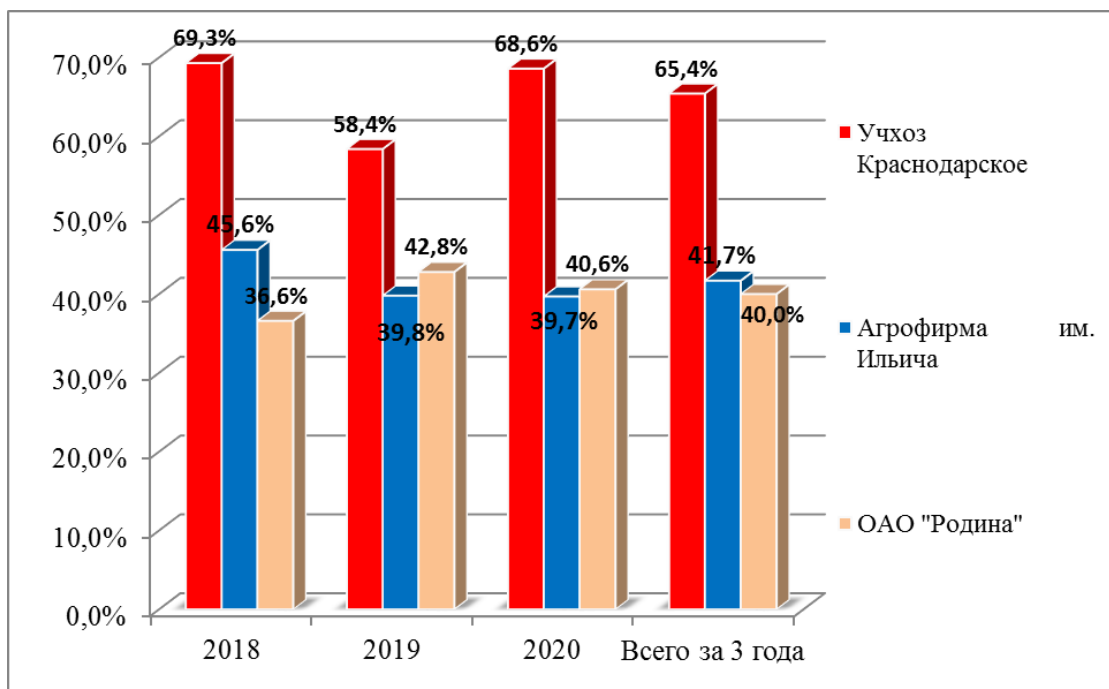


Рисунок 3 – Заболеваемость коров эндометритом в хозяйствах Краснодарского края

Нами отмечено, что наиболее характерными факторами, повлиявшими на заболеваемость коров эндометритом, является длительная гиподинамия, кормовые микотоксикозы, отсутствие организации приема отелов и квали-

фицированной помощи при трудных и патологических родах, несоблюдение правил асептики и антисептики.

Таким образом, нами установлено, что заболеваемость послеродовым эндометритом коров в сельскохозяйственных предприятиях Краснодарского края находится на высоком уровне, и разработка лекарственных средств для лечения коров больных данной патологией является актуальным направлением.

3.2 Разработка состава антибактериального препарата

Для определения состава разрабатываемого препарата, нами была проведена работа по подбору антибактериальных средств, применяемых ветеринарными специалистами в повседневной практике с использованием лабораторных методов.

Для этого нами был проведен отбор проб маточного содержимого коров больных острым послеродовым эндометритом. В дальнейшем проведена идентификация возбудителя и определена чувствительность к антимикробным средствам.

Проведенные исследования на 60 коровах (по 20 животных из каждого хозяйства) подтвердили, что наиболее часто микрофлора у коров больных острым послеродовым эндометритом выделялась в монокультуре – (до 61,7 % в зависимости от хозяйства), а также выделялись грибы. Ассоциации микроорганизмов были выделены в 39,3 % случаев.

По результатам лабораторных исследований микрофлора в монокультуре была представлена в следующем процентном соотношении: *E. coli* – 30 %, *St. aureus* – 10,40 %, *St. albus* – 5,20 %, *St. spp.* – 15,00 %, *Kl. cryocrescens* – 8 %, *E. agglomerans* – 10,40 %, *Pr. vulgaris* – 6,40 %, *Pr. mirabilis* – 5,80 % и другие – 8,80 %.

Совокупность популяций разных видов микроорганизмов была представлена следующим образом: *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. aeruginos*, *E. coli* + *P. mirabilis* + *K. cryocrescens* и др.

Проведенные исследования чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам показали, что аминогликозидам были чувствительны – 61,3–79,4 % микроорганизмов, фторхинолонам – 71,5–88,8 %, фениколам – 54,2–69,6 %, тетрациклинам – 27,4–54,5 %, цефалоспорином – 35,1–56,5 %. Менее 9 % от числа выделенных культур были чувствительными к пенициллинам и макролидам.

На основании полученных исследований согласно фармацевтической технологии и антибиотикотерапии наш выбор был остановлен на одном из наиболее эффективных фторхинолонов – ципрофлоксацин. Данный антибиотик находит широкое применение в клинической практике.

Ципрофлоксацин – средство широкого спектра действия, производное фторхинолонов, подавляет бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV, ответственные за процесс суперспирализации хромосомной ДНК вокруг ядерной РНК, что необходимо для считывания генетической информации), нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий; вызывает выраженные морфологические изменения (в том числе клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки. Действует бактерицидно на грамотрицательные организмы в период покоя и деления (так как влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы – только в период деления. Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема Ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклином и многим другим антибиотикам.

Как известно, одним из многочисленных факторов «восстановления» матки после отела, является выработка муцина маточными железами. Это связано с тем, что муцины – главные гликопротеины слизи, покрывающие мочеполовые пути. Слизистый слой защищает от инфекций, обезвоживания, физических и химических повреждений.

Нами было принято решение включить в состав препарата отвар корня солодки, который раздражает слизистые оболочки, за счет чего обладает свойством увеличения секреции железистого аппарата. Это действие обусловлено содержанием в нем сапонинов, которые оказывают смягчительное и обволакивающее действие. Корень солодки обладает высокой противовоспалительной активностью, угнетает как экссудативную, так и пролиферативную фазы воспалительного процесса.

Механизм противовоспалительного действия солодки связан со стимулирующим влиянием глицирризиновой кислоты на кору надпочечников. Именно это фармакологическое свойство растения считается наиболее важным.

3.2.1 Определение оптимального соотношения антимикробных веществ в препарате

Для определения наиболее эффективной композиции разрабатываемого препарата было проведено изучение антимикробной активности компонентов, составляющих препарат, в различных пропорциях, а также сам препарат.

Готовили пять различных композиций разрабатываемого препарата. Для этого делали отвар из корня солодки: к 1000 мл дистиллированной воды добавили корень солодки и кипятили 10 мин, затем остужали до 30 °С и добавили Ципрофлоксацин при постоянном перемешивании. При этом средство изменило цвет (кофе с молоком). Затем добавили фенол для консервирования лекарственного средства. Содержание фенола в готовом препарате составило 0,1 %.

Количество действующих веществ в каждой композиции отражено в таблице 1.

Таблица 1 – Состав различных композиций препарата Фитафлоркс

Композиция	Ципрофлоксацин, мг	Корень солодки, мг	Фенол, мг	Дистиллированная вода, мл
Композиция 1	200	1000	100	100
Композиция 2	200	1400	100	100
Композиция 3	400	1000	100	100
Композиция 4	200	400	100	100
Композиция 5	100	1000	100	100

Результаты наших исследований указывают на то, что Ципрофлоксацин обладает определенной антимикробной активностью, которая представлена на рисунках 4 и 5, однако при комбинировании данного препарата с отваром корня солодки в различных концентрациях, его антимикробная активность повышается. Рассматривая комбинацию К1 в отношении к *Staphylococcus aureus* мы отмечаем, что МБцК и МБсК относительно Ципрофлоксацина снизилась в 2 и 4 раза. А при исследовании комбинаций К2 и К3 относительно Ципрофлоксацина мы отмечали снижение в дозировке действующего вещества с 8 mg/ml до 2 mg/ml (МБсК) и с 2 mg/ml до 0,5 mg/ml (МБцК).

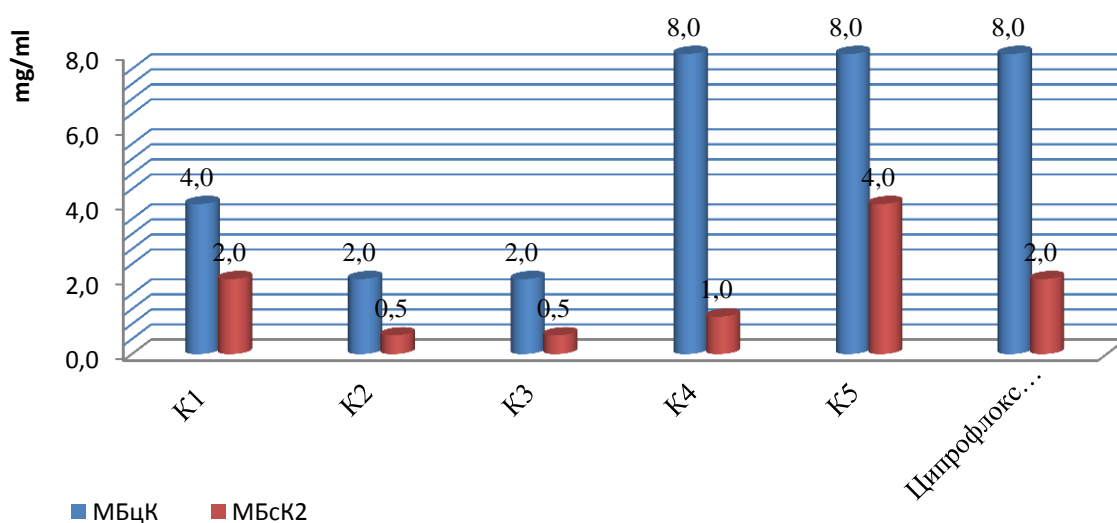


Рисунок 4 – МБсК и МБцК композиций и Ципрофлоксацина 1 % к *St. aureus*

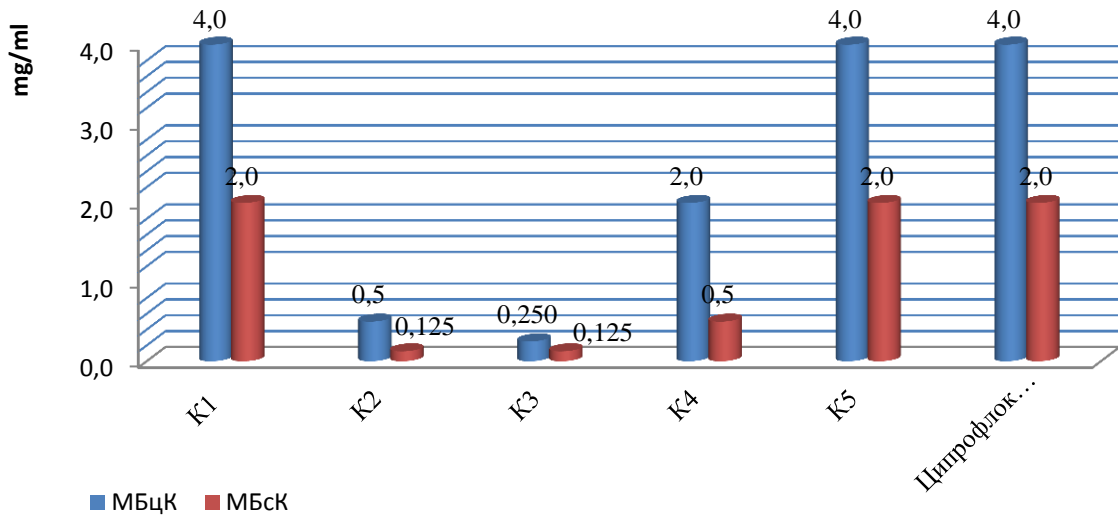


Рисунок 5 – МБсК и МБцК композиций и Ципрофлоксацина 1 % к *E. coli*

Анализируя МБсК и МБцК композиций и Ципрофлоксацина 1 % к *E. coli*, нами так же было установлено, что композиции K2 и K3 обладают бактерицидными и бактериостатическими свойствами в дозе действующего вещества 0,5 и 0,125 mg/ml, что ниже по отношению к Ципрофлоксацину на 3,5 и 1,875 соответственно.

Таким образом, наиболее выраженным антимикробным действием обладали композиции № 2 и № 3. Но, так как в композиции № 3 количество действующего вещества применялось выше в 2 раза, что в дальнейшем может привести к удорожанию разрабатываемого препарата, нами было принято решение о проведении дальнейших исследований с композицией № 2, которая получила рабочее название Фитафлокс.

3.2.2 Физико-химические свойства и стабильность Фитафлокса

Препарат представляет собой жидкость цвета кофе с молоком. Обладает специфическим запахом лакрицы, водородный показатель составляет от 6,2, обладает антибактериальным действием (таблица 2). В качестве основного действующего вещества используется антибиотик из группы фторхинолонов II поколения Ципрофлоксацин, а в качестве дополнительного средства используется отвар корня солодки.

Таблица 2 – Физико-химические свойства препарата

№	Показатель	Норма по НТД
1	Фитафлокс	Раствор со специфическим запахом Лакрицы
2	Цвет	Цвета кофе с молоком
3	Водородный показатель	6,2
4	Специфическая активность	Обладает антибактериальным действием
5	Безвредность	4 класс

Способ получения препарата Фитафлокс состоит в следующем: приготовленный на дистиллированной воде отвар корня солодки процеживают, охлаждают до температуры не более 30 °С., затем в полученный настой добавляют Ципрофлоксацин и фенол при следующем соотношении компонентов, масс, %: Ципрофлоксацин – 0,2; корень солодки – 1; фенол – 0,1; дистиллированная вода – остальное.

Проведение опытов по стабильности препарата проводили в отделе терапии и акушерства Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленном структурном подразделении федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» на основании ГОСТ 42-2-72. Исследуемый препарат помещали в термостат на протяжении 12 мес. при температуре плюс 40 °С.

Цель метода заключается в определении качества тестируемого лекарственного препарата при повышенных температурах хранения несвойственных данному препарату. В подобных условиях происходит ускорение протекающих химических процессов в препарате на фоне чего происходят нежелательные изменения качества веществ, входящих в состав препарата.

Раз в три месяца нами проводились исследования на бактериальную активность препарата, наличие изменений цвета, запаха и рН, а также проводились исследования на безвредность препарата на белых мышах (таблица 3).

Анализ таблицы 3 указывает на то, что разрабатываемый нами препарат на протяжении 6 месяцев не изменял цвет и запах. Показатель водородных ионов находился на уровне 6,2. Не отмечали осадка.

Таблица 3 – Стабильность Фитафлокса

Показатель	Характеристика (норма)	Месяц хранения				
		1	3	6	9	12
Внешний вид, цвет	Цвета кофе с молоком	+	+	+	+/-	+/-
Запах	Раствор со специфическим запахом Лакрицы	+	+	+	+	+
pH	6,2	6,2	6,2	6,2	6,4	6,6
Осадок	Отсутствие	-	-	-	+/-	+
Антибактериальная активность		+	+	+	-	-
Безвредность		-	-	-	+	+

При исследовании антибактериальной активности препарата Фитафлокс в течение срока годности было установлено, что на протяжении 6 месяцев при ускоренном старении препарат сохранял высокую антибактериальную активность по отношению к *E. coli*, *K. pneumonia*, *S. aureus*, *E. agglomerans*, *P. mirabilis*, *K. cryocrescens*, *P. aeruginosa*, *S. cohnii*, *S. disenteriae*, что видно на рисунках 6–9. Через 9 месяцев от начала срока хранения наблюдалось снижение антибактериальной активности препарата до полной резистентности микрофлоры к препарату.

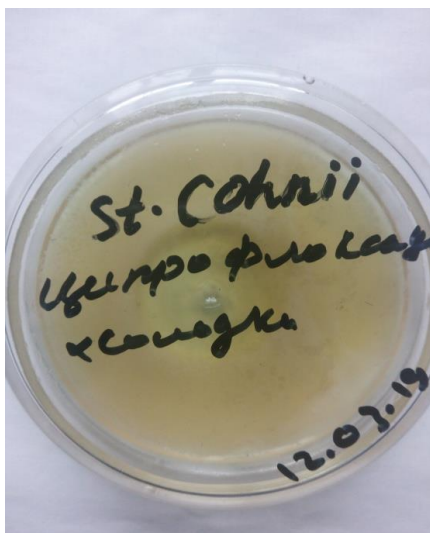


Рисунок 6 – Зона задержки роста *S. cohnii* в начале эксперимента

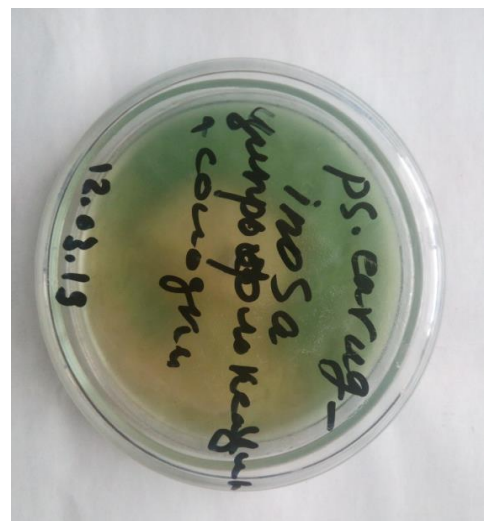


Рисунок 7 – Зона задержки роста *Ps. aeruginosa* в начале эксперимента

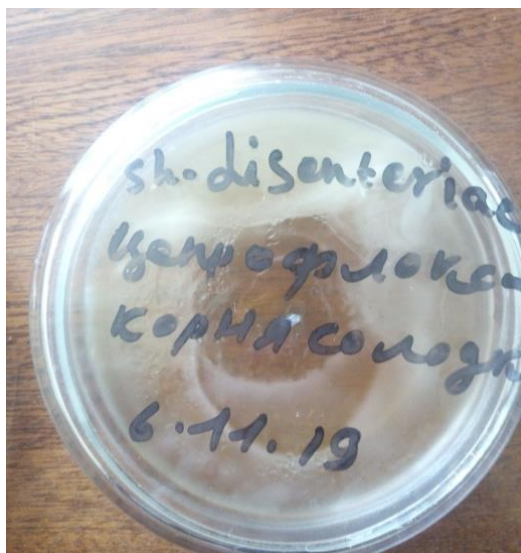


Рисунок 8 – Зона задержки роста *St. dysenteriae* в конце эксперимента

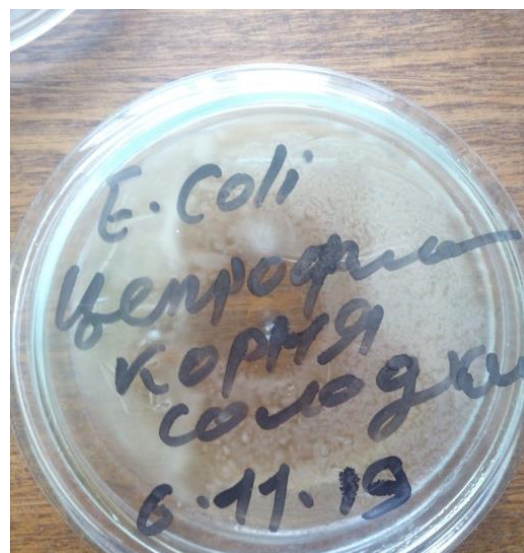


Рисунок 9 – Зона задержки роста *E. coli* в конце эксперимента

Проведенные опыты на белых мышах по безвредности препарата также позволяют утверждать, что разработанный препарат являлся не токсичным в течение 6 месяцев хранения при повышенных температурах.

Следует отметить, что гибели мышей не наблюдали и при внутрижелудочном введении препарата на 9 месяц тестирования. Однако животные вели себя вяло и плохо поедали корма.

В результате проведенных опытов нами было установлено, что срок годности Фитафлюкса составляет 2 года, что соответствует 183-м дням при ускоренном старении.

Данные результаты были получены на основании расчета «ускоренного старения» основываясь на правиле Вант-Гоффа о 2–4-кратном росте скоростей химических реакций при увеличении температуры на 10 °С.

В результате температура экспериментального хранения t_3 в проведенном опыте составляла 40 °С. Температура хранения препарата t_{xp} составляет 25 °С. Разница температур составляет 15 °С.

Таким образом, согласно ГОСТ 42-2-72 и на основании предложенных расчетов в данном ГОСТе (таблица 4).

Таблица 4 – Сроки экспериментального хранения в зависимости от температурного интервала

Срок годности	($t_3 - t_{xp}$), °C	Сроки экспериментального хранения, сут
2 года	10	292
	15	182
	20	116
	25	74
	30	47
	35	30

3.3 Токсикологические свойства Фитафлокса

3.3.1 Острая и субхроническая токсичность

В процессе работы над препаратом нами были проведены экспериментальные исследования по определению острой и хронической активности Фитафлокс. В результате чего была определена его безвредность путем установления «острой» и «субхронической» токсичности, а также раздражающего и ранозаживляющего действия препарата.

Фитафлокс тестировали на крысах (10 животных), которым данный препарат вводили внутривенно, при этом концентрация действующих веществ в 1 мл была согласно прописи. Крысы второй группы (10 животных) служили контролем, животным этой группы вводили 0,9%-й раствор натрия хлорида, в объеме тестируемого препарата, вводимого животным.

Проведенные исследования позволили нам установить, что у животных как опытной, так и контрольной групп, падежа и токсических явлений обнаружено не было. Животные активно поедали корм, координация движения была не изменена. Крысы адекватно реагировали на искусственные раздражители в виде света.

Изучение субхронической токсичности препарата в течение 14 дней и после 10-дневного восстановительного периода также не позволило нам установить поведенческих и фатальных патологоанатомических изменений в организме животных при дальнейшем их вскрытии и изучение параметров массы тела и внутренних органов крыс. Поведенческие реакции характеризовались социальным взаимодействием между всеми членами стаи.

Проведенные контрольные взвешивания крыс в разные периоды опыта позволили определить динамику привесов Фитафлокса (рисунок 10).

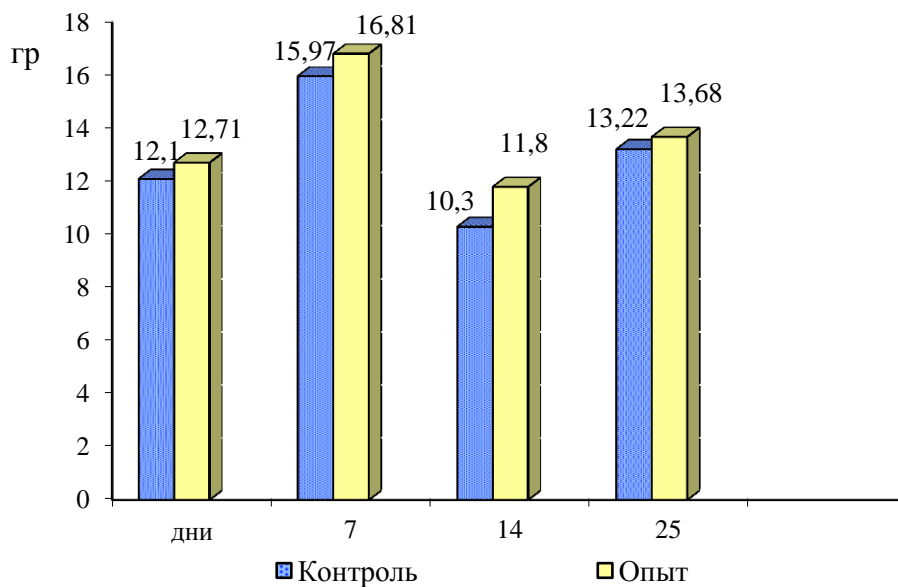


Рисунок 10 – Динамика привесов белых крыс при введении Фитафлокса

Как следует из диаграммы, статистического достоверного различия в привесах крыс опытной и контрольной группы не наблюдается.

Следует отметить, что в опытной группе привесы крыс к 14 дню были выше на 1,5 г.

Результаты изменений коэффициентов массы внутренних органов крыс представлены в таблице 5.

Как следует из данных, представленных в таблице 5, введение per os тестируемого препарата в течение 14 дней белым крысам в изученных дозах не оказывает статистически достоверного влияния на показатели относительной массы внутренних органов на протяжении всего опыта.

Таблица 5 – Коэффициент массы внутренних органов крыс в (г) после введения тестируемого препарата ($M \pm m$)

Наименование внутреннего органа	Тестируемый препарат	Контроль
После длительного введения		
Печень	31,3±1,52	31,1±1,61
Почки	4,38±0,67	4,52±0,36
Легкие	5,01±0,26	5,48±0,35
Селезенка	4,00±0,11	3,98±0,35
Сердце	4,14±0,20	3,95±0,25
После восстановительного периода на 25 день		
Печень	32,06±1,34	32,3±0,26
Почки	5,19±0,47	4,90±0,41
Легкие	5,39±0,53	5,57±0,41
Селезенка	4,13±0,21	4,17±0,32
Сердце	4,32±0,17	3,97±0,27

При патологоанатомическом изучении внутренних органов крыс опытной группы каких-либо изменений в их структуре не наблюдалось.

Визуальным анализом удалось установить, что слизистые оболочки ротовой, носовой полостей, а также конъюнктивы были светло-розового цвета с свойственным для данных полостей блеском. Анализируя цвет кожи ушных раковин, мы констатировали отсутствие желтизны и синюшности. Тургор кожи, ее эластичность, цвет, развитость подкожной клетчатки указывали на отсутствие патологических признаков. Осмотр скелетных мышц позволил установить их кровенаполненность, умеренную влажность и хорошую развитость. Анатомически, все органы брюшной и грудной полости располагались правильно, серозные оболочки были без патологических изменений и имели блестящую и гладкую поверхность.

Слизистая гортани бледно-розовая, складчатая, блестящая. Слизистая пищевода гладкая, блестящая, бледно-розовая. Слизистая оболочка желудка и кишечника серо-розового цвета без изъязвлений и кровоизлияний. Капсула

почки легко снималась, мозговое и корковое вещество хорошо различимо на разрезе.

Подчелюстные лимфоузлы бледно-розового цвета, гладкие, блестящие, упругой консистенции. Кольца трахеи белого цвета.

Сердце овальной формы, упругой консистенции. Миокард ярко-красного цвета, умеренной плотности. Перикард и эпикард гладкие, блестящие. Клапаны сердца тонкие, гладкие, блестящие.

Просвет трахеи и бронхов свободен. Лёгкие обычной формы с поверхностью розовато-красного цвета, гладкие, блестящие, упругой консистенции. На разрезе выражена дольчатость, лёгочная ткань бледно-розового цвета. (рисунок 11)



Печень крысы
опытной группы



Желудок и кишечник крысы
опытной группы

Рисунок 11 – Патологоанатомическая картина внутренних органов крыс

Для получения более точной картины состояния внутренних органов у опытных животных после длительного введения препаратов нами был произведено взятие крови для проведения биохимического анализа.

Результаты исследований отражены в таблице 6.

Таблица 6 – Биохимические показатели крови опытных животных

Показатель	Норма	Опыт	Контроль
ALT, Ед/л	110,0-140,0	109,5±0,23	92,1±1,28
AST, Ед/л	72,0-196,0	106,6±0,14	77,4±0,21
Щелочная фосфатаза, Ед/л	69,0-76,0	77,9±0,21	76,8±1,32
Креатинин, мкмоль/л	17,68–70,72	54,9±1,65	66,7±0,55
Общий белок, г/л	69,0-76,0	82,4±1,65	84,5±1,23
Глюкоза, ммоль/л	2,77-7,49	7,2±0,12	7,6±0,11
Холестерин, ммоль/л	1,03-3,36	1,3±0,15	1,5±0,10
Альбумин, г/л	26,0-35,0	31,6±1,23	38,3±1,68
Мочевина, ммоль/л	3,5-6,7	5,4±1,58	7,6±1,54
Билирубин, мкмоль/л	3,24-10,94	9,7±1,54	10,1±1,46

Анализ представленной таблицы указывает на отсутствие изменений в биохимических показателях крови у лабораторных животных опытной группы. Все показатели находились в средних значениях лабораторных показателей, не считая немного заниженных показателей аланинаминотрансферазы, что мы связываем с не сбалансированным питанием лабораторных животных, что приводит к изменениям показателей ALT, которые находятся в нижней границе нормы и не несут фатальных изменений. То же самое мы можем сказать и о повышении общего белка в сыворотке крови в опытной и контрольной группах на 6,4 и 8,5 г/л соответственно.

3.3.2 Изучение раздражающего действия Фитафлокса

Изучение раздражающего действия препарата оценивали по следующим факторам: оценка пятна, степень поражения (окклюзии).

Для постановки опыта использовали белого кролика, которому за 24 часа удаляли волосяной покров машинкой для стрижки с двух сторон. Выстриженные участки представляли собой прямоугольники примерно 10 × 15 см. В дальнейшем смачивали марлевый тампон 0,5 мл тестируемого препарата

и фиксировали к одной из выстриженных областей. На другую сторону наносили тампон, смоченный дистиллированной водой.

В дальнейшем через 4 ч вели учет кожной реакции при естественном свете через 1, 24, 48 и 72 ч после удаления образцов.

При обследовании кожного покрова нами констатировалось отсутствие эритемы и отека тканей. На основании чего мы можем судить об отсутствии раздражающего действия на кожные покровы препарата Фитафлокс.

Во второй серии опыта изучали раздражающее действие препарата на морских свинок методом инсоляции препарата в конъюнктиву глаза.

Для этого использовали морских свинок, которым вводили препарат Фитафлокс под конъюнктиву глаза и обращали внимание на реакцию животного и изменения слизистой глаза. Следует отметить, что препарат закапывали в правый глаз, а левый служил контролем.

Сразу после введения препарата отмечали небольшое слезотечение из того глаза в который применяли Фитафлокс, и кратковременное покраснение конъюнктивы (рисунок 12).



Рисунок 12 – Слезотечение у морской свинки

Животные делали частые моргательные движения век, но при этом не терлись мордочкой о край клетки и не пытались тереть лапой глаз. Слезоте-

чение прекращалось, и покраснение конъюнктивы исчезало в течение 1–3 мин.

Дальнейшее наблюдение за животными не выявили отека, эритемы и других патологических изменений со стороны конъюнктивы, роговицы и век.

3.4 Изучение фармакологических свойств Фитафлокса

3.4.1 Изучение фармакокинетики Фитафлокса

В связи с тем, что в состав препарата Фитафлокс входит антибиотик Ципрофлоксацин, нами было проведено изучение скорости выведения данного антибиотика из организма кроликов. Было сформирована группа из пяти кроликов. Препарат вводили *per os* в дозе 1 мл с концентрацией антибиотика 200 мг.

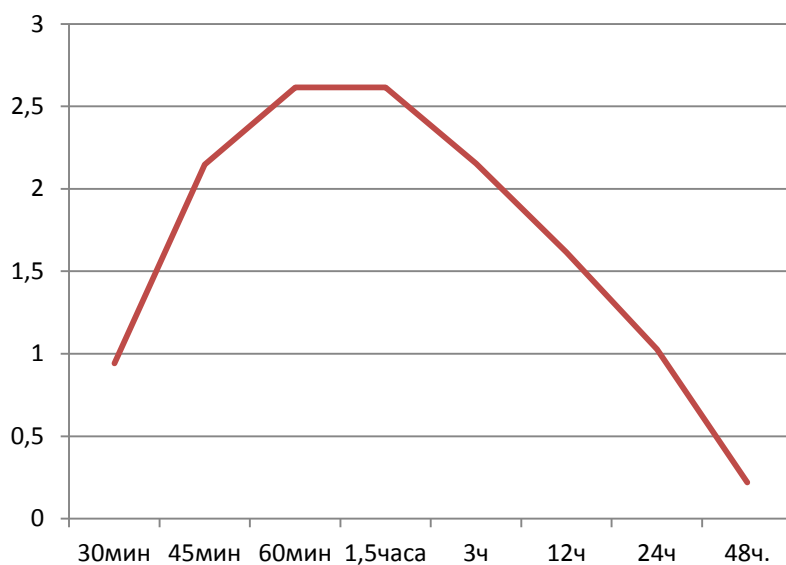


Рисунок 13 – Время выведения Ципрофлоксацина в мкг/мл из сыворотки крови кроликов

Как известно из литературных данных, максимальное содержание Ципрофлоксацина в крови наблюдается через 60–90 мин после приема препара-

та per os. Что также подтверждается нашими исследованиями и при использовании препарата Фитафлокс концентрация действующего вещества доходит до пиковых показателей в течение 45–90 мин. Уровень концентрации, необходимый для бактерицидного действия, сохраняется 24 ч, после чего он начинает уменьшаться и полностью выводится через 48 ч.

Исходя из анализа литературы как отечественных, так и зарубежных исследователей известно, что, концентрация Ципрофлоксацина в тканях яичников, яйцеводах, рогах матки и тела матки в 2–12 раз выше, чем в сыворотке крови. В результате чего в дальнейшей работе мы рекомендуем применение препарата с интервалом в 48 ч.

3.4.2 Изучение ранозаживляющего свойства Фитафлокса

Немаловажным фактором для разрабатываемого препарата, предназначенного для лечения эндометрита у коров, является обладание ранозаживляющим действием.

Ранозаживляющее действие определяли на кроликах, для этого за день до проведения исследования удаляли шерсть на боку площадью примерно 10×15 см. На следующий день, на подготовленный участок предварительно проведя проводниковую анестезию, наносили два линейных разреза ве-ретеннообразной формы, 40×15 мм и глубиной 1,5–20 мм. Правый разрез обрабатывали опытным средством, второй – контрольным (рисунок 14).

В результате нами было установлено, что заживление раны с использованием разработанного препарата Фитафлокс проходило по первичному натяжению, площадь заживления раны составляла 20,4 % в сутки. К третьим суткам на раневой поверхности (рисунок 15, рана справа) отмечали четкое образование струпа, с отсутствием воспалительного либо гнойного процесса. В то время как на левом разрезе мы отмечаем начало образования грануляционной ткани и нечеткое срастание границ раны.



Рисунок 14 – Изучение ранозаживляющего действия препарата на кролике



Рисунок 15 – Третьи сутки заживления раны

Полное заживление раневой поверхности со снятием струпа мы отметили на 6 день. Данные исследования позволяют нам сделать заключение об обладании препаратом Фитафлоркс хорошим ранозаживляющим действием.

3.4.3 Отработка дозы и схемы применения препарата Фитафлокс при лечении острого послеродового эндометрита у коров

Отработку схемы применения препарата Фитафлокс проводили на коровах 2–3 отела в послеродовом периоде с установленным диагнозом острый послеродовой эндометрит (таблица 7). Животные отбирались по принципу пар-аналогов. В опыте использовали четыре группы коров по 6 гол. каждой группе.

Первой группе животных применяли препарат в дозе 100 мл внутриматочно, с интервалом в 24 ч, второй группе в той же дозе с интервалом в 48 ч.

Третьей группе препарат вводили в дозе 50 мл, каждые 24 ч. И четвертой группе по 50 мл каждые 48 ч.

За животными вели клиническое наблюдение. Отмечая количество дней лечения и терапевтический эффект. После выздоровления животных на 48-й день применяли схему синхронизации охоты Double Ovsynch.

Таблица 7 – Отработка дозы и кратности применения препарата Фитафлокс

Группа (n = 6)	Доза препарата, мл	Интервал введения, ч	Количество дней лечения	Терапевтический эффект	Количество животных, плодотворно осемененных после первой синхронизации
Группа 1	100	24	6,0±0,514	83,3	5
Группа 2	100	48	6,66±0,615	83,3	5
Группы 3	50	24	7,33±0,333	83,3	3
Группа 4	50	48	7,66±0,422	66,6	2

В конце исследования нами были получены следующие результаты. У коров первой группы количество дней лечения в среднем составил 6 дней, такое же количество дней лечения было и во второй группе – 6,6. Однако следует отметить, что количество введений препарата в первой группе было

равно 6, а расход препарата 600 мл на животное, в то время как во второй группе количество введений препарата составляло 3–4 введения – 350 мл.

Перед применением препарата нами проводились ректальные исследования, при этом отмечали ригидность матки, наличие флюктуации и болезненности. Данные исследования были подтверждены ультразвуковым исследованием (рисунок 16).

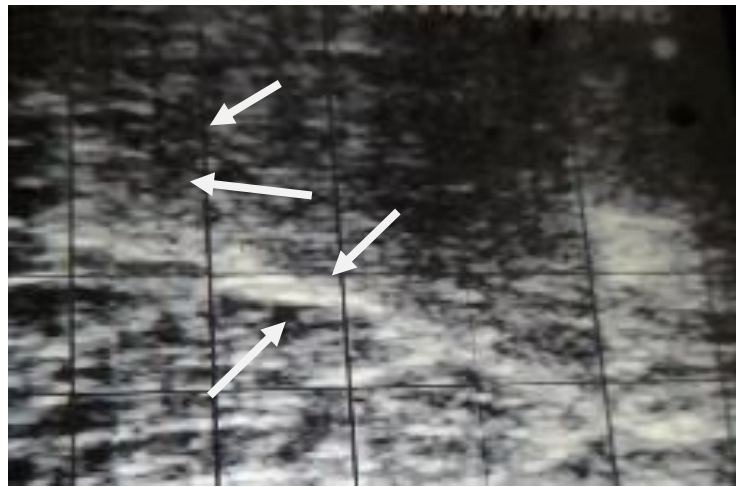


Рисунок 16 – Гиперемия эндометрия матки и скопление жидкости с пузырьками газа виде экзогенных очагов

В ходе проведения терапевтических процедур нами регистрировались следующие клинические признаки у животных в первой и второй групп. На 4-й день лечения у животных второй группы отмечались наиболее обильные выделения из матки, но следует отметить, что эти выделения были серозными (слизистыми). Такие же выделения регистрировали у коров, находившихся в первой группе на 2–3-й день лечения. Подобные истечения мы связываем с тем, что в препарат Фитафлокс входит корень солодки, который в своем составе содержит сапонин, который усиливает секрецию железистого аппарата, в связи с чем усиливался процесс выделения слизи из полости матки.

У животных 1-й группы клиническое выздоровление регистрировали к 6-му дню лечения, а во 2-й группе – к 6–7-му дню лечения. Но стоит отметить, что не у всех животных в этих группах отмечали полную ригидность матки.

В 3-й и 4-й группах у коров вышеописанные выделения регистрировали к 4–5-му дню лечения. И следует отметить, что длительность лечения коров в этих группах была на одни сутки длиннее по сравнению с первыми двумя группами. Также мы отмечали более низкую ригидность матки при проведении ректальных исследований. Матка оставалась более длительный период в расслабленном состоянии и выделение из ее полости гнойно-катарального экссудата отмечали также более длительно. И даже к 7–8-му день лечения при отсутствии видимых клинических признаков. При проведении УЗ диагностики мы отмечали патологические процессы, в матке представленные на рисунке 17.

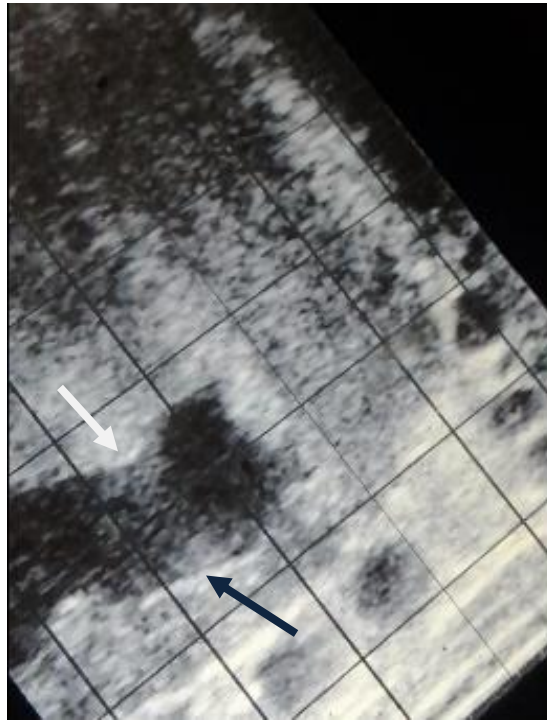


Рисунок 17 – Утолщение эндометрия в полости матки, свободная жидкость и дебрис

Также не следует упускать из виду тот факт, что терапевтическая эффективность препарата в четвертой группе составила 66,6 %, что на 17 % ниже по сравнению с 1–3-й группами.

В дальнейшем животным была применена схема по синхронизации охоты Ovsynch.

Как известно, в данной схеме применяются гормональные препараты простагландинового ряда, которые обладают специфическим лютеолитиче-

ским действием. Благодаря чему усиливаются сократительная функция матки. Вызываемая ими быстрая регрессия жёлтого тела с последующим созреванием и овуляцией фолликулов позволяет в сжатые сроки вызвать у самок половую охоту.

Анализируя полученные результаты, мы отмечаем, что у животных до лечения (фоновая группа) прослеживается повышение показателей АСТ и АЛТ, повышение щелочной фосфатазы и глюкозы, а также общего билирубина, креатинина, фосфора и снижение кальция. Данные изменения указывают на нарушение работы печени, что мы связываем с плодоношением и дальнейшим развитием послеродового воспаления эндометрия матки.

Использование тестируемого препарата позволило в первых двух группах нормализовать данные показатели, чего мы не отмечаем в третьей и четвертой группе, однако стабилизация выше представленных показателей нами отмечается, но они не находятся в референтных значениях.

Таким образом, на основании доклинических и клинических исследований мы рекомендуем применение второй схемы лечения. Применение Фитафлокса в дозе 100мл с интервалом в 48 ч не более пяти введений.

3.4.4 Изучение переносимости препарата Фитафлокс в повышенной дозе

Следующим этапом исследования было выявление симптомов передозировки препаратом. Для этого нами было выбрано шесть коров после отела, который прошел без патологии. На 4 сутки после отела нами внутриматочно вводился Фитафлокс в дозе 200 мл ежедневно в течение 10 дней. На протяжении всего периода опыта проводили ежедневное наблюдение за общим состоянием и поведением животных, потреблением корма и воды определяли показатели температуры, пульса, дыхания. На 1, 6 и 11 сутки проводили биохимический и гематологический анализ крови.

Таблица 8 – Проведенный биохимический анализ крови коров до и после лечения

Показатель	Норма	Фон	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Общий белок, г/л	61,6-82,2	82,03±2,86	68,43±8,51***	64,27±5,89**	81,13±3,21***	79,97±4,12
Холестерин, ммоль/л	1,3-5,0	3,21±0,28	4,27±2,32*	3,07±2,67	2,87±0,47	3,43±0,69
ЩФ, Ед/л	50,0-200,0	362,62±2,72	149,933±2,61***	125,8±1,60***	222,15±7,35	256,417±2,82***
Глюкоза, ммоль/л	2,2-3,3	3,70±0,14	3,06±0,30***	3,78±5,32	2,51±0,39**	2,66±0,26**
Альбумин, г/л	30,0-50,0	32±1,76	40,26±2,31*	40±11,56*	35,433±2,53*	35,6±2,69
АЛТ, Ед/л	6,9-35,3	53,83±1,38	31,21±1,33***	20,65±2,011	49,38±2,78	49,8±2,64
Мочевина, ммоль/л	2,8-8,8	6,62±0,16	5,36±0,06***	5,26±1,21**	5,56±0,37***	5,8±0,67
АСТ, Ед/л	45,3-110,2	128,56±3,05	79,13±2,919	71,9±7,84	103,083±5,31*	112,26±7,50***
Билирубин общий, мкмоль/л	1,8-10,0	22,29±2,21	3,89±4,5	3,49±1,4	10,4±0,58	12,41±0,35
Креатинин, мкмоль/л	55,8-162,4	173,38±5,0	152,53±2,27***	146,11±1,76***	166,01±10,73***	165,83±3,72
Фосфор, ммоль/л	1,4-1,9	3,78±0,58	2,13±1,32	2,17±1,26	3,25±0,056***	3,31±0,10***
Кальций, ммоль/л	2,5-3,3	1,76±0,082	2,05±1,213	2,7±0,238**	2,01±0,20***	2,318±7,96
<i>Примечание: P > *** – 0,001; ** – 0,01; * – 0,05.</i>						

В результате проведенных исследований нами было установлено, что при многократном введении препарата Фитафлокс в повышенных дозах у опытных коров на протяжении всего периода клинического наблюдения мы не отмечаем проявления клинических признаков интоксикации (угнетения, слюнотечения, диареи и отсутствия жвачки). Животные были активны и хорошо поедали корм. Исследования клинических показателей – температуры, пульса и дыхания, также указывает на отсутствие клинических признаков интоксикации опытных животных. Исследуемые физиологические показатели находились в референсных значениях нормы (таблица 9).

Таблица 9 – Основные физиологические показатели опытных животных при многократном введении препарата Фитафлокс в повышенных дозах

Показатель	Температура, °С	Пульс, уд/мин	Дыхание, дых. движ в мин.
1-й день опыта	37,93±0,115	76±0,803	24,6±1,035
6-й день опыта	37,98±0,162	77,2±0,611	25,7±0,761
11-й день опыта	37,97±0,123	78,6±0,641	26,8±0,841

Проведенный анализ биохимических и гематологических исследований крови представлен в таблицах 10, 11.

Анализируя полученные результаты, мы видим, что в первый день применения препарата практически все исследуемые биохимические показатели крови находятся в референтных значениях. Однако уже к 6-у дню применения препарата превышающего терапевтическую дозу в 2 раза отмечаются изменения в показателях аспаратаминотрансферазы на 16,0 ЕД/л, общего билирубина – 2,2 мкмоль/л, щелочной фосфатазы – 17 Ед/л относительно референтных значений повышение креатинина на 31 мкмоль/л, относительно первого дня применения препарата. К 11 дню эти показатели увеличиваются аспаратаминотрансфераза – на 22,6 ЕД/л, общий билирубин – 3,8 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – на 16,2 Ед/л, а креатинин – 61,3 мкмоль/л относительно первого дня применения препарата.

Таблица 10 – Биохимические показатели сыворотки крови опытных животных при многократном введении препарата Фитафлокс в повышенных дозах

Показатель	Норма	День опыта		
		1-й	6-й	11-й
Общий белок, г/л	61,6–82,2	69,229±1,929	77,143±1,4	89,7±1,478
Холестерин, ммоль/л	1,3–5,0	2,829±0,329	2,229±0,23	2,757±0,272
ЩФ, Ед/л	50,0–200,0	204,114±47,652	217,314±69,36	233,543±61,764
Глюкоза, ммоль/л	2,2–3,3	2,6±1,139	2,9±1,167	3,3±0,198
Альбумин, г/л	30,0–50,0	35±1,188	33,186±0,991	32,943±1,075
АЛТ, Ед/л	6,9–35,3	18,743±2,397	26,043±7,015	31,586±7,028
Мочевина, ммоль/л	2,8–8,8	5,671±0,929	6,243±1,016	6,314±0,631
АСТ, Ед/л	45,3–110,2	112,043±19,22	126,971±60,82	132,871±61,06
Билирубин общий, мкмоль/л	1,8–10,0	9,514±1,65	12,257±1,066	13,371±1,458
Креатинин, мкмоль/л	55,8–162,4	106,7±18,184	137,629±19,851	168,086±16,345
Фосфор, ммоль/л	1,4–1,9	1,914±0,28	1,943±0,252	1,657±0,117
Кальций, ммоль/л	2,5–3,3	3,1±0,508	2,743±0,213	2,557±0,303

Таблица 11 – Гематологические показатели крови опытных животных при многократном введении препарата Фитафлокс в повышенных дозах

Показатель	Норма	День опыта		
		1-й	6-й	11-й
1	2	3	4	5
WBC (Лейкоциты), 10^9 /л	6,5–10,0	6,014±0,387	7,262±0,98	12,587±3,92
Эозинофилы, 10^9 /л	0,0–0,2	0,054±0,028	0,206±0,025	0,251±0,056
Нейтрофилы, 10^9 /л	1,6–2,7	1,844±0,199	2,547±0,347	2,774±0,462
Лимфоциты, 10^9 /л	4,3–7,2	3,785±0,309	4,112±0,54	5,533±0,531
Моноциты, 10^9 /л	0,1–0,2	0,176±0,028	0,222±0,048	0,565±0,248
Эозинофилы, %	0,5–4,0	1,615±0,241	2,733±0,492	3,5±0,442
Нейтрофилы, %	16–38	35,067±3,239	30,429±2,401	26,538±2,782
Лимфоциты, %	56–72	60,077±2,818	64±2,644	67,0±2,79
Моноциты, %	1–3	2,333±0,85	2,769±0,361	3,071±0,486
RBC (Эритроциты), 10^{12} /л	5,6–8,6	7,255±0,606	7,662±0,246	7,751±0,373

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
HGB (Гемоглобин), г/л	80–120	86,615±7,439	96,533±3,363	102,714±4,826
HCT (Гематокрит), %	19–36	23,071±1,181	22,927±0,864	22,938±1,967
СОЭ (скорость оседания эритроцитов)	1–3	1,267±0,118	2,538±0,462	2,977±0,32

Из литературных данных (Яковлев В. П., Яковлев С. В., 1994; Падейская Е. Н., Яковлев В. П., 1995; Neuman M., 1988; Wagstaff A. J., Balfour J. H., 1997) нам известно, что «...печень является основным органом, в котором происходит метаболизм фторхинолонов. В связи с этим бессимптомное повышение сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы, не является патологическим процессом, и данные показатели приходят в норму после отмены препарата».

Также следует отметить, что «...выведение фторхинолонов почками происходит различными механизмами: наряду с клубочковой фильтрацией, Ципрофлоксацин активно секретируется в канальцах почек, что приводит к незначительному повышению креатинина».

Постепенное повышение лимфоцитов и лейкоцитов указывает на наличие воспалительного процесса, протекающего без участия бактериальной инфекции, так как в протекающем процессе отмечается снижение нейтрофилов. А, как известно, без повышения нейтрофилов бактериальной инфекции не бывает. Также прослеживается повышение эозинофилов, что в данном случае мы связываем с длительным применением препарата содержащего в своем составе антибиотик Ципрофлоксацин. Ускорение СОЭ является неспецифическим лабораторным маркером. В данном случае ускорение СОЭ возникает вследствие длительного лечения фармацевтическими препаратами.

Резюмируя полученные результаты, установлено, что наиболее чувствительны к действию Фитафлокса при длительном поступлении препарата в повышенных дозах является печень и почки, что подтверждается биохимическими исследованиями. Однако собственная гепатотоксичность свойственна

всем препаратам группы (фторхинолонов). А в Фитафлокс в качестве действующего вещества входит Ципрофлоксацин, как описывалось ранее.

Фитафлокс относится к числу безопасных лекарственных средств и характеризуется хорошей переносимостью.

3.4.5 Изучение влияния препарата Фитафлокс на гликозаминопротеогликан секрета гениталий коров

Как известно, гликозаминопротеогликаны играют важную защитно-барьерную функцию. С одной стороны, они абсорбируют микробы, клеточные элементы, продукты распада белков и микробов и этим механически очищают половые органы коров, с другой стороны подавляют рост бактерий. Разрушение гликозаминопротеогликана слизистых оболочек гениталий у животных вызывает различные воспалительные реакции в матке. Поэтому при разработке лекарственных средств, которые будут применяться внутриматочно, необходимо учитывать их действие на гликозаминогликаны.

Нами были проведены исследования по методике Г. Г. Козловой, Б. К. Акназарова (1988).

Для этого была отобрана у пяти животных течковая слизь и помещена по 2 мл в 10 пробирок. В первые пять пробирок добавляли 4мл Фитафлокса, в другие пять – 4 мл Энроцид. Содержимое пробирок тщательно встряхивали. Через 10 мин экспозиции в каждую пробирку добавляли по 5 мл 1%-го раствор уксусной кислоты. Через 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48 и 72 ч пробирки встряхивали, если образовавшийся сгусток распадался, то считается, что тестируемый препарат разрушает гликозаминогликан маточной слизи.

В результате было установлено, что спустя 72 ч препарат Фитафлокс не разрушает гликозаминогликан маточной слизи. Энроцид разрушал его к 6-му часу исследования.

Также было проведено цитологическое исследование мазков отпечатков маточной слизи (рисунки 18–20).

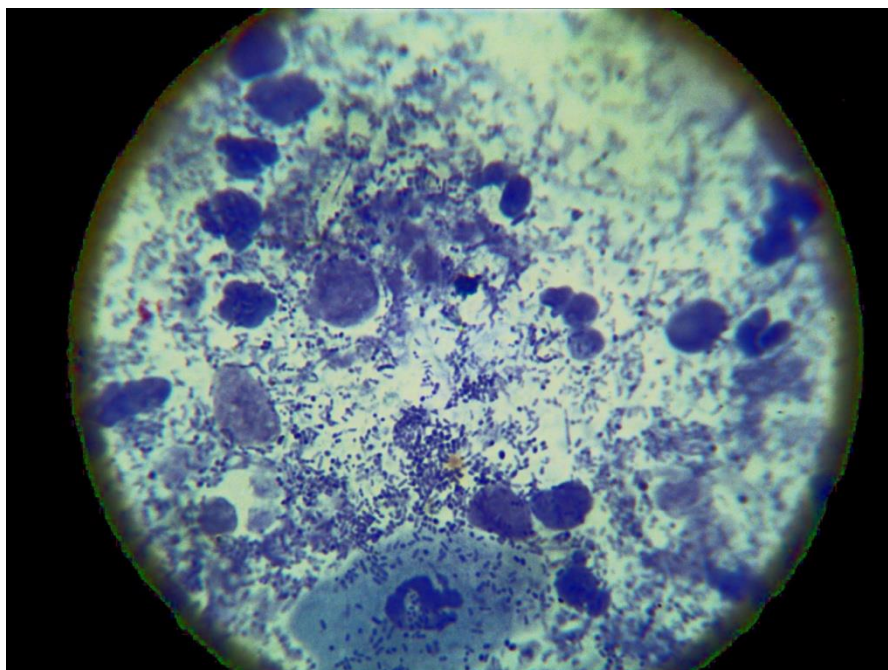


Рисунок 18 – Влагалищная слизь коровы
больной острым гнойно-катаральным эндометритом

Анализ цитологического состава влагалищной слизи коров больных острым гнойно-катаральным эндометритом указывает на снижение поверхностных клеток и увеличение парабазальных и промежуточных клеток. Что свойственно для данной патологии, и было доказано Е. В. Животягиной в 2006 г.

После курса применения препарата Фитафлокс мы отмечаем более выраженное снижение нейтрофилов во влагалищной слизи по сравнению с теми животными, которым применяли препарат аналогом Энроцид (см. рисунки 19, 20).

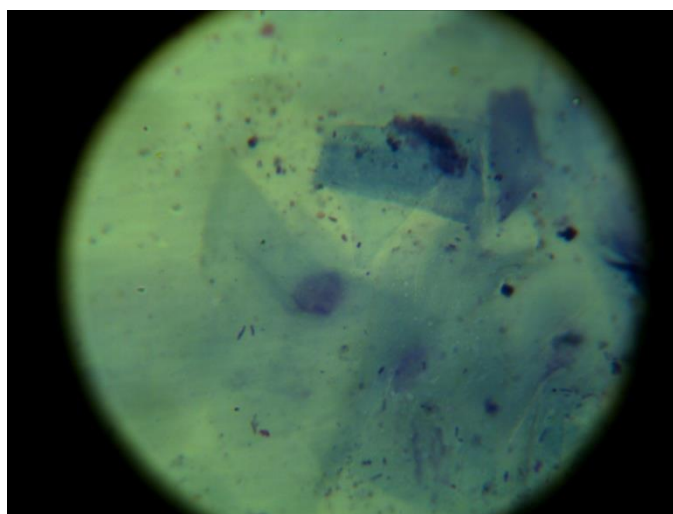


Рисунок 19 – Влагалищная слизь коровы после применения Фитафлокса

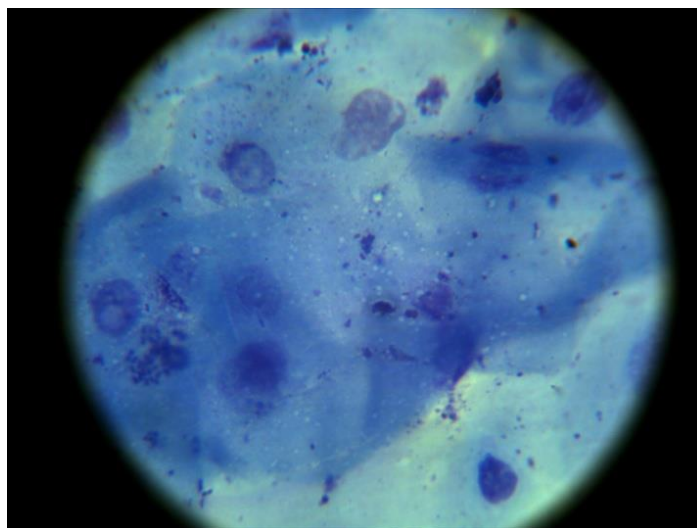


Рисунок 20 – Влажлицичная слизь коровы после применения Энроцида

У животных опытной и контрольной группы отмечается регенеративный тип цитограмм, прослеживается появление клеток эпителия эндометрия.

Однако в группе, где применялся препарат аналог, мы отмечали присутствие микрофлоры и большее количество парабазальных и промежуточных клеток на 10–11 %.

Проведенные цитологические исследования маточной слизи в течение срока лечения подтверждают, что препарат Фитафлоркс благоприятно влияет и ускоряет регенеративные процессы, характеризующиеся уменьшением нейтрофилии. Также препарат не разрушает гликозаминогликан маточной слизи, что благоприятно влияет на дальнейшее выздоровление животных.

Одним из немаловажных факторов в современном животноводстве является наличие в молоке антибиотиков, которые выделяются определенный период после их применения.

Нами проводилось определения антибиотика в молоке после проведенного курса терапии на пяти животных.

Проведенные нами исследования (рисунки 21 и 22) доказывают, что препарат Фитафлоркс после применения не выделяется с молоком. Это позволяет использовать молоко без ограничений.

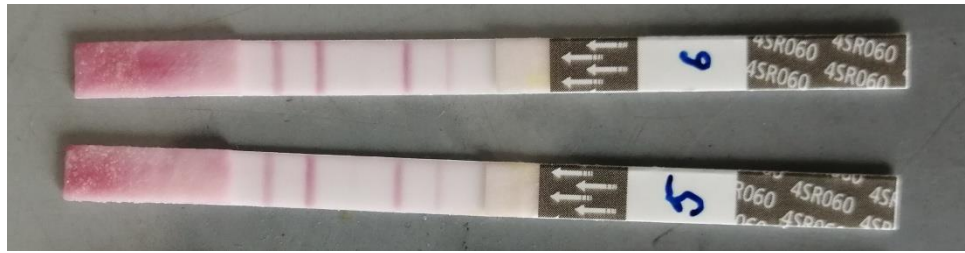


Рисунок 21 – Положительный результат теста на наличие антибиотика в молоке при использовании препарата Энроцид



Рисунок 22 – Отрицательный результат теста на наличие антибиотика в молоке при использовании препарата Фитафлокс

3.5 Терапевтическая эффективность Фитафлокса при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите

Изучение терапевтической эффективности препарата проводили на коровах 2–3 отела. В качестве препарата аналога нами был выбран энроцид. Данный препарат является препаратом аналогом по основному действующему веществу и содержит энрофлоксацин в дозе 0,4 г в 100 мл и обладает широким спектром антимикробного действия в отношении сальмонелл, эшерихий, псевдомонад, протей и др.

Было сформировано две группы коров. В опытной группе животным применяли препарат Фитафлокс в дозе 100 мл внутриматочно, с интервалом 48 ч. Во второй контрольной группе коровам с клинической картиной острого послеродового эндометрита применяли препарат Энроцид, который вводили с лечебной целью каждые 48 ч до клинического выздоровления, но не более 5 раз – коровам в дозе 100 мл на одно животное (согласно инструкции по применению препарата).

Животным обеих групп применяли нестероидный противовоспалительный препарат Флунекс, содержащий флуниксин меглумин (83 мг в 1 мл, что эквивалентно 50 мг флуниксина), а также вспомогательные вещества. Препарат применяли согласно инструкции один раз в сутки внутримышечно, в дозе 2 мл на 45 кг массы животного.

Также в качестве утеротонического средства использовали Утеротон трехкратно с интервалом 24 ч.

После проведенной схемы лечения на 48-й день после отела применяли схему синхронизации охоты Double Ovsynch, которая заключалась в применении препаратов релизинг-гормона и простагландина (Фертагил и Эструмейт) по схеме, приведенной ниже (рисунок 23). Животным, которые не оказались стельными применяли вторую схему синхронизации Ovsynch (рисунок 24).



Рисунок 23 – Схема синхронизации охоты Double Ovsynch



Рисунок 24 – Схема синхронизации охоты Ovsynch

В ходе проведенных исследований были получены следующие результаты, представленные в таблице 12.

В результате нами было отмечено, что схемы лечения с использованием опытного препарата составила 85 %, что на 5 % выше относительно препарата аналога. Хотя мы и отмечаем практически одинаковый терапевтический эффект, однако следует обратить внимание на то, что после повторного курса лечения в опытной группе выздоровело 100% коров, в то время как во второй

группе только 50 % и в дальнейшем двум животным была изменена схема лечения.

Таблица 12 – Терапевтическая эффективность препарата Фитафлокс при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите

Показатель	Фитафлокс (опытная группа)	Энроцид (контрольная группа)
Количество животных	20	20
Выздоровело коров после курса лечения	17 (85 %)	16 (80 %)
Выздоровело коров после второго курса лечения	3 (100 %)	2 (50 %)
Затрачено препарата в среднем на одну корову, в мл	425	495
Количество введений препарата	4,25±0,331	4,95±0,4
Длительность лечения, дней	7,65±0,737	8,55±0,671
Оплодотворилось после первой синхронизации, коров (Double Ovsynch)	19 (95 %)	10 (55,5 %)
Оплодотворилось после второй синхронизации, коров (Ovsynch)	1 (100 %)	5 (62,5 %)
Период от отела до стельности в среднем, дней	77	103

Нашими исследованиями доказано, что с применение схемы лечения с использованием Фитафлокса сокращает длительность лечения животных в среднем на один день. И при дальнейшей синхронизации животные первой группы оплодотворились с первого осеменения (рисунок 25) в 95 % случаев, что на 39,5 % выше по сравнению с группой контроля.

Немаловажным показателем является период от отела до стельности, который в опытной группе был ниже на 22 дня. Во второй группе (контрольной) после первой и второй схемы синхронизации оплодотворилось 15 коров, а у трех коров сервис период составил от 155 дней и выше.

Для получения более полной картины течения процесса выздоровления животных при использовании опытных и контрольных препаратов нами был проведен биохимический анализ крови коров. Кровь у коров брали перед

началом проведения терапии и через 7 дней после выздоровления. Проанализировав полученные результаты (таблица 13) нами было отмечено, что общий белок и альбумин у коров опытной группы приходит в референтные значения, чего не происходит в контрольной группе относительно показателя общего белка. Данный показатель снижается относительно фоновых значений на 1 г/л, однако не входит в среднее значение данного показателя для этого вида животных.

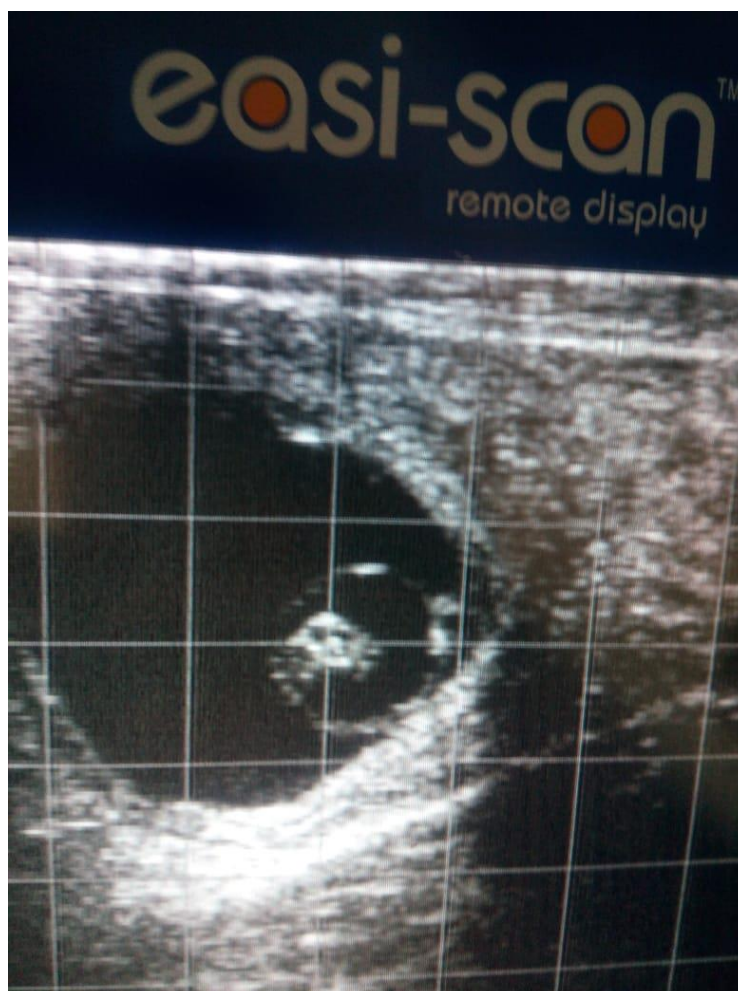


Рисунок 25 – Эхограмма рога матки коровы на 30-й день стельности

Относительно альбуминов мы знаем, что они представляют собой однородную белковую фракцию (группу), при этом 50 % их находится в сосудистом русле, а вторая половина – в межклеточной жидкости. Они способны переносить различные вещества – гормоны, лекарства, жирные кислоты и т. п., благодаря наличию отрицательного заряда и большой поверхности.

Основная физиологическая функция альбуминов – поддержание давления и резерв аминокислот.

Таблица 13 – Биохимические показатели сыворотки крови

Показатель	Норма	Фон (перед началом лечения)	Опытная группа	Контрольная группа
Общий белок, г/л	61,6–82,2	89,28±3,85	72,53±1,61***	88,24±2,15
Холестерин, ммоль/л	1,3–5,0	2,97±0,40	2,3±0,31	2,6±0,35
ЩФ, Ед/л	50,0–200,0	308,37±42,99	173,43±14,72*	177,84±18,99**
Глюкоза, ммоль/л	2,2–3,3	4,05±0,362	2,84±0,22**	2,86±0,25***
Альбумин, г/л	30,0–50,0	26,23±1,74	38,59±2,39***	34,73±0,81***
АЛТ, Ед/л	6,9–35,3	32,96±7,62	22,81±2,46	18,83±1,89
Мочевина, ммоль/л	2,8–8,8	3,89±0,26	4,31±0,33	6,23±0,35*
АСТ, Ед/л	45,3–110,2	126,97±25,26	92,94±4,23	122,33±22,56
Билирубин общий, мкмоль/л	1,8–10,0	2,85±0,75	2,56±1,49*	2,43±0,60
Креатинин, мкмоль/л	55,8–162,4	128,8±13,26	147,65±4,29	130,97±11,04***
Фосфор, ммоль/л	1,4–1,9	1,28±0,13	1,71±0,09**	1,37±0,06
Кальций, ммоль/л	2,5–3,3	1,7±0,09	2,61±0,10***	1,412±0,08*

Поэтому гипоальбуминемия приводит к снижению онкотического давления и проявляется при гепатитах, увеличенной проницаемости капилляров, беременности. Применение опытных и контрольных препаратов позволило в течение курса лечения стабилизировать уровень альбуминов в крови животных до $38,59 \pm 2,39$ г/л и $34,73 \pm 0,8$ г/л соответственно.

Повышенный уровень аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и пониженное количество кальция в организме коров после отела указывает на воспалительные процессы, протекающие в организме животных, что связано с повышением и выходом глюкозы из тканей после дефосфорилирования. Изменение активности АсАТ в сторону возрастания объясняется актив-

ностью и дальнейшей взаимосвязью белкового, углеводного и липидного обменов, а в частности эти изменения связаны с работой печени.

Проведенное лечение у коров опытной группы позволило снизить уровень АСТ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови животных до $92,94 \pm 4,23$ Ед/л и $173,43 \pm 14,72$ Ед/л соответственно. В контрольной группе мы также отмечаем восстановление показателей щелочной фосфатазы до уровня нормы, но АСТ находится выше референтных значений.

Уровень кальция в организме животных после отела, играет важную роль в развитии послеродового периода у коров. Снижение концентрации данного элемента в сыворотке крови, а также в мышцах вызывает различные расстройства, а в частности судороги и парезы, ослабление тонуса скелетной и гладкой мускулатуры. Ионы кальция играют немало важную роль в выделении ацетилхолина – медиатора нервного возбуждения, который, в свою очередь, связывается с холинорецепторами.

Использование предложенной нами схемы лечения с применением препарата Фитафлокс позволяет нормализовать количество кальция в сыворотке крови животных, и через 7 дней после проведения терапии показатель данного элемента находился в пределах физиологической нормы у опытных животных – $2,61 \pm 0,10$ ммоль/л.

4 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 Фитафлокс при терапии острого и хронического эндометрита у коров мы провели расчет экономической эффективности.

В таблице 14 показана 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 14 – Стоимость затрат

Наименование затрат	Стоимость, руб.
Шприц 10 мл, 1 шт.	12
Шприц 5 мл, 1 шт.	8
Шприц 2 мл, 1 шт.	7
Перчатки капроновые, 1 шт. (акушерские)	100
Пипетка полистирольная, 1 шт.	2,85
Шприц 20 мл, 1 шт.	15,0
Перчатки одноразовые нестерильные	15,0
Зарплата ветеринарного врача на ферме, 1 мин	3,20
Перчатки хирургические одноразовые	8,32
Фитафлокс, 1 мл	0,067
Флуних, 1 мл	7,61
Утеротон, 1 мл	1,41
Энроцид, 1 мл	0,525
Флуних. 1 мл	7,61
Утеротон, 1 мл	1,41

Определение стоимости одного литра Фитафлокса:

- корень солодки, 50 г – 40 руб.;
- Ципрофлоксацин, 10 г – 30 руб.;
- фенол, 5 г – 2,5 руб.;
- стерильная вода, 5 л – 240 руб.

Общая сумма: $312,5 \times 7 \% = 334,37$ руб./5 л = 66,87 руб./л.

Стоимость одного литра Фитафлокса составила 66, 87 руб.

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): $A = 80 \times 10 = 800$ дн.;

2 вариант (контрольная группа): $A = 85 \times 10 = 850$ дн.

1.1.2. Вычисление ущерба от недополученного молока проводили по формуле:

$$Y_1 = B \times A \times Ц,$$

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: $Y_1 = 5 \times 800 \times 24,0 = 96000$ руб.;

2 вариант: $Y_1 = 5 \times 850 \times 24,0 = 102000$ руб.

1.2. Определение экономического ущерба от недополучения приплода.

1.2.1. Определение стоимости новорожденного теленка осуществляли по формуле:

$$C_{\Pi} = 3,61 \times Ц,$$

где 3,61 – коэффициент; Ц – цена реализации одного центнера молока, руб.

$$C_{\Pi} \text{ (для 1...2 вариантов)} = 3,61 \times 2400 = 8664,0 \text{ руб.}$$

1.2.2. Вычисление количества недополученных телят проводили по формуле:

$$\Pi = A : T_c,$$

где А – количество дней бесплодия; T_c – оптимальный межотельный период (285 дней стельность + 30 дней).

$$1 \text{ вариант: } \Pi = 800 : 315 = 2,5 \text{ теленка;}$$

$$2 \text{ вариант: } \Pi = 850 : 315 = 2,7 \text{ теленка.}$$

1.2.3. Определение ущерба от недополучения телят проводили по формуле:

$$Y_2 = \Pi \times C_{\Pi},$$

где Π – количество недополученных телят; C_{Π} – стоимость новорожденного теленка, руб.

$$1 \text{ вариант: } Y_2 = 2,5 \times 8664 = 21660 \text{ руб.};$$

$$2 \text{ вариант: } Y_2 = 2,7 \times 8664 = 23393 \text{ руб.}$$

1.3. Ущерб от недополучения молока и приплода определяли по формуле:

$$Y_3 = Y_1 + Y_2,$$

где Y_1 – ущерб от недополучения молока, руб.; Y_2 – ущерб от недополучения приплода, руб.

$$1 \text{ вариант: } Y_3 = 96000 + 21660,0 = 117660,0 \text{ руб.};$$

$$2 \text{ вариант: } Y_3 = 102000 + 23393 = 125393,0 \text{ руб.}$$

2. Расчет затрат на проводимые ветеринарные мероприятия при терапии эндометритов (таблица 15).

2.1. Первый вариант (опытная группа):

Z_1 – стоимость трех инъекций Флунеха: $(16 \times 7,61) \times 3 = 365,28$ руб.

Z_2 – стоимость трех инъекции Утеротона: $(1,41 \times 10) \times 3 = 42,30$ руб.

Z_3 – стоимость инъекции Фитафлокса: $(0,67 \times 100) / 2 = 33,5$ руб.

Z_4 – затраты труда ветеринарного специалиста: $3,20$ руб./мин $\times 1$ мин $\times 10 = 32,0$ руб.

Итого затраты по 1 варианту составили: $Z_1 + Z_2 + Z_3 + Z_4 = 473,08$ руб.

2.2. Второй вариант (контрольная группа):

Z_1 – стоимость трех инъекций Флунеха: $(16 \times 7,61) \times 3 = 365,28$ руб.

Z_2 – стоимость трех инъекции Утеротона: $(1,41 \times 10) \times 3 = 42,30$ руб.

Z_3 – стоимость инъекции Энроцида: $(5,25 \times 100) / 2 = 262,2$ руб.

Z_4 – затраты труда ветеринарного специалиста: $3,20$ руб./мин $\times 1$ мин $\times 10 = 32,0$ руб.

Итого затраты по 2 варианту составили: $Z_1 + Z_2 + Z_3 + Z_4 = 701,78$ руб.

Таблица 15 – Затраты на проводимые ветеринарные профилактические мероприятия

Наименование затрат	Стоимость, руб.
Шприц 10 мл, 1 шт.	12,0
Шприц 5 мл, 1 шт.	8,0
Шприц 2 мл, 1 шт.	7,0
Шприц 20 мл, 1 шт.	15,0
Перчатки капроновые, 1 шт. (акушерские)	100,0
Пипетка полистирольная, 1 шт.	2,85
Перчатки одноразовые нестерильные	15,0
Зарплата ветеринарного врача на ферме, 1 мин	3,20
Перчатки хирургические одноразовые	8,32
Фитафлокс, 1 мл	0,067
Флунех, 1 мл	7,61
Утеротон, 1 мл	1,41
Энроцид, 1 мл	0,525
Флунех, 1 мл	7,61
Утеротон, 1 мл	1,41

3. Расчет предотвращенного ущерба в результате профилактики послеродового эндометрита.

3.1. Определение экономического ущерба от бесплодия и яловости коров рассчитывали по формуле:

$$Y_B = M \times B \times L \times C + M \times C_{\text{п}},$$

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.

$$Y_B = 10 \times 5 \times 305 \times 24,0 + 10 \times 8664,0 = 452640,0 \text{ руб.}$$

3.2. Расчет предотвращенного ущерба осуществляли по формуле:

$$P_y = Y_B - Y_3,$$

где Y_B – ущерб от бесплодия и яловости, руб., Y_3 – фактический экономический ущерб, руб.

$$1 \text{ вариант: } P_y = 452640,0 - 117660,0 = 334980,0 \text{ руб.};$$

$$2 \text{ вариант: } P_y = 452640,0 - 125393,0 = 327247,0 \text{ руб.}$$

3.3. Предотвращенный ущерб в расчете на одно животное составил:

$$1 \text{ вариант: } 334980,0 : 10 = 33498,0 \text{ руб.};$$

$$2 \text{ вариант: } 327247,0 : 10 = 32724,7 \text{ руб.}$$

4. Расчет экономического эффекта осуществляли по формуле:

$$E_B = P_y - Z_B,$$

где P_y – предотвращенный ущерб, руб.; Z_B – ветеринарные затраты, руб.

При терапии эндометритов:

$$1 \text{ вариант (опытная группа): } E_B = 334980,0 - 473,08 = 334506,92 \text{ руб.};$$

$$2 \text{ вариант (контрольная группа): } E_B = 327247,0 - 701,78 = 326545,22 \text{ руб.}$$

5. Определение экономической эффективности на рубль затрат проводили по формуле:

$$E_{\text{ф}} = E_B : Z_B,$$

где E_B – экономический эффект, руб.; Z_B – ветеринарные затраты, руб.

$$1 \text{ вариант: } 334506,92 : 473,08 = 707,08 \text{ руб.};$$

$$2 \text{ вариант: } 334278,22 : 701,78 = 476,33 \text{ руб.}$$

Таким образом, при использовании комплексной системы профилактики и терапии послеродового эндометрита с применением препарата Фитафлокс сумма предотвращенного ущерба на одно животное составила 33498,0 руб., что больше по сравнению с контрольной схемой на 773,3 руб.

Ущерб от недополучения телят у нас составил 21660 руб., ущерб с применение Энроцида был выше на 1733 руб.

Экономический эффект от проведенных терапевтических мероприятий при лечении эндометрита с использованием Фитафлокса на группе из 10 животных составил 334506,92 руб., что больше экономического эффекта схемы с применением Энроцида на 7961,7 руб.

Экономический эффект на один рубль затрат при применении схемы терапии с препаратом Фитафлокс составил 707,2 руб., что выше по сравнению с терапией Энроцида на 241,9 руб.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализируя ветеринарную акушерско-гинекологическую отчетность по Краснодарскому краю за последние пять лет только по причинам необратимого бесплодия было выбраковано 41403 коровы.

За 2018 г. по причинам бесплодия было отправлено на бойню около 8 % поголовья крупного рогатого скота. На основании той же отчетности около 40 % животных остаются бесплодными по причине перенесения болезни острым послеродовым эндометритом.

Низкий уровень выхода телят на 100 коров от 43 до 84 в зависимости от хозяйства приводит не только к высоким экономическим затратам из-за необходимости закупки ремонтного стада, но и связанных с затратами пущенных на лечение животных, а также не до получения продукции.

И, как показывает практика, увеличение производства продуктов животноводства должно осуществляется не только за счет повышения продуктивности скота, но и за счет расширения воспроизводства стада.

Исследования показывают, что основным сдерживающим фактором повышения репродуктивной функции крупного рогатого скота является его бесплодие. Поэтому изучение и разработка эффективных и недорогих лекарственных препаратов, направленных на лечение послеродовых эндометритов, является актуальной. В хозяйствах Краснодарского края процент заболеваемости коров острым эндометритом может достигать 50% и выше.

Анализируя полученные результаты, мы доказали, что острые послеродовые эндометриты в исследуемых хозяйствах края диагностируются от 36,6 до 69,3 % случаев. При этом следует отметить, что снижение или повышение динамики заболеваемости коров год от года не имеет вариативной зависимости, что также подтверждается исследованиями Г. Ф. Медведева (1988), Д. В. Шестакова (2000), И. Г. Конопельцева (2004), Е. С. Муравиной (2013), В. И. Михалёва (2014), и др.

Нами отмечено, что наиболее характерными факторами, повлиявшими на заболеваемость коров эндометритом, являются длительная гиподинамия, кормовые микотоксикозы, отсутствие организации приема отелов и квалифицированной помощи при трудных и патологических родах, несоблюдение правил асептики и антисептики.

Все эти перечисленные факторы являются предрасполагающими для дальнейшего развития в полости матки различной условно-патогенной микрофлоры, которая выделяется как в ассоциации, так и в монокультуре (Гридяев Е. Л., 1987; Нежданов А. Г. [и др.], 2005; Шабунин С. В. [и др.], 2009; Хлопицкий В. П. [и др.], 2011; Коба И. С. [и др.], 2015).

Исследования, проведенные Кубанскими учеными, указывают на то, что в хозяйствах Краснодарского края до 49,6 % отелившихся коров переболевают острым послеродовым эндометритом, вызванным условно-патогенной микрофлорой (Гаврилов Б. В., 2005; Ческидова Л. В. [и др.], 2014; Дубовикова М. С. [и др.], 2016; Назаров М. В., 2018; Новикова Е. Н., 2019, 2020).

Основными методами лечения острых послеродовых эндометритов является применение средств этиотропной терапии, которые в основной своей сути направлены на подавление жизнедеятельности микрофлоры (Григорьева Т. Е., 1988; Федосова Н. Х., 2001; Петляковский А. В., 2003; Дегтярева С. С., 2008; Ерин Д. А., 2011). С целью проведения специфической профилактики послеродовых патологий практикуют однократное введение антибактериальных средств в матку после родов (Мисайлов В. Д. [и др.], 2005; Коцарев В. Н. [и др.], 2013). Однако подобное применение антибактериальных препаратов (антибиотиков) приводит к снижению их дальнейшей эффективности, что связано с развитием резистентности у бактерий. На данный момент это является общемировой проблемой.

Анализируя мировую литературу и основываясь на исследованиях последних десятилетий, мы пришли к выводу о необходимости компоновки антибиотического и фито средства в один комплексный препарат. При этом каждый компонент данного средства должен усиливать друг друга, расширяя

спектр антимикробного, ранозаживляющего и других действий. Исходя из этих предпосылок, мы разработали высокоэффективное средство для лечения острых эндометритов у коров Фитафлокс.

На основании полученных исследований, согласно фармацевтической технологии и антибиотикотерапии, наш выбор был остановлен на одном из наиболее эффективных фторхинолонов – Ципрофлоксацин. На фоне приема Ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и многим другим антибиотикам. В связи с чем данный антибиотик находит широкое применение в клинической практике.

Также в качестве второго действующего вещества нами использован отвар корня солодки, который обладает свойством увеличения секреции железистого аппарата. Это действие обусловлено содержанием в нем сапонинов, которые оказывают смягчительное и обволакивающее действие. Корень солодки обладает высокой противовоспалительной активностью, угнетает как экссудативную, так и пролиферативную фазы воспалительного процесса.

Анализируя различные концентрации препарата, нами была определена минимальная биоцидная и биостатическая концентрации нового лекарственного средства, которые составили по отношению к *St. aureus* 2 mg/ml и 0,5 mg/ml, а по отношению к *E. coli* – 0,5 mg/ml и 0,125 mg/ml соответственно.

Согласно требованиям Ветфармбиосовета Департамента ветеринарии РФ разработанное средство было подвергнуто экспериментальной и клинической оценке. При этом были изучены основные свойства препарата, такие как: стабильность, безвредность, фармакокинетика, антимикробная активность, определена оптимальная терапевтическая доза и эффективность препарата Фитафлокс.

При проведении фармакологической оценки препарата Фитафлокс впервые получены новые знания о физических и химических свойствах препарата, а также о его безвредности.

Разрабатываемый нами препарат на протяжении 6 месяцев не изменял цвет и запах. Показатель водородных ионов находился на уровне 6,2, не выпадает в осадок, срок годности препарата – 2 года. Результаты работы вошли в нормативные документы – инструкции и СТО.

В настоящее время к разрабатываемым препаратам предъявляются следующие требования: они должны быть безвредными для животных и человека, с достаточно длительным сроком хранения, удобными для применения (Ляпунов Н. А. [и др.], 2001; Гуськова Т. А., 2003; Терешкина О. И. [и др.], 2007; Быковский С. Н. [и др.], 2014). Основа препарата должна обеспечивать равномерную адсорбцию и постепенное высвобождение активн действующих веществ.

Проведенные исследования позволили нам установить, что у животных как опытной, так и контрольной групп падежа и токсических явлений обнаружено не было. Животные активно поедали корм, координация движения была не изменена. Крысы адекватно реагировали на искусственные раздражители в виде света.

Изучение субхронической токсичности препарата в течение 14 дней и после 10-дневного восстановительного периода также не позволило нам установить поведенческих и фатальных патологоанатомических изменений в организме животных при дальнейшем их вскрытии и изучение параметров массы тела и внутренних органов крыс. Поведенческие реакции характеризовались социальным взаимодействием между всеми членами стаи.

Проведенные контрольные взвешивания крыс в разные периоды опыта позволили определить динамику привесов Фитафлокса.

Следует отметить, что в опытной группе привесы крыс к 14-му дню были выше на 1,5 г.

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.

Анализ биохимических показателей крови у лабораторных животных опытной группы указывает на отсутствие изменений во внутренних органах. Все показатели находились в средних значениях лабораторных показателей, не считая немного заниженных показателей аланинаминотрансферазы, что мы связываем с несбалансированным питанием лабораторных животных, что приводит к изменениям показателей АЛТ, которые находятся в нижней границе нормы и не несут фатальных изменений. То же самое мы можем сказать и о повышении общего белка в сыворотке крови в опытной и контрольной группах на 6,4 и 8,5 г/л соответственно.

Следовательно, разработанное средство по степени воздействия на организм теплокровных животных относится к веществам малоопасным (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76).

Анализ скорости выведения данного антибиотика из организма кроликов указывает на то, что после применения Фитафлокса кролику per os в дозе 1 мл с концентрацией антибиотика 200 мг концентрация действующего вещества доходит до пиковых показателей в течение 45–90 мин. Уровень концентрации, необходимый для бактерицидного действия, сохраняется 24 ч, после чего он начинает уменьшаться и полностью выводится через 48 ч.

Исходя из анализа литературы как отечественных, так и зарубежных исследователей известно, что концентрация Ципрофлоксацина в тканях яичников, яйцеводах, рогах матки и тела матки в 2–12 раз выше, чем в сыворотке крови. В результате чего в дальнейшей работе мы рекомендуем применение препарата с интервалом в 48 ч.

При определении раздражающего действия препарата на слизистую глаза было отмечено, что сразу после введения препарата регистрируется небольшое слезотечение из того глаза, в который применяли Фитафлокс, и кратковременное покраснение конъюнктивы.

Дальнейшее наблюдение за животными не выявило отека, эритемы и других патологических изменений со стороны конъюнктивы, роговицы и век.

Немаловажным фактором для разрабатываемого препарата, предназначенного для лечения эндометрита у коров, является обладание ранозаживляющим действием.

В результате нами было установлено, что заживление раны с использованием разработанного препарата Фитафлокс проходило по первичному натяжению, площадь заживления раны составляла 20,4 % вторые сутки. К третьим суткам на раневой поверхности отмечали четкое образование струпа, с отсутствием воспалительного либо гнойного процесса.

Полное заживление раневой поверхности со снятием струпа, мы отмечали на 6 день. Данные исследования позволяют нам сделать заключение об обладании препаратом Фитафлокс хорошим ранозаживляющим действием.

Проведенные цитологические исследования маточной слизи в течение срока лечения подтверждают, что препарат Фитафлокс благоприятно влияет и ускоряет регенеративные процессы, характеризующиеся уменьшением нейтрофилии, а также препарат не разрушает гликозаминогликан маточной слизи, что благоприятно влияет на дальнейшее выздоровление животных.

В результате проведенного научно-производственного опыта рекомендуется применение Фитафлокса в дозе 100 мл с интервалом в 48 ч не более пяти введений.

Многokратное внутриматочное применение препарата в течение 11 дней позволило установить, что наиболее чувствительны к действию Фитафлокса при длительном поступлении препарата в повышенных дозах является печень и почки, что подтверждается биохимическими исследованиями. Однако собственная гепатотоксичность свойственна всем препаратам группы (фторхинолонов). А в Фитафлокс в качестве действующего вещества входит Ципрофлоксацин, как описывалось ранее.

Фитафлокс относится к числу безопасных лекарственных средств, и характеризуются хорошей переносимостью.

Также препарат не выделяется с молоком, в связи с чем молоко можно использовать без ограничения.

В результате терапевтических испытаний разработанного нами препарата, было отмечено, что схемы лечения с использованием опытного препарата составила 85 %, что на 5 % выше относительно препарата аналога. Хотя мы и отмечаем практически одинаковый терапевтический эффект, однако следует обратить внимание на то, что после повторного курса лечения в опытной группе выздоровело 100 % коров, в то время как во второй группе только 50 %, и в дальнейшем двум животным была изменена схема лечения.

Нашими исследованиями доказано, что с применением схемы лечения с использованием Фитафлокса сокращает длительность лечения животных в среднем на 1 день. И при дальнейшей синхронизации охоты животные первой группы оплодотворились с первого осеменения в 95 %, что на 39,5 % выше по сравнению с группой контроля.

ВЫВОДЫ

1. Острые послеродовые эндометриты в хозяйствах края диагностируются от 36,6 до 69,3 % случаев, наиболее характерными факторами, повлиявшими на заболеваемость коров эндометритом, является длительная гиподинамия, кормовые микотоксикозы, отсутствие организации приема отелов и квалифицированной помощи при трудных и патологических родах, а также несоблюдение правил асептики и антисептики.

2. Препарат представляет собой жидкость со специфическим запахом Лакрицы, цвета кофе с молоком, рН 6,2. В качестве основного действующего вещества используется антибиотик из группы фторхинолонов II поколения Ципрофлоксацин, а в качестве дополнительного средства используется отвар корня солодки. Разработанный препарат сохраняет свои свойства в течение двух лет при условиях хранения – плюс 25 °С.

3. Препарат Фитафлокс не обладает раздражающим действием на кожные покровы. При введении под конъюнктиву глаза проявляется кратковременное ее покраснение не вызывая отека, эритемы и других патологических изменений со стороны конъюнктивы, роговицы и век. Относится к 4 классу токсичности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

4. Концентрация действующего вещества Фитафлокса доходит до пиковых показателей в сыворотке крови течение 45–90 мин после его применения. Обладает ранозаживляющим действием, площадь заживления раны составляет – 20,4 %. При многократном внутриматочном введении препарата Фитафлокс в повышенных дозах (200 мл ежедневно в течение 10 дней) у коров не отмечается клинических признаков интоксикации (угнетения, слюнотечения, диареи и отсутствия жвачки). Однако к 11-му дню происходит увеличение показателей аспаратаминотрансферазы – на 22,6 ЕД/л, общего билирубина – 3,8 мкмоль/л, щелочной фосфатазы – на 16,2 ЕД/л, а креатинина – 61,3 мкмоль/л относительно первого дня применения препарата, что обосновывается свойствами Ципрофлоксацина входящего в состав препарата. Не

разрушает гликозаминогликан маточной слизи, что благоприятно влияет на дальнейшее выздоровление животных. Обладает антибактериальным действием. Препарат Фитафлокс рекомендуется применять внутриматочно в дозе 100 мл с интервалом в 48 ч не более пяти введений.

5. Терапевтическая эффективность схемы лечения с применением препарата Фитафлокс при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите составляет 85 % при длительности лечения 7,65 дня. Процент оплодотворяемости коров после первой синхронизации, составил 95 %. Препарат обладает выраженной фармакологической активностью, характеризующийся активизацией основных видов обмена веществ, выражающихся в стабилизации уровня альбуминов, АСТ и щелочной фосфатазы, нормализации уровня кальция в сыворотке крови животных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Препарат Фитафлокс рекомендуется для лечения острого гнойно-катарального эндометрита у коров в дозе 100 мл, внутриматочно с интервалом введения 48 ч не более пяти введений. Наилучший терапевтический эффект от применения препарата Фитафлокс достигается в схеме совместно с Утеротоном и нестероидными противовоспалительными препаратами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акатов, В. А. Морфофункциональные изменения в половых органах и биохимические показатели крови коров в послеродовом периоде / В. А. Акатов, С. П. Петров // Акушерство, гинекология, искусственное осеменение и болезни молочной железы с/х животных. – Л., 1976. – С. 1.
2. Акимочкин, А. И. Применение пробиотика «БИОД-5» при лечении коров с послеродовыми эндометритами / А. И. Акимочкин // Ветеринарная патология. – 2013. – № 1. – С. 174–176.
3. Аль-Рикаби Зейд Гаттеа Кошан. Оценка и повышение эффективности гормональных программ контроля за воспроизводством молочного скота : автореф. дисс. ... канд. вет. наук : 06.02.06 / Аль-Рикаби Зейд Гаттеа Кошан. – Саратов, 2016. – 22 с.
4. Анализ показателей воспроизводства стада в Удмуртской республике / М. В. Князева, Е. В. Михеева, Л. Ф. Хамитова, Л. А. Перевозчиков // Ученые записки казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2015. – С. 133–136.
5. Антипов, В. А. Новое направление в ветеринарной фармакологии / В. А. Антипов // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях : материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Краснодар, 2006. – С. 6–16.
6. Антипов, В. А. Препараты йода в ветеринарии / В. А. Антипов, В. Ф. Талановский. – Краснодар, 1997. – 47 с.
7. Афанасьев, А. И. Картина крови коров, больных острым послеродовым эндометритом в зависимости от проводимого лечения / А. И. Афанасьев // Сб. науч. тр. / Донского СХИ. – 1979. – Т. 15, № 3. – С. 143–146.
8. Баймишев, М. Х. Морфофункциональный статус коров при послеродовой патологии / М. Х. Баймишев, О. Н. Пристяжнюк // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня

рождения проф. Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров. – Воронеж : Истоки, 2012. – С. 83–88.

9. Баймишев, М. Х. Научно-обоснованные приёмы повышения репродуктивной функции высокопродуктивных коров : дис. ... д-ра вет. наук : 06.02.06 / Баймишев Мурат Хамидуллович. – СПб., 2018. – 321 с.

10. Баканова, К. А. Совершенствование способов терапии воспалительного процесса в шейке матки у коров методом адресной доставки лекарственных средств : дис. ... канд. вет. наук : 06.02.06 / Баканова Ксения Алексеевна. – Саратов, 2019. – 160 с.

11. Батраков, А. Я. Этиология и профилактика послеродовых болезней у коров / А. Я. Батраков, В. Н. Виденин // Международный вестник ветеринарии. – 2013. – № 1. – С. 26–29.

12. Безбородов, В. В. Профилактика и терапия нарушений репродуктивной функции крупного рогатого скота с применением экологически чистых препаратов из семян тыквы : автореф. дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.07 / Безбородов Вячеслав Валентинович. – Волгоград, 1997. – 51 с.

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

14. Бесплодие крупного рогатого скота / В. Я. Никитин [и др.] // Эффективное животноводство. – Краснодар, 2016. – С. 34–36.

15. Бесплодие крупного рогатого скота / В. Я. Никитин, Н. В. Белугин, Н. А. Писаренко, В. С. Скрипкин, А. В. Конобейский, Б. В. Пьянов // Эффективное животноводство. – 2016. – № 2(123). – С. 34–36.

16. Бесплодие крупного рогатого скота / Е. Н. Новикова, И. С. Коба, А. В. Скорилов, О. О. Аль-Раващдех // Сб. науч. тр. / Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 278–283.

17. Богданова, О. С. Ветеринарно-гигиеническая оценка применения препарата «Биостим» для стимуляции воспроизводительной функции коров : автореф. дис. ... д-ра вет. наук. – Уфа, 2003. – 20 с.

18. Бузлама, В. С. Перспективы и пути развития современной экспериментальной и клинической ветеринарной фармакологии / В. С. Бузлама // Современные проблемы ветеринарной фармакологии и токсикологии : материалы II съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России. – Казань : ФЦТРБ-ВНИВИ, 2009. – С. 580–582.

19. Верещак Н. А. Характеристика клинического и иммунобиохимического статуса коров из разных экологических зон / Н. А. Верещак, А. Д. Шущарин, И. А. Шкуратова, И. М. Донник // Новые технологии в диагностике, профилактике и лечении болезней сельскохозяйственных животных : сб. науч. тр. – Н. Новгород, 2006. – С. 175–184.

20. Ветеринарное акушерство, гинекология и биотехника размножения / А. П. Студенцов [и др.]. – М. : Колос, 2000. – 195 с.

21. Вишняков, С. И. Обмен макроэлементов у сельскохозяйственных животных / С. И. Вишняков. – М. : Колос, 1967. – 256 с.

22. Внутренние болезни животных : учебник / под общ. ред. Г. Г. Щербакова, А. В. Яшина, А. П. Курдеко, К. Х. Мурзагулова. – СПб. : Лань, 2014. – 468 с.

23. Войтенко, Л. Г. Применение биологических стимуляторов для профилактики послеродового эндометрита коров / Л. Г. Войтенко, А. А. Лавренова, А. В. Нарожный // Вестник Донского государственного аграрного университета. – 2012. – № 3(5). – С. 5–9.

24. Волотко, И. И. Новый препарат глюкосалам в лечении и профилактике эндометритов у коров / И. И. Волотко, Н. В. Крайнова, Н. И. Бутакова // АПК России. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 286–290.

25. Воспроизводство крупного рогатого скота / А. М. Гончаров [и др.]. – М., 2010. – 286 с.

26. Гамаюнов, В. М. Минеральное питание крупного рогатого скота / В. М. Гамаюнов, Ю. Н. Кондратьев. – М. : Моск. рабочий, 1973. – 56 с.

27. Георгиевский, В. И. Минеральный обмен / В. И. Георгиевский // Физиология сельскохозяйственных животных. – Л., 1978. – С. 217–255.

28. Глотов, Е. Э. Изучение видового состава и чувствительность к антибактериальным препаратам микрофлоры матки у коров, больных острым гнойно-катаральным эндометритом / Е. Э. Глотов, Т. Р. Кораблева // Животноводство России в условиях ВТО: от фундаментальных и прикладных исследований до высокопродуктивного производства : материалы Междунар. науч.-практ. конф. мол. уч. – 9–11 апреля 2013 г. – Орел : Изд-во Орел ГАУ, 2013. – С. 118–122.

29. Гончаров, В. П. Сравнительная оценка лечебной эффективности некоторых лекарственных препаратов при эндометритах и субинволюции матки у коров и кобыл / В. П. Гончаров // Сб. науч. тр. / МГАВМиБ. – 1994. – 26 с.

30. Гормональные нарушения в этиологии хронических эндометритов у коров / С. Н. Карташов, Р. В. Клименко, Е. В. Карташова, К. П. Грибов // Ветеринария и кормление. – 2010. – № 4. – С. 22–30.

31. Горпинченко, Е. А. Профилактическая эффективность препарата микробиостим при осложненном отеле и послеродовом периоде у коров / Е. А. Горпинченко, И. С. Коба, А. Н. Турченко // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КубГАУ). – 2008. – № 40. – С. 210–216.

32. Грибко, С. М. Влияние остеодистрофии на возникновение акушерско-гинекологических болезней у коров-первотелок / С. М. Грибко // Проблемы диагностики, терапии и профилактики незаразных болезней с.-х. животных в промышленном животноводстве : тез. докл. Всесоюз. науч. конф. – Воронеж, 1986. – С. 13.

33. Грибов, К. П. Диагностика и терапия послеродовых эндометритов у коров, вызванных *Haemophilus somnus* : дис. ... канд. биол. наук : 06.02.06 / Грибов Константин Петрович. – Новочеркасск, 2011. – 127 с.

34. Грига, О. Э. Лечение острого гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом миомат в сочетании с гормонами / О. Э. Грига, С. Е. Бо-

женов, Е. А. Киц // Сб. науч. тр. / Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. – 2016. – Т. 2, № 9. – С. 265–269.

35. Грига, Э. Н. Целесообразность применения препарата айсидивит для профилактики и лечения послеродового эндометрита у коров / Э. Н. Грига, О. Э. Грига, С. Е. Боженков // Сб. науч. тр. / Ставропольского научно-исследовательского института животноводства и кормопроизводства. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 104–107.

36. Григорьева, Т. Е. Лечебная эффективность некоторых антимикробных препаратов при эндометритах у коров / Т. Е. Григорьева, Л. Б. Леонтьев. – Чебоксары : Чувашский ЦНТИ, 1985. – С. 322.

37. Григорьева, Т. Е. Профилактика алиментарного бесплодия коров / Т. Е. Григорьева, Г. И. Иванов // Ветеринария. – 1996. – № 3. – С. 41–45.

38. Григорьева, Т. Е. Эффективность лечения эндометрита у коров с применением иглопунктуры / Т. Е. Григорьева, Н. С. Сергеева // Ветеринарная патология. – 2013. – № 4. – С. 16–18.

39. Громыко, Е. В. Этиопатогенетическая терапия эндометритов у коров : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 06.02.06 / Громыко Евгений Васильевич. – Саратов, 2010. – 21 с.

40. Дегтярева, С. С. Острый послеродовой эндометрит бактериально-микозной этиологии у коров и его фармакотерапия : дис. ... канд. вет. наук : 16.00.07 / Дегтярева Светлана Сергеевна. – Краснодар, 2008. – 165 с.

41. Дубовикова, М. С. Лечение хронического эндометрита новым препаратом Флориназол / М. С. Дубовикова, И. С. Коба, Е. Н. Новикова // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КубГАУ). – 2016. – № 123. – С. 1011–1025.

42. Дубовикова, М. С. Применение химиотерапевтических средств для профилактики и лечения эндометритов у коров / М. С. Дубовикова, Е. Н. Новикова, И. С. Коба // Наилучшие доступные технологии : материалы Всерос. науч.-практ. конф. – 2016. – С. 32–37.

43. 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.

44. Дубовикова, М. С. Фармакотерапия хронического неспецифического эндометрита у коров : дис. ... канд. вет. наук : 06.02.03 / Дубовикова Марина Сергеевна. – Краснодар, 2018. – 125 с.

45. Дьяченко, С. В. Методологические аспекты сдерживания резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам / С. В. Дьяченко, Е. А. Мятлик, К. П. Топалов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 26–29.

46. Егунова, А. В. Эффективность йодсодержащих препаратов при акушерско-гинекологической патологии / А. В. Ергунова // Ветеринария. – 2002. – № 8. – С. 33.

47. Емельянова, М. Ф. Скрытые эндометриты у коров / М. Ф. Емельянова, А. Я. Дзените // Профилактика и лечение болезней молодняка в промышленном животноводстве. – Рига, 1989. – С. 58–64.

48. Желавский, Н. Н. Актуальные вопросы бесплодия коров Западного Подолья Украины / Н. Н. Желавский, В. П. Мизык, С. П. Керничный // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2018. – Т. 54, № 2. – С. 26–29.

49. Жерносенко, А. А. Нетрадиционный способ лечения коров с острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом / А. А. Жерносенко, О. С. Епанчинцева, К. И. Петров // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова. – 2016. – № 3(44). – С. 53–57.

50. Зубов, П. В. Разработка новых антибактериальных препаратов – проблемы и перспективы / П. В. Зубов, В. В. Новикова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.

51. Изучение этиологии и распространения послеродовых эндометритов у коров в хозяйствах Республики Татарстан / И. И. Вахитов, М. А. Багма-

нов, Р. К. Шаев, А. Р. Хасанов // Ученые записки казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 211. – С. 229–233.

52. Интерфероногены: перспективы клинического применения / М. Г. Романцов [и др.]. – М., 1998. – 39 с.

53. Исаев, К. Ю. Профилактика послеродовых осложнений и повышение оплодотворяемости коров / К. Ю. Исаев, Т. А. Трошина // Инновационному развитию АПК и аграрному образованию – научное обеспечение : материалы Всерос. науч.-практ. конф. Т. 2. – Ижевск : ФГБОУ ВПО Ижевская ГСХА, 2012. – С. 23–24.

54. К вопросу о профилактике и лечении акушерско-гинекологических заболеваний коров / В. Я. Никитин [и др.] // Вестник АПК Ставрополя. – 2015. – № 1. – С. 19–22.

55. Кальницкий, Б. Д. Минеральные вещества в кормлении животных / Б. Д. Кальницкий. – Л. : Агропромиздат, 1985. – 207 с.

56. Карпов, Н. В. Студенческая наука – агропромышленному комплексу / Н. В. Карпов // Научные труды студентов Горского Государственного аграрного университета. – 2018. – С. 173–175.

57. Кирсанов, А. Бета-каротин в животноводстве / А. Кирсанов, А. Шапошников // Животноводство. – 2004. – № 8. – С. 47.

58. Коба, И. С. Доклинические исследования комплексного препарата, предназначенного для лечения эндометрита у коров / И. С. Коба, Е. Н. Новикова, О. О. Аль-Равашдех // Сб. науч. тр. / Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 156–161.

59. Коба, И. С. Доклинические исследования препарата Фитофлоркс / И. С. Коба, О. О. А. М. Аль-Равашдех // Институциональные преобразования АПК России в условиях глобальных вызовов : сб. тез. по материалам Междунар. конф. / отв. за вып. А. Г. Коцаев. – 2018. – С. 44.

60. Коба, И. С. Комплексная фармакотерапия острого послеродового эндометрита бактериально-микозной этиологии у коров : дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.07 / Коба Игорь Сергеевич. – Краснодар, 2009. – 290 с.

61. Коба, И. С. Определение дозы препарата Фитофлоркс / И. С. Коба, О. О. А. М. Аль-Равашдех // Научно-технологическое обеспечение агропромышленного комплекса России: проблемы и решения : сб. тез. по материалам Национ. конф. / отв. за вып. А. Г. Коцаев. – 2018. – С. 48.

62. Коба, И. С. Определение оптимального соотношения антимикробных веществ в разрабатываемом препарате / И. С. Коба, О. О. А. М. Аль-Равашдех // Институциональные преобразования АПК России в условиях глобальных вызовов : сб. тез. по материалам III Междунар. конф. / отв. за вып. А. Г. Коцаев. – 2019. – С. 58.

63. Коба, И. С. Острый послеродовой эндометрит / И. С. Коба // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2006. – С. 50–55.

64. Коба, И. С. Применение Флориназола для лечения хронического эндометрита коров / И. С. Коба, М. Н. Лифенцова, А. П. Забашта // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КУБГАУ). – 2016. – № 124. – С. 862–874.

65. Коба, И. С. Разработка и применение нового препарата для лечения эндометрита у коров / И. С. Коба, О. О. А. М. Аль-Равашдех // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – № 1. – С. 138–140.

66. Коба, И. С. Распространение острых и хронических эндометритов у коров в сельскохозяйственных организациях Краснодарского края / И. С. Коба, М. Б. Решетка, М. С. Дубовикова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – № 2(136). – С. 103–106.

67. Коба, И. С. Совершенствование фармакотерапии острого послеродового эндометрита у коров : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.07 / Коба Игорь Сергеевич. – Краснодар, 2003. – 11 с.

68. Коба, И. С. Совершенствование терапии острого послеродового эндометрита у коров : дис. ... канд. вет. наук : 16.00.07 / Коба Игорь Сергеевич. – Краснодар, 2003. – 198 с.

69. Коба, И. С. Терапевтическая эффективность препарата Фитафлокс при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите / И. С. Коба, О. О. А. М. Аль-Равашдех, Е. Н. Новикова // Национ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию заслуженного деятеля науки РФ, д-ра биол. наук, проф. Баймишева Хамидуллы Балтухановича : сб. науч. тр. – 11–13 июня 2021 г.

70. Козлов, Г. Г. Определение факторов местной защиты матки и влияние на них препаратов, применяемых при лечении эндометритов у коров : метод. рекомендации / Г. Г. Козлов, Б. К. Акназаров. – М. : МВА, 1988. – 18 с.

71. Кондрахин, И. П. Лабораторный контроль при лечении животных / И. П. Кондрахин // Ветеринария. – 2001. – № 5. – С. 44–45.

72. Конопельцев, И. Г. Озонотерапия и озонпрофилактика воспалительных заболеваний и функциональных расстройств матки у коров : автореф. дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.07 / Конопельцев Игорь Геннадьевич. – Воронеж, 2004. – 40 с.

73. 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 : материалы Междунар. науч.-практ. конф, посвящ. 45-летию ГНУ ВНИВИП-ФиТ РАСХН. – Воронеж, 2015. – С. 227–233.

74. 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 : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения и 50-летию науч.-практ. деятельности д-ра вет. наук, проф. Г. Ф. Медведева. – Горки : БГСХА, 2013. – С. 130–135.

75. Концентрация селена в крови и котиледонах коров с физиологическим течением родов и при задержании последа / С. А. Власов, Ю. А. Дол-

женков, Г. П. Пигарева, Е. В. Щербакова, О. Б. Павленко // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения В. А. Акатова. – Воронеж, 2009. – С. 236–237.

76. Крайнова, Н. В. Особенности распространения овариальных дисфункций у лактирующих бесплодных коров / Н. В. Крайнова, Т. И. Серeda, С. А. Чуличкова // материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Троицк, 2017. – С. 165–170.

77. Крюков, Н. И. Взаимобусловленная 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 : материалы Междунар. науч.-практ. конф, посвящ. 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ. – Краснодар, 2006. – С. 356–359.

78. Кузнецов, А. Влияние бета-каротина на репродуктивные качества коров / А. Кузнецов, П. Кундышев // Молочное и мясное скотоводство. – 2010. – № 7. – С. 20–21.

79. Кузьминова, Е. В. Карсел и моренит для профилактики послеродовой патологии у коров / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, В. А. Антипов // Ветеринария. – 2006. – № 12. – С. 38–41.

80. Кузьминова, Е. В. Применение картока для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у коров / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, А. Н. Турченко // Молочное и мясное скотоводство. – 2017. – № 5. – С. 32–34.

81. Кузьмич, Р. Г. Роль каротина в этиологии послеродовых эндометритов у коров / Р. Г. Кузьмич // Международный аграрный журнал. – 2000. – № 1. – С. 44–46.

82. Кузьмич, Р. Г. Сохранение репродуктивной функции коров в условиях промышленных технологий получения молока / Р. Г. Кузьмич, Д. С. Ятусевич // Ученые записки учреждения образования Витебская орденa

Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2011. – Т. 47, № 2-2. – С. 78–80.

83. Кулырова, А. В. Лечение эндометрита у коров донными осадками содовых озер / А. В. Кулырова, И. В. Тихонов // Ветеринарная медицина. – 2009. – № 1-2. – С. 5–8.

84. Ладан, А. И. Пороговые концентрации химических элементов и борьба с эндемическим бесплодием коров на Дальнем Востоке / А. И. Ладан, Т. И. Мельничук, Г. И. Ладан // Микроэлементы в биологии и их применение в медицине и сельском хозяйстве : тез. док. X Всесоюз. конф. – Чебоксары, 1986. – С. 145–146.

85. Лободин, К. А. Применение препарата Утеротон для коррекции воспроизводительной функции молочных коров / К. А. Лободин // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Воронеж, 2009. – С. 415–418.

86. Малунович, М. А. Обзор современных методов лечения и профилактики эндометритов у коров / М. А. Малунович, А. С. Баркова // Молодежь и наука. – 2017. – № 1. – С. 66.

87. 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.

88. Маннапова, Р. Т. Нормобиоценоз и его коррекция при эндометритах коров / Р. Т. Маннапова, А. В. Андреева, А. Н. Панин // Современные иммунологические проблемы развития животных при ассоциативных инфекционно-инвазионных заболеваниях и использование для их профилактики биологически активных продуктов пчеловодства. – М., 2001. – С. 29–34.

89. Мастит у коров (профилактика и терапия) / Н. Т. Климов [и др.] // Ветеринария. – 2000. – № 11. – С. 34–37.

90. Медведева, М. Лечение эндометритов у коров / М. Медведева // Животноводство России. – 2005. – № 4. – С. 29–30.

91. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики / под ред. И. П. Кондрахина. – М. : КолосС, 2004. – 520 с.
92. Миролубов, М. Г. Лечение и профилактика при мастите коров / М. Г. Миролубов, О. Н. Преображенский // Ветеринария. – 1999. – № 10. – С. 33–35.
93. Михайлов, Н. Н. Получение проб цервикальной слизи от коров / Н. Н. Михайлов, М. А. Лучко, З. С. Коннова // Ветеринария. – 1967. – Вып. 1. – С. 80.
94. Мишанин, Ю. Ф. Азотистый обмен у коров при нормировании селена в рационах / Ю. Ф. Мишанин // Ветеринарная наука производству. – 1992. – Вып. 30. – С. 131–135.
95. Морфофункциональная характеристика молочной железы у коров при субклиническом мастите / О. Б. Павленко, Л. П. Миронова, С. М. Сулейманов, Л. Г. Роман, Е. Л. Тинькова // Ветеринарная патология. – 2014. – № 2(48). – С. 21–26.
96. Мюйрсепп, И. Я. Роль атонии в этиологии задержании последа у коров / И. Я. Мюйрсепп, Р. Ч. Моцкялюнас // Теоретические и практические вопросы ветеринарии. – Тарту, 1988. – Т. 1. – С. 85–86.
97. 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 : 06.02.02 / Мясникова Наталья Григорьевна. – Смоленск, 2011. – 135 с.
98. Нежданов, А. Г. Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания матки у коров / А. Г. Нежданов, А. Г. Шахов // Ветеринарная патология. – 2006. – № 3(14). – С. 61–64.
99. Нежданов, А. Г. Прогнозирование и основные принципы профилактики послеродовых заболеваний у коров / А. Г. Нежданов // Проф. нарушений обмена веществ и воспроизводительной функции коров : тез. докл. науч.-практ. конф. – Таллин, 1985. – С. 94–96.

100. Николаев, С. В. Биологические аспекты применения озонированной эмульсии при остром эндометрите у коров-первотелок : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 06.02.06 / Николаев Семен Викторович. – Саратов, 2017. – 22 с.

101. Николаев, С. В. Терапевтическая эффективность озонированной эмульсии при остром эндометрите у коров-первотелок / С. В. Николаев // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2016. – № 3(52). – С. 43–49.

102. 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.

103. Новикова, Е. Н. Разработка нового этиотропного препарата для терапии острых послеродовых эндометритов у коров / Е. Н. Новикова // Новости науки в АПК. – 2018. – № 2-1(11). – С. 419–421.

104. 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 // Сб. науч. тр. / Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 207–211.

105. Новикова, Е. Н. Фармако-профилактика острых послеродовых эндометритов у коров : дис. ... канд. вет. наук : 06.02.03, 06.02.06 / Новикова Елена Николаевна. – Краснодар, 2013. – 159 с.

106. Новикова, Е. Н. Этиология и патогенез неспецифического послеродового эндометрита и разработка системы его профилактики и терапии у коров : дис. ... д-ра вет. наук : 06.02.03; 06.02.06 / Новикова Елена Николаевна. – Краснодар, 2020. – 362 с.

107. Новые подходы к лечению острого послеродового эндометрита и мастита у коров / Е. П. Евглевская, Е. А. Скребнева, А. А. Евглевский, О. М. Швец, Ж. А. Кудряшова, Ю. В. Скибин // Ветеринарная патология. – 2009. – № 1(28). – С. 76–80.

108. Новый препарат «Лексофлон» для лечения коров при остром послеродовом и хроническом эндометритах / А. М. Семиволос, Л. М. Кашковская,

И. Ю. Панков, А. А. Брюханова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – № 1(6). – С. 62–68.

109. Нормобиоценоз и его коррекция при эндометритах коров / В. А. Париков, Р. Т. Маннапова, А. В. Андреева, А. Н. Панин // Современные иммунологические проблемы развития животных при ассоциативных инфекционноинвазионных заболеваниях и использование для их профилактики биологически активных продуктов пчеловодства. – М., 2001. – С. 29–34.

110. Олейник, А. В. Этиология, профилактика и лечение при эндометритах у коров / А. В. Олейник // Ветеринария. – 2008. – № 8. – С. 6–8.

111. Острая пероральная токсикологическая характеристика препарата «Митрек» для лечения эндометритов у коров / И. Ю. Панков, А. М. Семиволос, А. В. Молчанов, А. С. Рыхлов, Д. В. Кривенко, Е. А. Вгунова // Аграрный научный журнал. – 2017. – № 12. – С. 40–42.

112. Павленко, О. Б. Сочетанное течение субклинического мастита и острого послеродового эндометрита у коров / О. Б. Павленко, С. М. Сулейманов, З. Г. Чурина // Ветеринарный врач. – 2014. – № 6. – С. 40–43.

113. Панков, И. Ю. Клинико-экспериментальные исследования по применению препарата Митрек для лечения коров при хроническом эндометрите : дис. ... канд. вет. наук : 06.02.06 / Панков Иван Юрьевич. – Саратов, 2018.

114. Панков, И. Ю. Распространение акушерско-гинекологической патологии у коров в хозяйствах саратовской области / И. Ю. Панков, А. М. Семиволос // Аграрные конференции. – 2017. – № 5(5). – С. 14–18.

115. Патент на изобретение RU 2272614 С1. Препарат для лечения и профилактики эндометрита у коров / В. А. Созинов, С. А. Ермолина. – Заявка № 2004119059/15, опубл. 23.06.2004.

116. Патент РФ № 2740600. Способ лечения эндометрита у коров / И. С. Коба, О. О. А. М. Аль-Равашдех, Е. Н. Новикова. – Оpubл. 15.01.2021.

117. Патент РФ № 2744919. Средство для лечения эндометрита у коров / И. С. Коба, О. О. А. М. Аль-Равашдех, Е. Н. Новикова. – Оpubл. 17.03.2021.

118. Патент РФ № 2751034. Способ получения препарата для лечения эндометрита у коров / И. С. Кобач, О. О. А. М. Аль-Равашдех, Е. Н. Новикова. – Оpubл. 07.07.2021.

119. Патент РФ на изобретение №2227024. Эмульсия «эндометрицит» для профилактики и лечения послеродовых заболеваний у коров / В. А. Володин, Г. М. Туников, В. И. Зацаринный. – Заявка № 2002106828/15. – Дата публикации 20.04.2004. – URL : <https://findpatent.ru/patent/222/2227024.html>.

120. Петенко, А. И. Научное обоснование и практические решения эффективного использования витаминных ресурсов в животноводстве : дис. ... д-ра с.-х. наук : 16.00.01 / Петенко Александр Иванович. – Краснодар, 1992. – 368 с.

121. Племяшов, К. В. Снижение воспроизводительной функции высокоудойных коров при нарушении белкового обмена / К. В. Племяшов, Д. О. Моисеенко // Ветеринария. – 2010. – № 3. – С. 7–8.

122. Плетнев, Н. В. Применение озонированного изотонического раствора натрия хлорида при профилактике и терапии послеродового эндометрита у коров : дис. ... канд. вет. наук. – Киров, 2004. – 159 с.

123. Подгорных, И. О., Терапевтическая эффективность диметилдиглицероксисилана кремния с экстрактом календулы в лечении послеродовых эндометритов крупного рогатого скота / И. О. Подгорных, Е. И. Шурманова // Молодежь и наука. – 2017. – № 3. – С. 44.

124. Полянцев, Н. И. Акушерско-гинекологическая диспансеризация на молочных фермах / Н. И. Полянцев, А. Н. Синявин. – М. : Россельхозиздат, 1989. – 176 с.

125. Попов, Ю. Г. Профилактика и лечение эндометритов у коров хи-насептгелем / Ю. Г. Попов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В. А. Акатова. – Воронеж, 2009. – С. 309–314.

126. Пополитова, Ю. С. Эффективность терапии эндометрита у коров препаратами «цефакар» и «эндометромаг-био» / Ю. С. Пополитова // Совре-

менная ветеринарная наука: теория и практика : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию факультета ветеринарной медицины Ижевской ГСХА. – Ижевск, 2020. – С. 139–144.

127. Применение препаратов «Эндометраг-Био®» и «Биометросанит®» для терапии острого послеродового эндометрита / В. С. Авдеенко, Н. Ю. Ляшенко, А. В. Молчанов, Т. Н. Родионова // АПК России. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 441–446.

128. Применение пробиотического препарата фометрин при лечении острого эндометрита у коров / Н. Ю. Беляева, Ю. А. Чекунова, А. И. Ашенбреннер, Ю. А. Хаперский, Е. А. Кроневальд // Вестник Курганской ГСХА. – 2017. – № 4(24). – С. 21–23.

129. Пристяжнюк, О. Н. Влияние доз препарата утеромастин на эффективность лечения послеродовых патологий / О. Н. Пристяжнюк, М. Х. Баймишев, Х. Б. Баймишев // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2015. – № 1. – С. 7–11.

130. Профилактике бесплодия у высокопродуктивного молочного скота / А. Г. Нежданов, С. В. Шабунин, Ю. Н. Алехин, М. И. Рецкий. – Воронеж, 2010. – 54 с.

131. Пчельников, Д. В. Гемовит-плюс для профилактики послеродовых осложнений коров / Д. В. Пчельников, В. И. Дорожкин, В. А. Бабич // Ветеринария. – 2001. – № 6. – С. 32–34.

132. Пятрашюнас, А. А. Комплексная гормональная терапия дисфункций яичников у коров : автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Воронеж, 1989. – 21 с.

133. Разработка антибактериального препарата для лечения послеродовых эндометритов у коров / А. Х. Шантыз, И. С. Коба, Е. Н. Новикова, Г. А. Бурменская, О. О. А. М. Аль-Равашдех // Ветеринария и кормление. – 2020. – № 6. – С. 58–60.

134. Разработка и свойства антибиотического препарата Гистеросан мк-2 для лечения коров с метритом и эндометритом / Г. Ф. Медведев, О. Т. Экхо-

рутомвен, Н. И. Гавриченко, П. А. Красочко, В. Н. Белявский // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2019. – № 2. – С. 56–62.

135. Родин, В. П. Лечебно-профилактическая эффективность сочетанного применения Гистерофура и МИЛ-терапии при послеродовом эндометрите у коров / В. П. Родин, В. Г. Гавриш // Актуальные проблемы и достижения в области репродукции и биотехнологии размножения животных. – Ставрополь, 1998. – С. 208–209.

136. Родин, И. А. Генетико-иммунологические аспекты профилактики мастита и взаимообусловленных с ним эндометрита у коров и диареи новорожденных телят : дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.07 / Родин Игорь Алексеевич. – Краснодар, 2002. – 334 с.

137. Рядчиков, В. Г. Питание и здоровье высокопродуктивных коров / В. Г. Рядчиков // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КубГАУ). – 2012. – № 79. – С. 147–165.

138. Ряпосова, М. В. Моноспорин в схемах лечения эндометрита у коров / М. В. Ряпосова, И. А. Шкуратова // БиоМир. – 2012. – № 3. – С. 2.

139. 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.

140. 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. – 2010. – № 6. – С. 22–24.

141. Ряпосова, М. В. Система рационального использования популяционного и репродуктивного потенциала коров в Уральском регионе : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.02.14 / Ряпосова Марина Витальевна. – Екатеринбург, 2011. – 40 с.

142. Самохин, В. Т. Контроль за состоянием обмена веществ в организме молочных коров в условиях промышленных комплексов / В. Т. Самохин //

Наука сельскохозяйственному производству. – Белгород, 1973. – Вып. 3. – С. 59–63.

143. Санитарная оценка качества молока у лактирующих коров, больных субинволюцией матки и хроническим эндометритом / В. С. Авдеенко, А. В. Молчанов, А. В. Филатова, А. С. Рыхлов // Дальневосточный аграрный вестник. – 2018. – № 2(46). – С. 85–94.

144. Саттон, Д. Определитель патогенных и условно патогенных грибов / Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди. – М. : Мир, 2001. – 486 с.

145. Сафарова, М. И. Эффективность препарата «Сепранол» при профилактике послеродовых осложнений у коров / М. И Сафарова, М Н Панфилова // Молочное и мясное скотоводство. – 2012. – № 8. – С. 32–34.

146. Седлецкая, Е. С. Клинико-эхографическая диагностика и оценка эффективности гормонотерапии коров при гипофункции и кистах яичников : дис. ... канд. вет. наук : 06.02.06 / Седлецкая Евгения Сергеевна. – Воронеж, 2013. – 133 с.

147. Семиволос, А. М. Новый препарат «Лексофлон» для лечения коров при остром послеродовом эндометрите / А. М. Семиволос, Л. М. Кашковская // Аграрный научный журнал. – 2019. – № 1. – С. 63–66.

148. Сергеева, Н. С. Эффективность лечения эндометрита у коров с использованием иглопунктуры / Н. С. Сергеева, Т. Е. Григорьева // Ветеринарная патология. – 2013. – № 4(46). – С. 14–18.

149. Серебряков, Ю. М. Причины задержания последа у коров / Ю. М. Серебряков // Болезни с.-х животных в Забайкалье и на Дальнем Востоке. – 1987. – С. 91–98.

150. Сиренко В. В. Репродуктивная функция молочных коров при нарушении обмена веществ и ее коррекция : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 06.02.06 / Сиренко Владимир Владимирович. – Краснодар, 2013. – 27 с.

151. Сиренко, С. В. Эффективность лечебных мероприятий при лечении коров больных острым послеродовым эндометритом / С. В. Сиренко // Аграрный вестник Урала. – 2006. – № 2(32). – С. 57–58.

152. Скориков, В. Н. Структура болезней системы репродукции у коров-первотелок в зависимости от сроков ввода в воспроизводство / В. Н. Скориков, В. И. Михалёв // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – № 1(6). – С. 69–72.

153. Смертина, Е. Ю. Экспериментальное обоснование и практическое применение физиотерапии при эндометритах и маститах, вызываемых условнопатогенной микрофлорой у коров : дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.03 / Смертина Елена Юрьевна. – Новосибирск, 2007. – 327 с.

154. Соколов, В. Д. Оптимизация условий развития ветеринарной гомеопатии / В. Д. Соколов // Современные вопросы ветеринарной гомеопатии : II Междунар. конф. (22–23 октября 2003). – СПб., 2004. – С. 11.

155. Соловьев, А. В. Динамика некоторых биохимических показателей крови 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. – 2016. – Т. 52, № 3. – С. 86–90.

156. Стекольников, А. А. Обмен веществ и его коррекция в воспроизводстве крупного рогатого скота / А. А. Стекольников, К. В. Племяшов // Современные проблемы ветеринара, обеспечения репродуктивного здоровья животных : материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Воронеж : Истоки, 2009. – С. 22–28.

157. Субинволюция матки у коров и ее профилактика препаратом «эндометромаг-био®» / А. Н. Лебедев, В. С. Авдеенко, Г. Г. Марченко, В. А. Сидоркин // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. – 2012. – № 4. – С. 17–18.

158. Сунагатуллин, Ф. А. Фармакологическая характеристика Эракоцида / Ф. А. Сунагатуллин // Ветеринария. – 1995. – № 3. – С. 38.

159. Таранова, Л. Д. Динамика морфофункциональных показателей эндометрия коров в зависимости от методов лечения и характера воспалительного процесса в матке : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.02 / Таранова Людмила Анатольевна. – Екатеринбург, 2000. – 18 с.

160. Терентьева, Н. Ю. Биохимические показатели крови коров под влиянием фитопрепаратов / Н. Ю. Терентьева, М. А. Багманов // Региональные проблемы народного хозяйства : материалы Всерос. науч.-практ. конф. мол. уч. – Ульяновск, 2004. – Ч. 1. – С. 321–326.

161. Терентьева, Н. Ю. Профилактическая эффективность фитопрепаратов при патологии послеродового периода у высокопродуктивных коров / Н. Ю. Терентьева, М. А. Багманов // Проблемы акушерско-гинекологической патологии и воспроизводства сельскохозяйственных животных, посвященной 100-летию А. П. Студенцова : материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Казань, 2003. – Ч. 2. – С. 149–154.

162. Томмэ, М. Ф. Методика взятия образцов корма для химического анализа / М. Ф. Томмэ. – М. : Колос, 1969. – 39 с.

163. Турченко, А. Н. Разработка и совершенствование лечебнопрофилактических мероприятий при остром послеродовом эндометрите у коров : автореф. дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.07 / Турченко Алексей Николаевич. – Воронеж, 1999. – 48 с.

164. Турченко, А. Н. Разработка и усовершенствование лечебнопрофилактических мероприятий при остром послеродовом эндометрите у коров : дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.07 / Турченко Алексей Николаевич. – Воронеж, 1999. – 435 с.

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

166. Федорченко, О. В. Влияние селеноорганического препарата ДАФС-25 на воспроизводительную функцию коров : дис. ... канд. биол. наук : 06.02.01 / Федорченко Олег Александрович. – п. Лес. Поляны, Московской обл., 1998. – 121 с.

167. Федосов, Н. Х. Способ профилактики послеродовых эндометритов у коров / Н. Х. Федосов, Г. А. Кононов // Рационализаторские предложения и изобретения, рекомендуемые для внедрения в сельскохозяйственное производство. – М., 2001. – С. 4.

168. Ферментный препарат «лонгидаза» в лечении коров с острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом / А. В. Хохлов, Р. В. Роменский, И. Л. Фурманов, В. М.Бреславец, Н. В. Роменская // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С. 845.

169. Фурман, Ю. В. Препарат Фураколл в лечении острого послеродового эндометрита / Ю. В. Фурман, А. Ю. Кулева // Фармакология разных стран : материалы II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под ред. В. А. Лазаренко, Г. С. Маль, И. А. Татаренковой. – 2018. – С. 42–43.

170. Хабриева, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

171. Хенниг, А. Минеральные вещества, витамины, биостимуляторы в кормлении сельскохозяйственных животных / А. Хенниг ; пер. с нем. Н. С. Гельман, под ред. А. Л. Падучевой и Ю. И. Раевской. – М. : Колос, 1976. – 560 с.

172. Хон, Ф. К. Исследование эффективности дорина при лечении послеродовых эндометритов у коров / Ф. К. Хон // Вестник Курганской ГСХА. – 2014. – № 4(12). – С. 40–42.

173. Цветкова, А. Е. Лечебно-профилактические мероприятия при эндометритах коров и их экономическая эффективность / А. Е. Цветкова // Организация и экономика ветеринарных мероприятий. – Казань, 1988. – С. 37–39.

174. Черемисинов, Г. А. Изучение гистофункциональных изменений в яичниках у коров / Г. А. Черемисинов // Ветеринария. – 1974. – № 2. – С. 88–91.

175. Чучалин, С. Ф. Применение озонированного оливкового масла при послеродовом эндометрите у коров-первотёлок : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.07 / Чучалин Сергей Федорович. – Воронеж, 2004. – 20 с.

176. Шантыз, А. Х. Йодполимеры в ветеринарии. Фармакология и эффективность / А. Х. Шантыз // Saarbrücken. – 2011. – 116 с.

177. Шапошников, И. Т. Фармако-токсикология композиционных антибактериальных препаратов и их клиническая эффективность при послеродо-

вом эндометрите у коров : автореф. дис. ... д-ра вет. наук : 06.02.03 / Шапошников Иван Тихонович. – Воронеж, 2013. – 34 с.

178. Шевченко, А. Н. Эффективность комплексной фармакопрофилактики и терапии коров больных острым послеродовым эндометритом : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.07 / Шевченко Александр Николаевич. – Краснодар, 2006. – 22 с.

179. Шестаков, Д. В. Методы лечения коров, больных послеродовым эндометритом, препаратами полисан-1 и полисан-2 : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.07 / Шестаков, Даниил Владимирович. – Воронеж, 2000. – 24 с.

180. Эндометриты у коров / Л. И. Тарарина, А. В. Макаров, И. М. Саржакова, И. В. Боер // Молочная промышленность. – 2009. – № 4. – С. 76–77.

181. Эффективность нового препарата растительного происхождения при послеродовых метритах / С. С. Вачевский, Г. В. Осипчук, Н. М. Нафорница, Г. Е. Дарий // Сб. науч. тр. / Северо-Кавказского научно-исследовательского института животноводства. – 2014. – Т. 3, № 1. – С. 126–130.

182. Эффективность применения энрофура для лечения и профилактики острого послеродового эндометрита у коров / В. И. Михалев, В. Д. Мисайлов, С. М. Сулейманов, И. С. Толкачев // Ветеринарная патология. – 2007. – № 3. – С. 228.

183. Яковенко, П. П. Фармакология и применение препарата бромацид в ветеринарии : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.04 / Яковенко Павел Павлович. – Краснодар, 2005. – 8 с.

184. A genome-wide association study to detect genetic variation for postpartum dysgalactia syndrome in five commercial pig breeding lines / R. Preissler, J. Tetens, K. Reiners, H. Looft, N. Kemper // Anim. Genet. – Aug, 2013. – Vol. 44, Issue 5. – P. 502–508.

185. 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.

186. 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.

187. Antimicrobial susceptibility of coagulase-positive and coagulase-variable *Staphylococci* from various indications of swine, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006 / S. Schwarz, E. Alesík, C. Werckenthin, M. Grobbel, A. Lübke-Becker, L. H. Wieler, J. Wallmann // *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* – 2007. – Vol. 120, Issue 9-10. – P. 372–379.

188. Antimicrobial susceptibility of streptococci from various indications of swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006 / S. Schwarz, E. Alesík, C. Werckenthin, M. Grobbel, A. Lübke-Becker, C. Werckenthin, L. H. Wieler, J. Wallmann // *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* – 2007. – Vol. 120, Issue 9-10. – P. 380–390.

189. Carson, R. S. The relationship between narrow calcium-phosphorus ratio and reproductive problems in a dairy herd: a case report / R. S. Carson, A. B. Cadle, H. E. Riddle // *Theriogenology*. – 1978. – Vol. 9, № 6. – P. 505–507.

190. 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. – Vol. 13, Issue 2. – P. 392–405.

191. Chechetkina, N. P. Study of pathogenesis and elaboration of complex system of measures for the prevention and treatment of mixed infections of cattle / N. P. Chechetkina // *Veterinary medicine*. – 2011. – № 95. – P. 139–142.

192. Diagnosis and therapy of retained fetal membranes, puerperal metritis and clinical endometritis in cattle: Results of the Online-survey among Swiss practitioners. II. Puerperal metritis and clinical endometritis / E. M. Hehenberger, M. G. Doherr, M. Bodmer, A. Steiner, G. Hirsbrunner // *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* – Sep, 2015. – Vol. 157, Issue 9. – P. 503–512.

193. Diseases in swine transmitted by artificial insemination: an overview / D. Maes, H. Nauwynck, T. Rijsselaere, B. Mateusen, P. Vyt, A. de Kruif, A. Van Soom // *Theriogenology*. – Nov. 2008. – Vol. 70(8). – P. 1337–1345.

194. Dynamics of bacteriologic and cytologic changes in the uterus of postpartum dairy cows / I. Prunner, H. Pothmann, K. Wagener, M. Giuliadori, J. Huber, M. Ehling-Schulz, M. Drillich // *Theriogenology*. – Dec, 2014. – Vol. 82, Issue 9. – P. 1316–1322.

195. Effects of florfenicol injection on the meat characteristics of the cervical muscles in cattle / L. L. Hawkins, L. J. Perino, G. Kennedy, M. Dikeman, D. Cole // *Am. J. Vet. Res.* – 2002. – Vol. 63, № 1. – P. 64–68.

196. *Escherichia coli* producing CNF1 and CNF2 cytotoxins in animals with different disorders / P. Pohl, E. Oswald, K. Van Muylem, E. Jacquemin, P. Lintermans, J. Mainil // *Vet. Res.* – 1993. – Vol. 24, Issue 4. – P. 311–315.

197. Gaines, J. Examine individual cows sub fertile dairy herd / J. Gaines // *Veter. Med. (Edwardsville)*. – 1989. – Vol. 85, № 10. – P. 85–88.

198. Haugaard, K. Short communication: genetic parameters for fertility-related disorders in Norwegian Red / K. Haugaard, B. Heringstad // *J. Dairy Sci.* – Feb. 2015. – Vol. 98, № 2. – P. 1321–1324.

199. Heaton, V. J. Potent antipneumococcal activity of gemifloxacin is associated with dual targeting of gyrase and topoisomerase IV, and in vivo target preference for gyrase, and enhanced stabilization of cleavable complexes in vitro / V. J. Heaton, J. E. Ambler, L. M. Fisher // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2000. – Vol. 44. – P. 311–327.

200. 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. – Vol. 27, Issue 2. – P. 395–406.

201. Koba, Igor. Preclinical examination of complex antimicrobial preparation for treating endometritis in cows / Igor Koba, Azamat Shantyz, Elena Novicova, Omar Odeh Abdl-mu'tee and Nikita Daytlov // Published online. – 2020, 28 February. – URL : <https://doi.org/10.1051/bioconf/202017001863>.

202. 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. – Vol. 44, Issue 6. – P. 889–893.

203. Lewis, G. S. Role of ovarian progesterone and potential role of prostaglandin F2a and prostaglandin E2 in modulating the uterine response to infectious bacteria in postpartum ewes / G. S. Lewis // *J. Anim. Sci.* – 2003.

204. Modulation of the immune system during postpartum uterine inflammation / C. G. Walker, S. Meier, H. Hussein, S. McDougall, C. R. Burke, J. R. Roche, M. D. Mitchell // *Physiol. Genomics.* – Apr, 2015. – Vol. 47, Issue 4. – P. 89–101.

205. Neseni, R. Mineralstoffgehalt von Rinderhaaren bei Kuhen mit Endometritis und Ovarialzysten / R. Neseni, H. Steger // *Fortpflanz. Resam. und Aufzucht Haustiere.* – 1970. – Vol. 6, № 2. – P. 112–116.

206. Peripartal blood profile studies in high production dairy cows with special regard to reproductive reactivation / I. Haraszti [et al.] // *Acta Veter. Acad. Scient. Hung.* – 1980. – Vol. 28, № 2. – P. 197–207.

207. Pharmacokinetics and bioavailability of florfenicol following intravenous, intramuscular and oral administration in rabbits / A. M. Abd El-Aty, A. Goudah, K. Abo El-Sooud, H. Y. El-Zorba // *Veterinary Research Communications.* – 2004. – Vol. 28. – P. 515–524.

208. Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle / R. D. Lobell, K. J. Varma, J. C. Johnson, R. A. Sams, D. F. Gerken, S. M. Ashcraft // *J. Vet. Pharmacol. Therap.* – 1994. – Vol. 17. – P. 253–258.

209. Short communication: Relationship between natural antibodies and postpartum uterine health in dairy cows / V. S. Machado, M. L. Bicalho, R. O. Gilbert, R. C. Bicalho // *J. Dairy Sci.* – Dec, 2014. – Vol. 97, Issue 12. – P. 7674–7678.

210. Subcutaneous immunization with inactivated bacterial components and purified protein of *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum* and *Trueperella pyogenes* prevents puerperal metritis in Holstein dairy cows / V. S. Machado, M. L. Bicalho, E. B. Meira Junior, R. Rossi, B. L. Ribeiro, S. Lima, T. Santos,

A. Kussler, C. Foditsch, E. K. Ganda, G. Oikonomou, S. H. Cheong, R. O. Gilbert, R. C. Bicalho // PLoS One. – Mar, 2014. – Vol. 17, Issue 9(3). – e91734.

211. Subcutaneous immunization with inactivated bacterial components and purified protein of *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum* and *Trueperella pyogenes* prevents puerperal metritis in Holstein dairy cows / V. S. Machado, M. L. Bicalho, E. B. Meira Junior, R. Rossi, B. L. Ribeiro, S. Lima, T. Santos, A. Kussler, C. Foditsch, E. K. Ganda, G. Oikonomou, S. H. Cheong, R. O. Gilbert, R. C. Bicalho // PLoS One. – Mar, 2014. – Vol. 17, Issue 9(3). – e91734.

212. The effects of florfenicol on lymphocyte subsets and humoral immune response in mice / M. Lis, M. Szczyпка, A. Suszko, M. Świtała, B. Obmińska-Mrukowicz // Pol. J. Vet. Sci. – 2011. – Vol. 14, Issue 2. – P. 191–198.

213. 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.

214. Valutazione di una nuova metodica strumentale di analisi per la determinazione del beta-idrossibutirrato (BHB) nel latte / A. Ubaldi [et al.] // Selez. veter. – 2000. – Supp. 1. – P. 383–389.

215. Wolfson, J. S. Norfloxacin: a new targeted fluoroquinolone antimicrobial agent / J. S. Wolfson, D. C. Hooper // Ann. Intern. Med. – 1988. – № 10. – P. 238–251.

216. Woodford, R. Bioavailability and activity of topical corticosteroids from a novel drug delivery system, the aerosol quick-break foam / R. Woodford, B. W. Barry // Journal of pharmaceutical sciences. – Jan, 1977. – Vol. 66, Issue 1. – P. 99–103.

217. Yoshimura, H. Minimum inhibitory concentrations of 20 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolated from bovine intramammary infections in Japan / H. Yoshimura, M. Ishimaru, A. Kojima // J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health. – 2002. – Vol. 49, № 2. – P. 457–460.

ПРИЛОЖЕНИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2751034

Способ получения препарата для лечения эндометрита у коров

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина" (RU)*

Авторы: *Коба Игорь Сергеевич (RU), Аль-Раваидех Омар Одех Абдль-Мути (RU), Новикова Елена Николаевна (RU)*

Заявка № 2020110493

Приоритет изобретения **11 марта 2020 г.**

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **07 июля 2021 г.**

Срок действия исключительного права

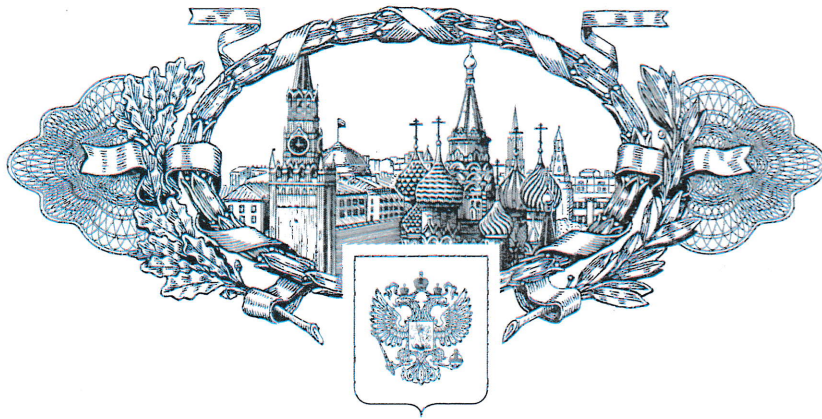
на изобретение истекает **11 марта 2040 г.**



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г. П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2744919

Средство для лечения эндометрита у коров

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина" (RU)*

Авторы: *Коба Игорь Сергеевич (RU), Аль-Раваидех Омар Одех Абдль-Мути (RU), Новикова Елена Николаевна (RU)*

Заявка № 2020110267

Приоритет изобретения 10 марта 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 17 марта 2021 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 10 марта 2040 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2740600

Способ лечения эндометрита у коров

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина" (RU)*

Авторы: *Коба Игорь Сергеевич (RU), Аль-Раваидех Омар Одех Абдль-Мути (RU), Новикова Елена Николаевна (RU)*

Заявка № 2020110270


Приоритет изобретения 10 марта 2020 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 января 2021 г.

Срок действия исключительного права на изобретение истекает 10 марта 2040 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ившин



АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, главный ветеринарный врач НПХ «Кореновское» Пелипенко А.В., Ветеринарный врач фермы Смолеев В.А., аспирант кафедры терапии и фармакологии Кубанского ГАУ Аль-Равашдех Омар составили настоящий акт в том, что нами была проведена проверка терапевтической эффективности препарата Фитафлокс, предназначенного для лечения острого гнойно-катарального послеродового эндометрита у коров.

Терапевтический эффект изучали на 20 коровах препарат Фитафлокс применяли в дозе 100 мл. внутриматочно, с интервалом в 48 часов. Полученные результаты представлены в таблице

Показатель	Фитафлокс Опытная группа
Количество животных	20
Выздоровело коров после курса лечения (%)	17 (85%)
Выздоровело коров после второго курса лечения (%)	3 (100%)
Затрачено препарата в среднем на 1 корову, в мл	425
Количество введений препарата	4,25±0,331
Длительность лечения, дней	7,65±0,737
Оплодотворилось после первой синхронизации, коров (%) (Double Ovsynch)	19 (95%)
Оплодотворилось после второй синхронизации, коров (%) (Ovsynch)	1 (100%)
Период от отела до стельности в среднем, дней	77

Комиссия считает, что препарат Фитафлокс обладает высокой терапевтической эффективностью при терапии гнойно-катарального послеродового эндометрита у коров.

Главный ветеринарный врач _____ (Пелипенко А.В.)

Врач фермы _____ (Смолеев В.А.)

Аспирант кафедры терапии и фармакологии Кубанского ГАУ _____ (Аль-Равашдех Омар)

