

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Краснодар – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина»

Научный руководитель:

Коба Игорь Сергеевич
доктор ветеринарных наук

Официальные оппоненты:

Орбец Владимир Александрович
доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет»

Михалев Виталий Иванович
доктор ветеринарных наук, заведующий лабораторией болезней органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Вятский государственный агротехнологический университет»

Защита диссертации состоится «14» июня 2022 г., в 15 : 00 на заседании диссертационного совета Д 220.038.07 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» по адресу: 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13, корпус факультета ветеринарной медицины.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке университета и на сайтах: ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» – <http://www.kubsau.ru> и ВАК – <http://vak.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Винокурова Диана Петровна

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 различными исследователями как российскими, так и зарубежными, и продолжают изучаться на современном этапе.

Один 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 (Зубов П. В., Новикова В. В., 2015, Татарина С. С., 2007; Ряпосова М. В., Шкуратова И. А., 2012; Ческидова Л. В., 2017).

Таким образом, очевидно, что на сегодняшний день, имеется 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.

В результате чего считаем необходимым проводить разработку и внедрение для препаратов с использованием лекарственных растений, обладающих антимикробным спектром действия.

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

На современном этапе в качестве этиотропной терапии послеродовых эндометритов мнения ученых разделились. Одни рекомендуют применение средства в качестве действующего вещества, в которых используются антибиотики (Михалёв В. И. [и др.], 2011; Нежданов А. Г. [и др.], 2016; Филатов А. В. [и др.], 2017). Вторые рекомендуют приме-

нение 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 – применение фито препаратов (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 обеспечение животноводства эффективными лекарственными средствами 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 в предназначенного для лечения острых послеродовых эндометритов у коров.
3. Провести фармакотоксикометрическую оценку разработанного препарата Фитафлоркс.
4. Дать клиническую оценку терапевтической эффективности разработанного препарата при неспецифическом остром эндометрите у коров.

Научная новизна работы. Впервые разработан внутриматочный препарат на основе антибиотика и настоя корня солодки, предназначенный для терапии послеродовых эндометритов у коров. Научно обоснован состав и рецептура Фитафлокса, предложены методы контроля показателей их качества. 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 тремя патентами РФ на изобретение: № 2740600 «Способ лечения эндометрита у коров», № 2751034 «Способ получения препарата для лечения эндометрита у коров» и № 2744919 «Средство 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 производству эффективная схема лечения.

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.

тый 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 подтверждается повторяемостью, воспроизводимостью и статистической обработкой экспериментальных данных, полученных в результате опытов, а также результатами лабораторных и производственных исследований. В результате 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:

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

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

– юбилейной Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных», посвященной 50-летию учреждения (Краснодар, 2019);

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

– национальная конференция «Научно-технологическое обеспечение агропромышленного комплекса России: проблемы и решения (Краснодар, 2018);

– национальной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию заслуженного деятеля науки РФ, доктора биологических наук, профессора Баймишева Хамидуллы Балтухановича (Самара, 2021).

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

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

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.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в период с 2018 по 2021 годы 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, УОХ «Кубань».

Распространение и этиологию острого эндометрита у крупного рогатого скота изучали, используя акушерско-гинекологическую диспансеризацию коров, которая включала в себя клиническое, гинекологическое и лабораторное исследование животных (Акатов В. А., 1976; Полянцева Н. И., 1989). Исследование проводили на 1580 животных.

Вагинальное исследование проводили при помощи влагалищного зеркала. Осмотр свода влагалища и влагалищной части шейки матки позволял выявить состояние слизистой оболочки и влагалищной части шейки матки, их целостность, положение шейки матки и степень раскрытия ее канала, а также характер и объем маточных выделений.

Ректальным исследованием устанавливали, величину, форму матки и рогов, наличие в них содержимого, тонус маточной стенки, а также определяли величину яичников и наличие в них фолликулов или желтых тел.

Проведение УЗИ диагностики матки и яичников проводилось с использованием аппарата easi-scan производства VCF Technology, Великобритания.

Микробиологические исследования.

Взятие проб маточного содержимого проводили по методике Н. Н. Михайлова, М. А. Лучко и З. С. Коновой (1967). Пробу материала брали с помощью тупфера.

Микробиологические исследования по выделению изолятов проводились общепринятыми методиками и питательными средами. Пользовались пластинами биохимическими дифференцирующими ПБДЭ и ПБДС НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород.

Посевы проб проводили на МПБ, МПА, МПА с 5 % дефибрированной крови барана, МПА с 7,5 % натрия хлорида, МПА с 1 % глюкозой, средой Эндо, средой Сабуро. Чашки Петри с посевами помещали в термостат при температуре 38 °С, для культивирования микроорганизмов.

Патогенность изучали при внутрибрюшинном заражении белых мышей массой 16–18 г 1 млрд взвесью микробных клеток в 1 мл смывы с агаровой культуры в дозе 0,2–0,5мл (200–500 млн микробных клеток).

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

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

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».

Исследования фармакологических и токсикологических свойств препарата проводили в ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» на кафедре терапии и фармакологии согласно ГОСТ Р 56699-2015 и «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» А.Н. Миронов, 2012.

Определение острой токсичности Фитафлокса. В опыте использовали 20 половозрелых беспородных белых крыс (распределенных по принципу аналогов) массой 190–200 г (возраст 2,5-3,0 мес.). Животные были распределены на две группы по 10 крыс в каждой группе.

Фитафлокс крысам вводили перорально путем однократного внутрижелудочного введения, с помощью шприца и зонда для внутрижелудочных введений. Концентрация действующих веществ в 1мл была согласно прописи. Крысам первой группы препарат вводили внутрижелудочно в дозе 8 мл. Крысы второй группы служили контролем, животным этой группы вводили 0,9%-й раствор натрия хлорида, в объеме тестируемого препарата, вводимого животным.

Определение хронической токсичности Фитафлокса по следующей схеме: для определения субхронической токсичности были подобраны животные по принципу парных аналогов, в опыте участвовало 20 половозрелых беспородных белых крыс массой 190–200 г. Крысам первой группы (n=10) испытуемый препарат давался в свободном доступе вместо воды в течение 14 дней. Вторая группа животных (n=10) служила контролем, животным данной группы препарат не применяли (отрицательный контроль).

Для исследования токсических эффектов в тканях, органах и других системах проведены анализы гематологических и биохимических показателей по общепринятым методикам.

Раздражающее действие определяли методом конъюнктивальных проб и методом кожных аппликаций на кроликах (n=3) и морских свинках (n=5) согласно ГОСТ Р 56699-2015.

Взятие крови у коров проводили из-под хвостовой вены при помощи шприцов «моновет» и вакуумных пробирок вакуэт с активатором свертываемости. Исследования проводили на 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).

Определение терапевтической дозы и терапевтической эффективности разработанного препарата проводили на коровах. Для проведения опытов коров распределяли на две группы аналогов, опытные и контрольные, с учетом упитанности, продуктивности, клинического статуса, условиям кормления и содержания. 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.

Основными критериями оценки при отработке оптимальной терапевтической дозы и комплексных схемах 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

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

Исследования проводились в хозяйствах ОАО «им. Ильича» Выселковского района, ОАО «Родина» Ейского района и УОХ «Кубань», территориального округа города Краснодара.

На фоне стабильного поголовья дойного стада крупного рогатого скота на протяжении трех лет, мы можем видеть скачкообразные

изменения по заболеваемости коров острым послеродовым эндометритом (рисунок 1).

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. Конопельцев (2004); Г. Ф. Медведев (1988); Михалёв В.И. (2014) и др.

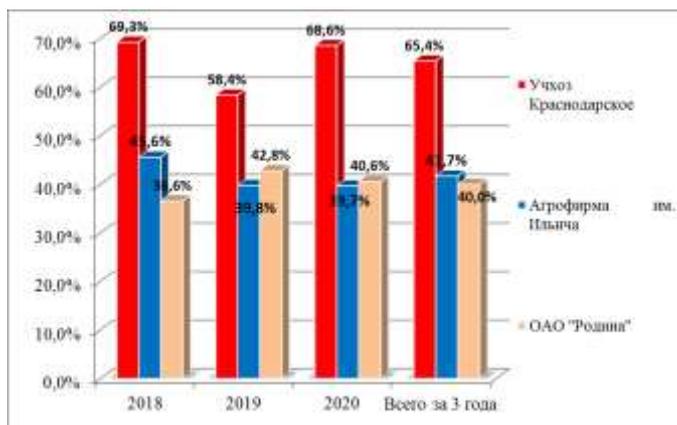


Рисунок 1 – Заболеваемость коров эндометритом в хозяйствах Краснодарского края

Нами отмечено, что наиболее характерными факторами, повлиявшими на заболеваемость коров эндометритом, является длительная гиподинамия, кормовые микотоксикозы, отсутствие организации приема отелов и квалифицированной 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 скринингу антибактериальных средств, применяе-

мых ветеринарными специалистами в повседневной практике, с использованием лабораторных методов.

Для этого нами был проведен отбор проб маточного содержимого коров больных острым послеродовым эндометритом от 60 коров (по 20 животных из каждого хозяйства). В дальнейшем проведена идентификация возбудителя и определена чувствительность к антимикробным средствам.

Проведенные исследования 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 др. – 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. rasemosus*, *St. aureus* + *S. piogenes*, *St. aureus* + *S. faecalis*, *S. aureus* + *M. rasemosus*, *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 к аминогликозидам были чувствительны – 61,3–79,4 % микроорганизмов, фторхинолонам – 71,5–88,8 %, фениколам – 54,2–69,6 %, тетрациклам – 27,4–54,5 %, цефалоспорином – 35,1–56,5 %. Менее 9 % от числа выделенных культур были чувствительными к пеницилинам и макролидам.

На основании полученных исследований согласно фармацевтической технологии и антибиотикотерапии наш выбор был остановлен на одном из наиболее эффективных фторхинолонов – ципрофлоксацин.

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 настой 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.

3.2.1 Определение оптимального соотношения антимикробных веществ

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 (таблица 1).

Таблица 1 – Состав различных композиций препарата Фитафлоркс

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

Анализируя МБсК и МБцК композиций и ципрофloxацина 1 % к *E. coli* нами так же было установлено, что композиции К2 и К3 обладают бактерицидными и бактериостатическими свойствами в дозе действующего вещества 0,5 и 0, 125 mg/ml, что ниже по отношению к ципрофloxацину 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 Фитафлоркс.

3.2.2 Физико-химические свойства Фитафлокса

Препарат представляет собой жидкость цвета кофе с молоком. Обладает специфическим запахом лакрицы, водородный показатель составляет от 6,2 до 6,5, 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
Фитафлокс	Раствор со специфическим запахом лакрицы
Цвет	Цвета кофе с молоком
Водородный показатель	6,2
Специфическая активность	Обладает антибактериальным действием
Безвредность	4 класс

В результате проведенных опытов нами было установлено, что срок годности Фитафлокса 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.

3.3 Токсикологические свойства Фитафлокса

3.3.1 Определение острой и субхронической токсичности Фитафлокса

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 «хронической» токсичности, а также раздражающее и алергизирующее действие препарата.

Фитафлокс тестировали на крысах (10 животных), которым данный препарат вводили внутривентриально, 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.

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

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

Анализ полученных данных 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 несбалансированным питанием лабораторных животных, что приводит к изменениям показателей АЛТ, которые находятся в нижней границе нормы и не несут фатальных изменений. Также 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 пятен; степень поражения (окклюзии).

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 свинках методом инсоляции препарата в конъюнктиву глаза.

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

Слезотечение 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. Была сформирована группа из 5 кроликов. Препарат вводили *per os* в дозе 1 мл с концентрацией антибиотика 200 мг (рисунок 2).

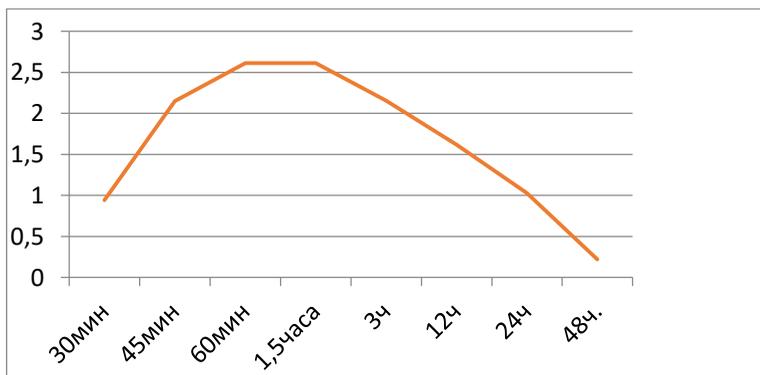


Рисунок 2 – Время выведения ципрофлоксацина в мкг/мл из сыворотки крови кроликов

Как известно из литературных данных, максимальное содержание ципрофлоксацина в крови наблюдается через 60–90 мин после приема препарата *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 Фитафлоска

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 веретенообразной формы, 40 × 15 мм и глубиной 1,5–20 мм. Правый разрез обрабатывали опытным средством, второй – контрольным.

В результате нами было установлено, что заживление раны с использованием разработанного препарата Фитафлоск проходило по первичному натяжению, площадь заживления раны составляла 20,4 % всутки. К третьим суткам на раневой поверхности 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.

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

3.4.3 Обработка дозы и схемы применения препарата Фитафлоск при лечении острого послеродового эндометрита у коров

Для проведения данных исследований нами отбирались животные по принципу пар-аналогов. В опыте использовали четыре группы коров 2–3 отела 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 терапевтический эффект. После выздоровления животных на 48 день применяли схему синхронизации охоты Double Ovsynch.

Таблица 3 – Отработка дозы и кратности применения препарата Фитафлоркс (n = 6)

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

В результате 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.

В ходе проведения терапевтических процедур нами регистрировались следующие клинические признаки у животных в первой и второй групп. На 4 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 день лечения. Подобные истечения мы связываем с тем, что в препарат Фитафлоркс 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 дню лечения, а во 2-й группе – к 6–7 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 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 длительной период в расслабленном состоянии и выделение из ее полости гнойно-катарального экссудата отмечали также более длительно. И даже к 7–8 день лечения при отсутствии видимых клинических признаков.

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

3.4.4 Изучение влияние 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. Козлова, Б. К. Акназаров (1988). В результате было установлено, что спустя 72 ч препарат Фитафлокс не разрушает гликозаминогликан маточной слизи. Энроцид разрушал его к 6 ч исследования.

Также было проведено цитологическое исследование мазков отпечатков маточной слизи.

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. У животных опытной и контрольной группы отмечается ре-

генеративный 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 Фитафлокс благоприятно влияет и ускоряет регенеративные процессы, характеризующиеся уменьшением нейтрофилии. Также препарат не разрушает гликозаминогликан маточной слизи, что благоприятно влияет на дальнейшее выздоровление животных.

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. Обладает широким спектром антимикробного действия в отношении сальмонелл, эшерихий, псевдомонад, протей и др.

Было сформировано две группы коров: опытная группа – животным применяли препарат Фитафлокс в дозе 100 мл. внутриматочно, с интервалом в 48 ч; и вторая – контрольная группа, в которой 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 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, на рисунке 3. Животным, которые не оказались стельными, применяли вторую схему синхронизации Ovsynch (рисунок 4).



Рисунок 3 – Схема синхронизации охоты Double Ovsynch



Рисунок 4 – Схема синхронизации охоты Ovsynch

В результате проведенных исследований были получены следующие результаты, представленные в таблице 4.

Таблица 4 – 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

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.

Нашими исследованиями доказано, что с применение схемы лечения с использованием Фитафлокса сокращает длительность лечения животных в среднем на 1 день. И при дальнейшей синхронизации животные, первой группы оплодотворились с первого осеменения в 95 %, 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 5) 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.

Таблица 5 – Биохимические показатели сыворотки крови

Показатель	Норма	Фон (перед началом лечения)	Опытная	Контрольная
1	2	3	4	5
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***

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5
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*
<i>Примечание:</i> P > *** – 0,001; ** – 0,01; * – 0,5.				

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.

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±2,39 г/л и 34,73±0,8 г/л соответственно.

Повышенный уровень аланин-трансаминазы, 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 активностью 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.

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 5 животных.

Проведенные нами исследования доказывают, что препарат Фитафлокс после применения не выделяется с молоком, что позволяет использовать молоко без ограничений.

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 дню происходит увеличение показателей аспартатаминотрансферазы – на 22,6 ЕД/л, общего билирубина – на 3,8 мкмоль/л, щелочной фосфатазы – на 16,2 ЕД/л, а креатинина – на 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Публикации в рецензируемых изданиях,
рекомендованных ВАК РФ:*

1. 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.
2. 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.

В международных базах данных Scopus и Web of Science:

3. Preclinical examination of complex antimicrobial preparation for treating endometritis in cows / I. Koba, A. Shantyz, E. Novicova, **О. О. Abdl-mu'tee**, N. Daytlov // Published online: 28 February 2020 <https://doi.org/10.1051/bioconf/20201700186> 3.

Патенты РФ на изобретения:

4. Патент РФ № 2740600 от 15.01.2021 «Способ лечения эндометрита у коров» / Коба Игорь Сергеевич, **Аль-Равашдех Омар Одех Абдль-Мути**, Новикова Елена Николаевна // опубл. в Бюл. 15.01.2021.
5. Патент РФ № 2744919 «Средство для лечения эндометрита у коров» / Коба И.С., **Аль-Равашдех Омар Одех Абдль-Мути**, Новикова Е.Н. // опубл. в Бюл 17.03.2021.
6. Патент РФ № 2751034 Способ получения препарата для лечения эндометрита у коров / Коба Игорь Сергеевич, **Аль-Равашдех Омар Одех Абдль-Мути**, Новикова Елена Николаевна // опубл. в Бюл 07.07.2021.

Публикации в сборниках конференций:

7. Коба, И. С. Определение дозы препарата Фитафлокс / И. С. Коба, **О. О. А. М. Аль-Равашдех** // Научно-технологическое обеспечение агропромышленного комплекса России: проблемы и решения : сб. тез. по материалам националь. конф. / отв. за вып. А. Г. Коцаев. – 2018. – С. 48.
8. 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.

9. Коба, И. С. Доклинические исследования препарата фитофлор / 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.

10. Коба, И. С. Терапевтическая эффективность препарата фитафлор при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите / И. С. Коба, **О. О. А. М. Аль-Равашдех**, Е. Н. Новикова // сб. науч. тр. националь. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию заслуженного деятеля науки РФ, доктора биологических наук, профессора Баймишева Хамидуллы Балтухановича. – 11–13 июня 2021 г.

Статьи, опубликованные в других изданиях:

11. Бесплодие крупного рогатого скота / Е. Н. Новикова, И. С. Коба, А. В. Скориков, **О. О. Аль-Равашдех** // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 278–283.

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

Аль-Равашдех Омар Одех Абдль-Мути

**Экспериментальная и клиническая фармакология препарата
Фитафлор при лечении острого послеродового эндометрита у коров**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Подписано в печать _____ 2022 г. Уч.-изд. л. – 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ №

Типография Кубанского государственного аграрного университета.
350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13