

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

На правах рукописи

РОДИН

НИКОЛАЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА И ТЕРАПИЯ КОРОВ В НАЧАЛЕ
ЛАКТАЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ «МАСТИТ-ЭНДОМЕТРИТ»**

06.02.06 – Ветеринарное акушерство
и биотехника репродукции животных

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель –
доктор ветеринарных наук,
профессор Авдеенко В.С.

Саратов 2016

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ад – артериальное давление, мм рт. ст.
Адс – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.
Адд – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.
АлАт – аланинаминотрансфераза, Е/л
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
Кр – креатинин
Л – лейкоциты, $\times 10^9$
Лм – лимфоциты, $\times 10^3$
Лт – лактат дегидрогеназа, Е/л
ЛФ – лактоферрин
ЛПО – лактопероксидаза
М – мочевины, ммоль /л
ПС – половая система
Na⁺ – натрий сыворотки крови, ммоль/л
БАС – бактерицидная активность сыворотки крови
БГКП – бактерии группы кишечной палочки
ИРТ – инфекционный ринотрахеит
КМПА – кровяной мясопептонный агар
КОЕ – колониеобразующие единицы
ММГ – мастит-метрит-гипогалактия
ММ-излучение – миллиметровое излучение
МПА – мясопептонный агар
ПАВ – поверхностно активные вещества
ПБДС – пластины биохимические дифференцирующие стафилококки
ПБДЭ – пластины биохимические дифференцирующие энтеробактерии
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СК – соматические клетки
СМТ – Калифорнийский маститный тест
WMT – Висконсинский маститный тест
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ОФС – оценка функционального состояния
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЧСС – частота сокращений сердца

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	4
ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБРАННОГО НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ	13
1.1. Этиология и патогенез мастита и эндометрита у коров в начале лактации	13
1.2. Состояние системы диагностики мастита и эндометрита у коров в ранний послеродовой период.....	29
1.3. Методологические принципы лечения и профилактики сочетанного мастита и эндометрита у коров в начале лактации	33
1.4. Заключение по обзору литературы	37
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	46
3.1. Дифференциальная диагностика синдрома «мастит-эндометрит» у коров в ранний послеродовой период.....	46
3.2. Изменение гематологических параметров у коров в послеродовом периоде и выявление информативных маркеров при синдроме «мастит- эндометрит».....	64
3.3. Видовой состав микрофлоры содержимого матки и молока у коров в начале лактации при синдроме «мастит-эндометрит».....	73
3.4. Клиническая оценка и терапевтическая эффективность применения препаратов цефалоспоринового ряда при синдроме «мастит-эндометрит»....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Молочное скотоводство в Российской Федерации является ведущей отраслью аграрного сектора экономики, призванного удовлетворить потребности в молочных продуктах питания животного происхождения. В структуре заболеваний молочного скота большой удельный вес занимают эндометриты и маститы, снижающие темп и ритм воспроизводства маточного стада и соответственно, увеличения производства молока [3,5,79,96,135,148,178,192,].

В современных кризисных условиях аграрного сектора экономики РФ одной из основных задач стоящих перед ветеринарной наукой и практикой является поиск новых лекарственных средств, обладающих патогенетическим воздействием на организм с одной стороны, а с другой применение фармакологических препаратов, не имеющих в своем составе антибиотиков [202].

Необходимость использования патогенетических химиотерапевтических и химиопрофилактических средств определяется задачами химиотерапии и химиопрофилактики – уменьшение затрат на лечение, профилактику и возникновение нежелательных побочных эффектов, таких как наличие в продуктах животноводства присутствия антибиотиков [193,204].

Неблагоприятные условия внешней и внутренней среды при селекции, разведении и содержании высокопродуктивного молочного скота являются стрессовыми, приводящими к патологическим изменениям физиологических процессов, усиливающимся после родов и приводящих к послеродовому синдрому (partus syndrom), каскадно и следовательно деструктивно действующему на организм продуктивного животного [6,72,102,112].

В настоящее время одной из главных проблем успешного ведения молочного животноводства во всех странах мира является повышение продуктивности молочных коров и улучшение пищевых качеств получаемого молока, [1,4,30,58,106], причиной ухудшения которых является широко

распространенное заболевание коров в начале лактации, которое нами определено как синдром «мастит-эндометрит».

Синдром «мастит-эндометрит» в начале лактации у коров одна из наиболее экономически значимых болезней молочного скота, поскольку проводимые меры лечения и профилактики финансово затратные и что очень важно трудно поддающиеся выздоровлению. По сообщениям многочисленных исследований Международной молочной федерации, а также публикациям Европейской ассоциации животноводов клиническая сочетанная форма мастита и эндометрита диагностируется у 20,0–25,0 % коров молочного стада, в основном в начале лактации [4,5,6]. При этом потери от данного заболевания коров в начальный период после родов в ЕС оцениваются в 233 евро на 1 голову в год [25].

В Европе более 38,0 % от общей суммы прямых расходов в молочном стаде приходится на лечение и профилактику послеродовых осложнений у молочных коров вскоре после родов в форме проявления воспаления молочной железы и половых органов [61,67].

Синдром «мастит-эндометрит» встречается на территориях тех государств, где развито молочное скотоводство и производство молока и его технологическая переработка. При этом различия в технологии содержания, генетических особенностях животных, экологических условиях и другие внешних и внутренних факторов существенно влияет на распространение маститной и эндометритной патологии [163,177].

Заболевания вымени и матки в послеродовой период занимают в настоящее время первое место в структуре заболеваемости молочных коров и представляют финансовую угрозы агробизнесу [12,136,177,181].

При анализе состояния молочных стад санитарно-гигиеническое состояние молочного продукта при репродуктивной патологии не учитывается, хотя ее удельный вес в нозологическом профиле и структуре заболеваемости весьма значителен. Так, ряд исследователей [115,125,138] отмечают, что до 77,7 % лактирующих животных переболевают маститом и/или эндометритом, как в отдельности, так и в сочетании в ранний послеродовой период.

Выяснением этиологии, механизма возникновения и развития патологического процесса в молочной железе и половых органах и разработкой принципов терапии мастита и эндометрита у коров занимались многие отечественные [6,69,134] и зарубежные исследователи [146,175,194]. При этом уделялось особое внимание изучению состояния гомеостаза организма продуктивного животного при акушерской и гинекологической патологии, а также применению разнообразных фармакологических средств.

Известно, что синдром «мастит-эндометрит» встречается в молочных стадах на территориях тех регионов РФ, [23,24, 118], где хорошо развито и представлено молочное скотоводство. Однако различия в породных особенностях животных (молочные, молочно-мясные и мясо-молочные породы скота), кормления, технологии содержания, существенно влияет на частоту встречаемости и распространения мастита и эндометрита у коров [5,31,84].

При исследовании породной предрасположенности коров к маститу и эндометриту Б.К. Акназаров [5] выявил, что чистопородные коровы симментальской породы заболевают маститами реже, чем их помеси с голштинофризским и черно-пестрым скотом. Л.К. Попов [117], сравнивая черно-пестрый и симментальский скот, установил, что последний более устойчив к маститной и эндометритной патологии.

Рядом авторов [3,100,116,117] проводились исследования по изучению влияния полноценности и сбалансированности рационов кормления на проявление репродуктивной функции молочных коров. Кроме того они рассматривали вопросы не только терапевтической эффективности фармакологических средств, но и их профилактической активности при лечении мастита и эндометрита.

Так, О.П. Татарчук [144] и другие исследователи [22, 195] рекомендуют для профилактики мастита и/или эндометрита, как в отдельности, так и в сочетании проявления болезни парентеральное применение ветеринарных препаратов совместно с интрацистернальными препаратами лактирующим коровам, что позволяет на 20,0 % повысить эффективность профилактических мероприятий.

Социальное значение мастита и эндометрита, по мнению Л.Д. Демидовой [40], проявляется в том, что возбудители маститов и эндометритов у коров могут вызывать заболевания у людей. Поскольку в маститной и эндометритной патологии ведущая роль принадлежит стрептококкам и стафилококкам, то именно они чаще всего попадают в молоко.

Так, роль молока в распространении пищевых токсикоинфекций, особенно стафилококковой, была неоднократно подтверждена Роспотребнадзором РФ методом фаготипирования штаммов стрептококков и стафилококков [40].

Таким образом, во всех странах мира с интенсивным молочным животноводством болезни вымени и матки у молочного скота представляют собой социально-экономическую проблему. Они обуславливают колоссальные потери молока за счет снижения молочной продуктивности животных, уменьшают сроки хозяйственного и племенного использования коров, снижают качество молока и тем самым его технологические свойства.

Степень разработанности темы. Многие специалисты в области ветеринарного акушерства [66,78,81,93,139,189] в механизме продолжительной инволюции матки после родов и началом лактации считают действие стрессогенных факторов. В это время организм продуктивного животного реагирует повышением уровня катехоламинов в крови [201]. Происходит выброс адреналина в кровь, который путем возбуждения бета-адренергических рецепторов миометрия снижает и тормозит двигательную активность матки, нарушает регенерационные процессы в эндометрии [178]. Возникшие нарушения являются следствием серьезных изменений в метаболическом профиле [11,15,45, 56,69,80,103,]. От функционального состояния метаболических процессов, призванных обеспечивать гомеостаз данной системы зависит течение послеродового периода у животных [73,123,187,190].

Послеродовые эндометриты и маститы у молочных коров являются предметом многочисленных исследований, однако разработка методов и способов их терапии остается крайне недостаточно изученной, противоречивой и дискуссионной [25,204]. До настоящего времени окончательно не решена

проблема коррекции послеродового периода, превентивной терапии острого эндометрита и заболеваний молочной железы.

Значимость маститной и эндометритной патологии, согласно литературным данным [3,5,100], велика как по экономическим, так и по социальным последствиям. Снижение молочной продуктивности, по данным Л.К. Попова [117], составляет 33,0–62,0 %. Контрольные удои с 5-х по 40-е суток показали неполное восстановление молочной продуктивности после лечения мастита и/или эндометрита. Потери молока у коров, переболевших синдромом «мастит-эндометрит», составляет в среднем 226,85 кг (4,53 кг/сутки). Синдром «мастит-эндометрит», по данным В.М. Карташовой [60], чаще регистрируют там, где высок уровень механизации и автоматизации производства и наиболее интенсивна эксплуатация животных, где потерян контакт хозяин - животное.

В исследованиях Н.Т. Климова [69] показано, что при производстве молока с традиционной технологией количество животных с атрофией (следствие мастита) одной, двух и более четвертей составило 8,4 %, а в стадах молочных комплексов 10,33 % .

Причинно-следственную связь возникновения синдрома «мастит-эндометрит» интересовала ученых всегда, однако до настоящего момента специалисты в области производства молока не пришли к единому мнению об основных, факторах развития патологических процессов в половых органах и молочной железе в ранний послеродовой период.

В качестве причин синдрома «мастит-эндометрит» большинство специалистов [1,34,86,139] рассматривают ряд факторов:

- инфекционные заболевания;
- условно – патогенная микрофлора;
- микроскопические грибы;
- нарушение ветеринарно-зоотехнических правил;
- послеродовые осложнения;
- травмы опорно-двигательного аппарата.

Несмотря на признание большинством специалистов в области молочного скотоводства [4,135,157,171] роли бактериального и микотоксикозного фактора в развитии маститной и эндометритной патологии, синдром «мастит-эндометрит», а также мастит и эндометрит, как отдельные болезни в нозологическом тренде МЭБ (Международное эпизоотическое бюро) не представлен как инфекционная болезнь. Этому способствует его полиэтиологичность, а также традиционно сложившееся представление ряда ученых [3,15,37,89,104] о том, что данные заболевания связаны в основном с условиями кормления, содержания и доения, а в ряде стран [13,25,124,130,143] официально за существование данных заболеваний несет ответственность хозяин данного животного, а не ветеринарный специалист.

В настоящее время установлено [83,111], что стрептококки и стафилококки при размножении в молочной железе и матке коров после отела выделяют экзотоксины, вызывающие поражение желудочно-кишечного тракта у людей и животных (стафилококковый энтеротоксический гастроэнтерит), иногда заканчивающиеся летально.

Синдром «мастит – эндометрит» остается до последнего времени наиболее распространенным заболеванием молочного скота в мире [60], несмотря на широкое внедрение инновационных ветеринарных технологий профилактики мастита и эндометрита у коров в сухостойный период.

Возбудителем заболевания являются различные микроорганизмы: бактерии, микоплазмы, дрожжи и водоросли. В настоящее время [1,45,91,113, 123] выделено более 137 видов микроорганизмов, которые являются причиной его возникновения [72], но только 20 из них хорошо изучены. Синдром «мастит-эндометрит» классифицируется [179] по двум типам:

- инфекционного патогенеза;
- патогенеза, связанного с окружающей средой.

Возбудители инфекционного патогенеза существуют внутри зараженных долей вымени, а также в полости наружных и внутренних половых органов. Они приводят к возникновению мастита и эндометрита, которые, как правило,

проявляются в виде увеличения числа соматических клеток (лейкоцитов [преимущественно нейтрофилы] и эпителиальных клеток) в молоке из пораженной четверти и влагалищных, цервикальных и маточных выделений [2,60,199].

Наиболее распространенными патогенными организмами этого типа культивируются в молочной железе *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Corynebacterium bovis* [83], а возбудители которые культивируются в половых органах, это возбудители из окружающей среды – бактерии и грибы, которые выделяются и идентичны вымени коров. Наиболее распространенные микроорганизмы, связанные с окружающей средой, – это *Escherichia coli* и *Streptococcus uberis* [2,42,69,72], которые встречаются как в молочной железе, так и в матке коров после отела.

подавляющее большинство маститов и эндометритов, имеющих бактериальное происхождение, в 80,0 % случаев вызываются пятью видами бактерий (*Escherichia coli*, *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae* и *Streptococcus agalactiae*) [78].

Большинство авторов [87,92,116,126,133,148,164] опубликовали материалы исследований, в которых указывают на снижение при синдроме «мастит-эндометрит» качества молока (плотность, кислотность, жирность, СОМО, увеличение бактериальной контаминации) и получаемых из него продуктов.

По данным В.Д. Мисайлова [95], при синдроме «мастит-эндометрит» активность матки снижается в 1,5–2,0 раза, удлиняются ее инволюция, сервис-период (на 16 дней). При этом молоко от переболевших коров, в начале лактации, в 80,0 % случаев вызывает у новорожденных телят расстройство пищеварительного тракта и в большинстве случаев заканчивается их летальностью. При рассмотрении рядом авторов взаимосвязи здоровья коров-матерей и их потомства была выявлена коррелятивная зависимость [87,179].

Экономические последствия синдрома «мастит-эндометрит» молочного скота явились причиной разработки во многих странах мира с развитым

молочным скотоводством различных национальных программ и терапевтических стратегий для борьбы с инфекцией молочной железы и половых органов.

Для этого разрабатываются фармацевтическими концернами и предприятиями [1] ветеринарные фармакологические препараты, относящиеся к различным терапевтическим классам:

- противомикробные;
- противовоспалительные;
- антибактериальные;
- специальные витаминные препараты;
- вакцины;
- цитокины и цитаминны.

Разработаны различные пути введения лекарственных средств [91]:

- системный;
- внутривенный;
- внутриаортальный;
- внутрицистернальный;
- чрезкожный (нанесение на сосок или кожу вымени).

В тоже время, несмотря на обилие фармакологических препаратов для лечения и профилактики синдрома «мастит-эндометрит» значительного прогресса в терапии данного заболевания не достигнуто, поскольку значительная часть, животных после отела продолжает страдать, от этого заболевания [2,92].

В различных регионах Российской Федерации чаще всего для этиотропного лечения синдрома «мастит – эндометрит» применяют препараты на основе антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, неомицин, эритромицин и многих других классов и рядов), эффективность которых недостаточно высока, а во многих случаях сомнительна [180].

В последнее время на аграрном рынке фармакологических средств, стали появляться лекарственные препараты на основе антибиотиков нового пятого поколения (цефалоспорины) [200].

При этом как утверждают фармацевтические предприятия [220] цефалоспорины являются классом полусинтетических антимикробных препаратов, используемых для лечения молочного скота при заболевании бактериальной этиологии. Представителем третьего поколения цефалоспоринов является цефтиофур, специально синтезированный для крупного рогатого скота [181].

Производители [221] указывают, что цефтиофур обладает повышенной активностью в отношении грам-отрицательных бактерий, сохраняя при этом высокую активность против грам-положительных бактерий, при этом они отмечают его повышенную гидролитическую стабильность в отношении β -лактамаз. Рассматривая фармакологическую группу, авторы отмечают, что оксиминная группа в боковых цепях увеличила устойчивость β -лактамного кольца в отношении β -лактамаз [220].

Препарат цефтиофур как натриевая соль был введен в ветеринарную практику в 1988 г. компанией Upjohn Company в виде препарата Naxcel® в форме стерильного порошка, который использовался для приготовления раствора для внутримышечных инъекций, при лечении респираторных заболеваний у крупного рогатого скота. Одновременно стал использоваться и цефтиофур гидрохлорид в виде масляной суспензии, известный как Excenel® RTU [221].

В последнее время появились суспензии для интрацестерального введения (Spectramast DC), применяемые при лечении и профилактике эндометритов. Отличительная особенность препаратов на основе цефтиофура – возможность применения их лактирующим животным без ограничения использования молока вследствие отсутствия в молоке ингибирующих веществ и антибиотиков [220].

Однако при применении антибиотиков пенициллинового ряда не следует забывать об ограничении на использование молока, которое составляет 5 – 7 дней, а при применении антибиотиков тетрациклинового ряда до 17 - 21 дня.

Цель и задачи. Цель работы – выявление индикаторов синдрома «мастит-эндометрит» в дифференциальной диагностике этого заболевания в начале лактации, изучение терапевтической эффективности применения препарата «Цефтонит®» (на основе цефтиофура), в сравнении с препаратом «Cobactan 2,5

%[®]» (на основе цефкинома сульфата) в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]», а также выяснение срока ограничения на использование молока вследствие присутствия антибиотиков.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи:

- выявление индикаторов в дифференциальной диагностике мастита и эндометрита в ранний послеродовой период и разработка алгоритма верификации диагноза синдрома «мастит-эндометрит»;
- определение состояния клинических, морфологических, биохимических, иммунологических и гормональных параметров организма и изменения статуса животных в начале лактации при синдроме «мастит-эндометрит»;
- изучение видового состава микрофлоры содержимого матки и секрета вымени у коров в ранний послеродовой период при синдроме «мастит-эндометрит»;
- установление клинической и терапевтической эффективности парентерального применения препарата «Цефтонит[®]» в сочетании с внутриматочным и чрезкожным на вымя применением препарата «Монклавит-1[®]» при синдроме «мастит-эндометрит» у коров в начале лактации и выяснение срока ограничения на использование молока вследствие присутствия антибиотиков.

Научная новизна. Впервые:

– выявлены информативные индикаторы по результатам клинических (45,9 %), лабораторных секрета вымени и содержимого матки (54,6 %) и эхографических (57,4 %) исследований животных, больных синдромом «мастит-эндометрит», а также разработан алгоритм верификации диагноза у коров в начале лактации;

– показано, что развитие синдрома «мастит-эндометрит» в 46,6 % случаев сопровождается иммунологическим стрессом в начале лактации, в 54,2 % нарушением автономной регуляции сердца с повышенной вариабельностью сердечного ритма, изменением в 76,9 % случаев течения инволюционных процессов, в матке приводящих к развитию эндометрита и в 75,2 % воспалительного процесса в тканях вымени;

– выделены и определены в секрете вымени больных коров ассоциации микроорганизмов и грибов (*E. Coli*, *Staph. aureus*, *Citrobacter*, *Enterococcus faecium*, *Staph. saprophyticus*, *Staph. epidermidis*, *Candida*), в маточном содержимом (*E. coli*, *Staph. aureus*, *C. albicans*, *P. mirabilis*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *K. cryocrescens*, *Candida*), выделенные культуры обладали гемолитическими свойствами (43 - 54%) и положительной реакцией плазмокоагуляции (33 - 45%), действовали летально на лабораторных животных (31-54%);

– доказано, что парентеральное применение препарата «Цефтонит[®]» в сочетании с внутриматочным и чрезкожным на вымя применением препарата «Монклавит-1[®]» при синдроме «мастит-эндометрит» терапевтически эффективно у 80,0 % коров, что сопровождается восстановлением гомеостаза, устранением гиперсимпатикотонии со снижением частоты variability сердечного ритма;

– обоснованы критерии терапевтической оценки и экономической эффективности препарата «Цефтонит[®]» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» при синдроме «мастит-эндометрит», что сопровождается повышением качества молока и молочной продуктивности.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны пути оптимизации верификации диагноза синдрома «мастит-эндометрит» у коров в ранний послеродовой период, а также выбора рационального метода лечения препаратом «Цефтонит[®]» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» с нормализацией мамогенеза, гомеостаза, нормализацией качества молока и восстановления репродуктивного здоровья. Синдром «мастит-эндометрит» характеризуется наличием в маточном содержимом энтеробактерий (62,5%), стафилококков (25%) и шигелл (12,5%). Ассоциации микроорганизмов изолированы у 75% и представлены в различных сочетаниях: *E. coli*, *Staph. aureus*, *C. albicans*, *P. mirabilis*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *K. cryocrescens* и др. В секрете вымени патогенная микрофлора (*E. Coli*, *Staph. aureus*) выделена в 33,1 % случаев, условнопатогенная (*Citrobacter*, *Enterococcus faecium*) – в 21,6 % случаев, сапрофитная (*Staph. Saprophyticus*, *Staph. Epidermidis*) в 17,8 % случаев и в 7,5 % случаев выделены грибы *Candida*. Дана оценка терапевтической эффективности

парентерального применения препарата «Цефтонит[®]» в сочетании с внутриматочным и чрезкожным на вымя применением препарата «Монклавит-1[®]» и переносимости его животными без ограничения реализации молока после лечения.

В ходе исследований получены данные, которые могут быть использованы:

– практикующими ветеринарными специалистами при установлении дифференциального диагноза на синдром «мастит-эндометрит» в послеродовом периоде и лечении препаратом «Цефтонит[®]» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]»;

– в учебном процессе на факультетах ветеринарных учебных заведений, на курсах повышения квалификации практикующих ветеринарных врачей, а также при написании учебников, учебных пособий и монографий;

– в научной и исследовательской работе организаций биологического, ветеринарного и медицинского профиля.

Положения, выносимые на защиту:

– пути оптимизации дифференцированной диагностики синдрома «мастит-эндометрит» в начале лактации, а также выбора метода лечения препаратом «Цефтонит[®]» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» без ограничения реализации молока на пищевые цели;

– развитие синдрома «мастит-эндометрит» в 46,6 % случаев сопровождается иммунологическим стрессом в начале лактации, в 54,2 % нарушением автономной регуляции сердца с повышенной вариабельностью сердечного ритма, изменением в 76,9 % случаев течения инволюционных процессов, в матке приводящих к развитию эндометрита и в 75,2 % воспалительного процесса в тканях вымени;

– наличие в маточном содержимом (*E. coli*, *Staph. aureus*, *C. albicans*, *P. mirabilis*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *K. cryocrescens*, *Candida*), в секрете вымени больных коров ассоциации микроорганизмов и грибов (*E. Coli*, *Staph. aureus*, *Citrobacter*, *Enterococcus faecium*, *Staph. saprophyticus*, *Staph. epidermidis*, *Candida*);

– парентеральное применение препарата «Цефтонит[®]» в сочетании с внутриматочным и чрезкожным на вымя применением препарата «Монклавит-

1[®]» в начале лактации у коров, при синдроме «мастит-эндометрит», эффективно, что сопровождается достоверным восстановлением гомеостаза, нормализацией качества молока и воспроизводительной способности в послеродовом периоде.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения, заключение и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы; клинические, диагностические и экспериментальные исследования проведены на сертифицированном современном оборудовании. Достоверность полученных результатов подтверждена статистической обработкой данных.

Результаты диссертации доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных научно-практических конференциях профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» (Саратов, 2011–2015), на VII, VIII, IX Международном симпозиуме «Состояние и перспективы развития практикующей ветеринарной медицины» (Москва, 2011, 2012, 2013); Международной научно-производственной и учебно-методической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2012); Всероссийской научно-практической конференции Северо-Западного региона РФ (Санкт-Петербург, 2012); XII, XIII Поволжской научно-практической конференции (Саратов, 2012, 2013, 2015).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 работ, общим объемом 3,85 печ. л. (3,0 печ. л. принадлежат лично соискателю), 3 из них опубликованы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертационное исследование изложено на 142 страницах машинописного текста компьютерного набора; состоит из введения, 3 глав, заключения, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 27 таблиц, 35 рисунков. Список литературы включает в себя 224 источника, из них 171 на русском и 53 на иностранном языке.

ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБРАННОГО НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

1.1. Этиология и патогенез мастита и эндометрита у коров в начале лактации

Структура, частота и механизм возникновения синдрома «мастит-эндометрит» у коров в послеродовой период. Заболевания вымени и матки у коров в начале лактации – одна из наиболее глобальных проблем молочного скотоводства [2,17,61,74,106, 136,148,160,202].

Экономический ущерб от заболеваний молочной железы и половых органов у лактирующих коров после родов превосходит потери от незаразных и заразных болезней вместе взятых [1,8,28,66,139,182], что обуславливается рядом факторов:

- большим охватом поголовья (от 20,0 до 50,0 %)
- снижением молочной продуктивности, как в период болезни, так и после лечения (в целом по стаду оно составляет 10,0–12,0 % годового удоя)
- преждевременной вынужденной выбраковкой части коров из-за необратимых изменений в молочной железе и половых органов;
- снижением племенной ценности и генетического потенциала стада, поскольку заболеваниям молочной железы и половых органов наиболее подвержены высокопродуктивные животные;
- примесью маститного молока к нормальному, что снижает его потенциальную ценность и технологические качества, создает угрозу здоровью людей, особенно детей (молозиво и молоко от маститных и эндометритных коров служит одной из причин заболеваемости и гибели новорожденных телят от диспепсии);
- осуществлением комплекса лечебно-профилактических мероприятий при мастите и эндометрите связано со значительными финансовыми и трудовыми затратами.

Как показывают расчеты, суммарный ущерб от заболеваний матки и вымени у коров эквивалентен стоимости 12,0–15,0 % произведенной продукции [18,21,149, 163,169]. Поэтому во многих странах мира разработаны национальные

программы борьбы с патологией матки и молочной железы у коров, при этом их осуществление субсидируют правительства этих стран [38,52,61,92,198].

К настоящему времени имеются сведения [78,139,146,208] об отрицательных последствиях массового бесконтрольного применения антибиотиков и химиотерапевтических препаратов в системе противомаститных и противоэндометритных мероприятий обеспечивающих охрану репродуктивного здоровья маточного стада.

Так, при их внутрицистернальном введении возникает опасность нарушения целостности защитного кератинового слоя, возникновения микротравм слизистой оболочки соскового канала, внесения извне микроорганизмов, а введение лекарственных средств, в цервикальный канал матки способствует проникновению в полость матки условно – патогенной микрофлоры и микроскопических грибов, где имеются идеальные условия для их размножения [13,47,54,199].

Активно действующие вещества и компоненты (антибиотики, сульфаниламиды, нитрофуруновые соединения), входящие в состав фармакологических препаратов применяемых для лечения животных вскоре после родов, обладают иммунодепрессивным действием. Поэтому они являются одной из причин иммунодефицитных состояний у животных после родов, особенно при низком иммунном ответе, который возникает у животных после родов и связанный с началом функционирования молочной железы и инволюционными процессами в половых органах [125,137,211].

Применяемые фармакологические препараты животным, в начале лактации и течения инволюционных процессов в матке в состав которых входят в качестве активнордействующих веществ антибиотики от 26,0 до 40,0 % выделяются с молоком. Кроме того антибиотики обнаруживаются в молоке на протяжении всего курса лечения и в последующие 5 – 7 дней. Наличие ингибирующих веществ в молоке является серьезной проблемой в молочной промышленности [40,138,190], поэтому хозяйства производители молока несут существенные финансовые потери от присутствия антибиотиков в молоке.

Роспотребнадзор РФ [56,64,191] установил ограничения на использование молока, в котором присутствуют антибиотики, поскольку употребление человеком в пищу такого молока или молочно - кислых продуктов содержащих антибиотики, вызывает реакцию аллергического и анафилактического характера, дисбактериоз в кишечнике, особенно это очень важно для детей детских садов и школ.

Длительное пребывание антибиотиков и химиотерапевтических препаратов в организме лактирующего животного может привести к повреждению паренхимы молочной железы и развитию на этой почве гипо - и агалактии [69, 111], вызывает подавление активности яичников и создает угрозу имплантации эмбриона [28,122].

По данным ряда отечественных исследователей [71, 112], организация полноценного кормления, содержания, доения и соблюдение гигиенических требований – гарантия производства молока высокого санитарного качества и защита репродуктивного [58,76,147] здоровья маточного стада.

Для получения молока высокого санитарного качества, необходимо создание условий, обеспечивающих умеренную эксплуатацию животных в начале лактации в рамках физиологического процесса маммогенеза [4,7,55,163], лактогенеза [10,19,45] и инволюции матки [87,95]. Эффективность использования машинного доения, доильных аппаратов зависит, от их физиологичности, насколько они подходят для животных осуществляющих лактацию [73,91,100].

С другой стороны должна вестись целенаправленная селекция на пригодность животных к машинному доению [23,122,142,212].

Так, до сих пор во многих хозяйствах имеются животные, которые имеют дефекты в строении вымени и сосках, в результате плохо выдаиваются аппаратом [53,67,75,86,108,170]. Поэтому необходимо проводить отбор и селекцию на разведение коров, по морфологическим и функциональным свойствам пригодных к машинному доению [97,99,117,126,127,167].

Чтобы ускорить формирование молочного стада по комплексным признакам, необходимо проводить своевременную выбраковку первотелок, не удовлетворяющих требованиям машинного доения [71,156,217].

Инфекция вымени и половых органов у коров после родов и вначале лактации это, прежде всего, бактериальная условно – патогенная микрофлора, поскольку в этих органах в данный период созданы благоприятные условия для ее размножения. Однако воспалительный процесс в этих органах могут вызвать микоплазмы, грибы, вирусы и другие патогенные колиформенные микроорганизмы. Однако по мнению ряда исследователей данной проблемы [5,27,101,214] большинство маститов, вагинитов, цервицитов и эндометритов вызвано бактериальной инфекцией.

Инфекционный мастит и эндометрит распространяется от коровы к корове в процессе их эксплуатации, кормления, содержания, ухода и доения. Среда обитания бактерий и грибов, которые вызывают воспаление в данных органах, находится на кожном покрове животных и в воздухе помещений, где они содержатся [9,81,101,218].

Основные организмы, вызывающие инфекционный мастит и эндометрит, – *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma (bovis)* [14,36,129, 219].

Streptococcus agalactiae (*Strep. agalactiae*) – грамположительные бактерии, населяющие емкостную систему сосков, вымени (мелкие, средние, крупные каналы, надсосковую цистерну и цистерну молочной железы), а также слизистые оболочки влагалища, шейки матки и рогов матки, в результате их жизнедеятельности они вызывают воспаление слизистых оболочек этих органов [43, 63, 193].

Staphylococcus aureus (*Staph. aureus*) являются основной причиной возникновения маститов и эндометритов. Эти бактерии производят различного рода ферменты и токсины, они высоко агрессивны, поскольку производят гиалуронидазу, которая позволяет им вторгаться в ткани, обладают способностью сопротивляться фагоцитозу, так как производят тиахуроновую кислоту. Данная патогенная бактерия

факультативно - внутриклеточный паразит, поскольку обитает внутри фагоцита, поэтому они среднеустойчивы в окружающей среде. В настоящее время большинство штаммов *Staph. aureus* выработали иммунитет и устойчивость к антибиотикам вследствие генетических мутаций [6, 29, 33, 34, 80, 194].

В последние годы при лабораторных исследованиях [12,48, 158,292] из секрета вымени больных маститом коров и из содержимого матки больных коров эндометритом выделяют микоплазмы, которые являются полиморфными организмами, поскольку не имеют клеточной стенки. Они вызывают энзоотический мастит и эндометрит (заболевает много коров в одно и то же время, быстро распространяется), против которого нет эффективного лечения, при этом инфицированные коровы должны быть изолированы или выбракованы.

Синдром «мастит-эндометрит» по мнению ветеринарных экономистов считается «дорогостоящей болезнью» в молочном скотоводстве. Потери американских фермеров [196] и кооперативной молочной промышленности от мастита составляют как минимум \$ 2 млрд/год. Распространенность эндометрита по данным [17,135] среди молочного скота достигает 25 %, а некоторых молочных хозяйствах превышает 50,0 %. При маститах и эндометритах снижается производство молока, которое приближается в отдельные годы до 70,0 % от общих потерь. При синдроме «мастит-эндометрит» у 10,0 – 26,0 % коров прекращается лактация в одной или во всех четвертях вымени и животное вследствие хронического эндометрита остается бесплодным, которое из-за агалактии и бесплодия не имеет смысла содержать [2,8,157,229].

Как отмечено нами выше после использования антибиотиков при лечении маститов и эндометритов молоко не пригодно к употреблению в пищу человеку и в корм новорожденным. При этом бракованное молоко при синдроме «мастит-эндометрит» у коров составляют около 85,0 % от всех потерь при его производстве [4,20,153]. Специалисты работающие в молочной промышленности единодушны [24,35,60] в мнении, что при синдроме «мастит-эндометрит» качество молока снижается в результате увеличения количества лейкоцитов, уменьшения жира и белка.

По данным ряда исследователей [8,39,52], иногда трудно ввести программы контроля заболеваемости маститом и эндометритом, так как 70,0 % потерь невидимы производителю (неосуществленный потенциал производства). Действительно ли возникновение синдрома «мастит-эндометрит» зависит от взаимодействия хозяина, инфекционного агента и факторов окружающей среды? По данным некоторых авторов [25,30,46], это выглядит следующим образом:

– факторы хозяина включают в себя присутствие/отсутствие естественного сопротивления маститу и/или эндометриту, состояние иммунных механизмов защиты, учитывают стадию лактации, количество дней после родов, наличие стресса;

– факторы инфекционного агента включают в себя количество микроорганизмов, их патогенность, которые проникают в орган, адгезируются на ткани, затем воспроизводятся, а также другие факторы вирулентности и состояния иммунного статуса хозяина;

– факторы окружающей среды включают в себя организацию и управление процессом доения, методы гигиены используемые при доении животного вскоре после родов, устройство и функционирование доильных аппаратов, технология содержания, технология кормления и погодные и экологические условия.

По данным некоторых специалистов [59,75,79], маститы скрыто чаще всего протекают в период активной инволюции после запуска коров, а эндометриты в большинстве случаев в течение ранней лактации.

Инфекция, вызывающая мастит, предрасполагает молочную железу к маститу, а матку к эндометриту в первые две недели после запуска [46], так как она продолжает секретировать молоко с максимальным накоплением его в вымени (продолжается секреция альвеолярных желез от 2 до 3 дней после того, как доение молока остановлено). Давление в железе может заставлять канал соска и его сфинктер расширяться, позволяя бактериям проникать в железу, откуда они регулярно не удаляются процессом доения [107].

Фагоциты вовлечены в процесс удаления продуктов клеточной секреции (жир, казеин) малоэффективны при удалении бактерий из вымени. Увеличение

количества иммуноглобулинов и лактоферрина (уменьшенное цитрат: лактоферриновое отношение) в железе улучшает защиту, но не может решить проблемы, отмеченные выше [113].

Обработка всех четвертей вымени у сухостойных коров антибиотиками во время запуска уменьшает количество стрептококковых и стафилококковых (но не колиформных) маститов во время активной инволюции. При этом сокращение периода активной инволюции введением колхицина (прерывает механизмы секреции молока) уменьшает вероятность мастита [102,114].

По данным ряда специалистов [11,47], некоторые механизмы защиты от инфекционного начала ставятся под угрозу в течение периода до и после родов, что совпадает с формированием молозива и предрасполагает молочную железу к маститу, а половые органы к эндометриту. Увеличение объема жидкости в органах вымени и матки приводит к расширению канала соска, иногда к утечке молозива, а канал шейки матки открывается для выведения слизистой пробки. Повышается содержание цитрата и снижается количество лактоферрина в секрете вымени, а в слизистой канала шейки матки бактерицидных веществ. В это время фагоцитарные клетки не эффективны при нейтрализации бактерий [109], а недостаточная концентрация иммуноглобулинов в молочной железе и половых органах не эффективна в предотвращении нового мастита и/или эндометрита. [115].

Кроме того, концентрация антибиотика при антибиотикотерапии сухостойных коров при фармакопрофилактики слишком низка, чтобы предотвратить инфекцию, а дезинфекция соска в этот период не эффективна [46,120].

Вскоре после родов в ранний период лактации коровы подвергаются метаболическому стрессу [17,75,140], который снижает иммунитет животных и является предшественником возникновения субклинических инфекционных и инвазионных болезней.

Считается бесспорным положение о том, что уровень питания и обмена веществ во многом влияют на состояние материнского организма родильницы.

Недостаточной изученностью бесплодия коров и причин, ее вызывающих, следует, по-видимому, объяснить то обстоятельство, что этому вопросу все еще не уделяется необходимого внимания, как в научном плане, так и особенно в практическом отношении. Материалы опубликованных данных некоторых специалистов [122], маститы и/или эндометриты как правило, возникают среди молочных коров, для которых в рационе характерно большое количество концентрированных кормов в ранний период лактации.

По данным многочисленных исследований [4,10,70], дефицит витаминов, макро -, микроэлементов определенной геобиохимической провинции влияет на частоту возникновения синдрома «мастит-эндометрит», усугубляя тяжесть процесса течения заболевания. В последние годы ряд специалистов [82] уделяют особую роль селену и витамину Е, которые обладают антиоксидантными свойствами при перекисном окислении липидов и защищают органы репродукции от повреждения свободными радикалами (ущерба) oxidative и увеличивает функцию фагоцитов.

Анализ причинно-следственных факторов при послеродовой патологии свидетельствует о существенном гемодинамическом и метаболическом нарушении в системе мать-плацента-плод, т.е. задолго до родов, что свидетельствует о несоответствии условий содержания, рациона кормления и молочной продуктивности. Вследствие этого послеродовая патология обуславливается нарушением белкового, жирового, углеводного и минерального обменов [79,82,83,84,116,117,124,125,].

Сложные взаимоотношения организмов матери и плода во время беременности и последствия воздействия беременности на организм матери вскоре после родов, по общему признанию [1,2,48,49,130,132] подчинены закономерностям трансплантационного иммунитета, так как мать и плод всегда несовместимы по тканевым антигенам. Следствием этого являются значительные изменения, происходящие в половых органах, молочной железе, крови, обмене веществ и реактивности организма во время и после родов [94,95,96,97,111,117].

Отсюда возникают трудности в систематике, донозологической диагностике и средствах терапии [116,153,215,216,226].

По данным ряда авторов [107], развитие лейкоцитоза после родов обеспечивает перераспределительным механизмом, который объясняет защитно-приспособительной реакцией организма на влияние многочисленных раздражений, идущих от чувствительного рецепторного аппарата лимбических структур гипокампа.

Все это и служит нам основанием для изучения данной проблемы с целью разработки превентивной терапии послеродовой патологии у крупного рогатого окота.

Механизм возникновения воспаления молочной железы и матки у лактирующих животных в послеродовой период. Рассматривая инфекционную природу мастита и эндометрита можно прийти к выводу, что бактерии и грибы попадают в молочную железу галактогенно, гематогенно и лимфогенно, а в матку чрезцервикально, гематогенно и лимфогенно. Проникшие в молочную железу и матку бактерии и грибы размножаются в количестве, достаточном, чтобы вызвать серозное или катаральное воспаление [2,126,164]. В результате возникает вазодилатация, которая вызывает приток крови к молочной железе и матке, происходит увеличение сосудистой проницаемости альвеолярного аппарата вымени и слизистой оболочки матки, что сопровождается возникновением иммунного дефицита автономной системы данных органов. Данные явления сопровождаются активацией воспалительных медиаторов, таких как простагландины, лейкотриены, протеазы и токсические метаболиты кислорода, которые увеличивают капиллярную порозность железистой ткани в молочной железе и слизистой оболочки матки [2, 28]. Отек происходит из-за инфильтрации жидкости в железистую ткань в строму слизистой оболочки матки находящейся в состоянии инволюции. Фагоциты оставляют кровеносные сосуды и выходят за их пределы (диапедез). Первоначально полиморфноядерные нейтрофилы входят в железистую ткань молочной железы и слизистую матки, в последующем

накапливаются и уже преобладают макрофаги, происходит фагоцитоз и разрушение бактерий [15,188].

По мнению некоторых специалистов инфекционистов [16,178], регенерация железистой ткани вымени и слизистой оболочки матки происходит после разрушения бактерий. По данным ряда исследователей [18,31,177] факторами влияющими на способность молочной железы и матки сопротивляться инфекции, являются полиморфноядерные нейтрофилы, однако в силу инволюционного процесса в матке и активации секреторного процесса в вымени после родов некоторые лейкоциты слишком быстро стареют, чтобы быть максимально эффективными, особенно те, которые вступили в воспалительную реакцию первыми. В то же время слишком большой вброс нейтрофилов в молочную железу и матку, является мало эффективным поскольку многие из них слишком незрелые, вследствие чего не могут быть максимально полезны.

Полиморфноядерные нейтрофилы вступают в контакт с бактериями, но не могут их убивать, в результате защищают бактерии таким образом от дальнейшего разрушения и обеспечивая источник хронической инфекции [33, 59, 187].

Компоненты липидов молока в молочной железе и фракции летучих жирных кислот в матке блокируют иммуноглобулиновые рецепторы, так называемые Fc-рецепторы на лейкоцитах. При этом блокировка Fc-рецепторов приводит к дополнительному вбросу в железистую ткань вымени и слизистую оболочку матки гидролитических ферментов, которые осложняют воспаление [49, 85].

По данным некоторых специалистов [16,69,77], в этом процессе участвует кислородзависимая микрообидная система, которая является частью фагоцитоза, поэтому фагоциты во время фагоцитоза используют большое количество кислорода и энергии. В молоке и в крови вскоре после родов концентрация глюкозы понижена по сравнению с другими периодами лактации, фагоциты не способны использовать лактозу [111,138].

По данным ряда авторов опубликовавшим свои исследования в открытой

научной печати [124,131,140], молоко коровы имеет по существу низкую лизоцимную активность (лизоцим – антимикробный гидролитический фермент, найденный в высоких концентрациях в молоке других видов животных).

Мастит и эндометрит в начальный период послеродового периода вызывают многие патогены. При том, что у лактирующих коров в начале лактации отсутствуют специфические антитела против патогенов [90,128,171]. Данное обстоятельство создает особые условия для бактерий, так например *Staphylococcus aureus*, способен в этот период сопротивляться внутриклеточному перевариванию. Это позволяет им размножаться в молочной железе и матке, при этом повышая свои вирулентные и патогенные свойства, что защищает их от механизмов иммунитета и реинфицирования лактирующего вымени и матки.

Кроме того, проведенные в последнее время исследования ряда специалистов [65,106] показали, что сниженную способность полиморфноядерных нейтрофилов к фагоцитозу и ликвидации бактерий имеют коровы в послеродовой период, а также при дефиците витамина Е и селена.

Иммунологические и защитные процессы, происходящие в лактирующей молочной железе и инволюционной матке, играют двойную роль – защита новорожденного, молочной железы и репродуктивной способности. Приведем некоторые литературные данные [154]:

- избирательная проницаемость IgG1 во время формирования молозива и в течение ранней инволюции половых органов;
- избирательная проницаемость для секреторных иммуноглобулинов IgA и IgM в течение формирования молозива, лактации и инволюционных процессов в матке;
- вовлечение клеточных и гуморальных факторов в защиту молочной железы и половых органов вскоре после родов в ответ на инфекцию.

По данным ряда морфологических исследований [16, 73], сосок и канал соска – первая линия защиты молочной железы. Длина и диаметр канала соска могут влиять на восприимчивость к проникновению бактерий. Кератин, выстилающий канал соска, содержит факторы, которые обладают бактериостатическим эффектом.

Исследования, проведенные некоторыми специалистами [74, 173], показали, что предрасполагающим фактором возникновения мастита является форма соска, его сфинктера и концевой части. Остроконечные или округленные концы соска отличаются лучшей сопротивляемостью маститу, чем плоские или вдавленные. Конусовидные соски более стойкие, чем цилиндрические.

Канал соска простирается от его отверстия до перехода в цистерну, при этом выстлан слоями сквамозного эпителия [16, 95, 174]. Канал соска имеет несколько механизмов защиты: физическая преграда для попадания бактерий в молочную железу и кератиновая заглушка для предотвращения их входа. Формирование кератиновой заглушки в течение раннего сухостойного периода – важный механизм защиты, способствующий высокому сопротивлению болезни, наблюдаемому в молочной железе до родов и после них.

Сфинктер расположен в стенке соска, в 2 мм от канала соска, состоит из сжимающегося гладкого мускула, не имеет антибактериальной активности, но, открывая и закрывая канал соска, является физической преградой для бактерий. Некоторые коровы имеют слабый сфинктер (низкий тонус) и могут быть более восприимчивы к маститу [17, 53].

Кератин является «петлевидным» веществом, сформированным из отмерших эпителиальных клеток, жирных кислот и катионоактивных белков [159]. Он функционирует как физическая преграда для бактерий и адсорбирует те, которые могут входить в канал соска. Кератин с адсорбированными бактериями выдаивается вместе с молоком в период лактации. Кератин содержит жирные кислоты с бактерицидным и бактериостатическим эффектом, а также белки, которые связывают с лизисом грамположительные бактерии. Однако некоторые бактерии могут сохраняться и расти в кератине. Толстый слой кератина обеспечивает большее сопротивление маститу. У кератина кислотный состав жиров наследственный [52, 135].

По данным [62, 155], лауриновая, миристиновая и пальмитиновая кислоты «связаны с сопротивлением маститу», в то время как стеариновая, олеиновая и линоленовая не обладают защитными свойствами.

Морфологические исследования ряда специалистов [4,58,74] показали, что проток канала соска, спавшийся и закрыт между доениями. Перистальтика гладких мускулов, выстилающих канал, способствует выведению бактерий. Канал становится расширенным во время доения (8,6 мм длиной, 1,2 мм в диаметре), после чего, оставаясь в таком же состоянии, не имеет перистальтики от 2 до 4 ч. Временное насыщение тканей конца соска жидкостью (кровь, межклеточная жидкость) происходит после доения. Чтобы оставить конец соска, жидкости требуется время. Через короткий широкий канал молоко доится быстрее, но такая корова более восприимчива к маститу. Длина и диаметр канала соска изменяются с возрастом, который играет важную роль в восприимчивости к маститу [75].

В ходе исследований некоторые авторы [73,80] выявили специфические образования (розетка Фюрстенберга), которые расположены во внутреннем конце канала соска. Они имеют защитную инфильтрацию лейкоцитами, которые, как полагают некоторые специалисты [16,74], оставляют его и входят в цистерну в области розетки Фюрстенберга, содержащей бактерицидные катионоактивные белки.

Эксперименты, проведенные В.С. Авдеенко [3], показали, что внутрисосковое вливание жидкостей ослабляет естественные механизмы защиты канала соска, расширяя его, соскабливая или удаляя кератин (требуется от 2 до 4 недель для исправления), подталкивает микроорганизмы в цистерну соска. Один из эффективных способов решения этой проблемы – частичная вставка канюли в конец соска.

По данным [14,99], бактерии способны избегать естественных механизмов защиты:

- прямым попаданием в цистерну соска, в результате чего увеличивается число бактериальных колоний в канале соска и молочной цистерне;
- проталкиванием через цервикальный канал вскоре после родов в полость матки.

Система молочной железы и матки обладает автономным иммунитетом, поэтому иммунная система обычно подавляет бактерии. Однако в ранний

послеродовый период в молочной железе и матке стоит угроза эффекта иммунных компонентов этих органов [10,134].

Литературные данные [138] показывают:

- клеточный иммунитет – лейкоциты;
- гуморальный иммунитет – растворимые иммунные компоненты, такие как иммуноглобулины и комплемент.

Иммунные клетки включают в себя лейкоциты (белые клетки крови) и их производные в тканях. Все эти ячейки происходят из красного костного мозга. По данным некоторых специалистов [134,137,138] существует несколько типов лейкоцитов:

- гранулоциты – нейтрофилы (полиморфноядерные нейтрофилы, или полиморфноядерные нейтрофилы, имеют сегментированные ядра);
- базофилы и эозинофилы.

Все имеют гранулы, которые содержат гидролитические ферменты и другие антибактериальные и бактериолитические компоненты. Гранулоциты, являющиеся фагоцитами, глотают и уничтожают инородный материал. Во время мастита и эндометрита или активной инволюции половых органов после отела полиморфноядерные нейтрофилы являются клетками, первыми попадающими в ткань. Они рассматриваются как «вторая линия защиты:

- лимфоциты – выделяют два основных типа. В - лимфоциты вовлечены в производство антител (производят гуморальные иммунные компоненты). Т - лимфоциты включены в клеточный иммунитет (Т - киллеры, Т - хелперы). Конкретное назначение В - и Т - лимфоцитов в молочной железе и матке определить достаточно сложно. Однако плазмоциты, производные В - лимфоцитов, находясь в ткани, локально секретируют иммуноглобулины;

- моноциты/макрофаги – относятся к мононуклеарам (несегментированное ядро). Моноцит – форма, найденная в крови, после выхода в ткань становится макрофагом. Макрофаги важны в иницировании как клеточного, так и гуморального иммунного ответа, также в фагоцитозе чужеродных клеток. Полиморфноядерные нейтрофилы преобладают во время ранних стадий

воспаления или инволюции матки после родов и могут составлять более чем 90,0 % всех соматических клеток. Макрофаги и лимфоциты входят в ткань позже и преобладают после нескольких дней. Макрофаги предоставляют антиген лимфоцитам и начинают вводить гуморальный и клеточный специфический иммунный ответ.

По данным В.И. Слободяник [134], специфический иммунитет требует контакта с антигеном, повторной идентификации этого антигена и ответа со стороны лимфоцитов. Специфический иммунитет включает в себя гуморальный и клеточный компоненты.

Исследованиями ряда иммунологов [58,66] установлено, что неспецифический иммунитет осуществляется гранулоцитами и макрофагами и не требует предшествующего контакта с антигеном. Полиморфноядерные нейтрофилы и макрофаги пытаются заглатывать любые чужеродные частицы, независимо встречались они с ними ранее или нет. Неспецифический иммунитет особенно важен на раннем этапе бактериального проникновения в молочную железу и матку.

Проведенные исследования ряда специалистов [85,162,172] показали, что антиген – инородное вещество, которое стимулирует специфический иммунный ответ, в основном белок или полисахарид. Антитело – специфический белок, способный к объединению с определенным антигеном. Антитела синтезируются в плазмочитах. Антитела – класс белков, называемых иммуноглобулины (Ig). Известны следующие классы иммуноглобулинов (антител): IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.

Данные, приведенные В.И. Слободяником [134,138], показали, что антитела участвуют в формировании комплекса антиген-антитело в молочной железе и матке, который:

- усиливает фагоцитоз (опсонизацию и распознавание);
- участвует в нейтрализации антигенов (токсинов и вирусов);
- активирует компоненты системы комплемента.

Комплемент – часть гуморальной системы иммунитета [90]. Он представлен рядом белков крови, которые взаимодействуют как каскад ферментов и

функционируют как компонент острого воспалительного ответа. Есть 11 компонентов комплемента. Они могут функционировать совместно с иммуноглобулинами и лейкоцитами или независимо от них. Главный результат активации комплемента – лизис целевой клетки.

Фагоцитоз, по данным ряда микробиологов [13,58], – сложный процесс, когда фагоциты (нейтрофилы, макрофаги) выходят в ткань, распознают чужеродный материал, заглатывают его и уничтожают/переваривают.

Хемотаксис, по данным исследований Попова Л.К. [115], – направленное клеточное движение по градиенту концентрации хемоаттрактанта. Хемоаттрактант связывается с рецепторами на мембране активной клетки, стимулирует изменения в цитоскелете и направляет движение по градиенту концентрации хемоаттрактанта в молочную железу. Лейкоциты мигрируют к клетке с самой высокой концентрацией хемоаттрактанта. Многочисленные стимуляторы хемотаксиса были идентифицированы исследованиями [69], которые были определены как лимфокины, C_{5a} , токсины и пептиды бактерий.

Полиморфноядерные нейтрофилы по данным Лебедевой М.Г. [85] выходят из капилляров, протискиваются между эпителиальными клетками, чтобы выйти из кровяного русла. Вход полиморфноядерных нейтрофилов в ткань облегчен порозностью капилляров. Хемотаксис ответственен, прежде всего, за контакт фагоцита с бактериями в очаге воспаления. Это необходимо для начала стадии распознавания. По данным Л.К. Попова [119], фагоциты заглатывают большинство незнакомых антигенов, процесс может быть облегчен, если фагоцит определенно признает частицу как инородную.

Опсонизация – иммуноглобулины (F_{ab} – конец молекулы Ig) и/или комплемент (особенно C_{3b}) связывается с антигеном или инородной частицей. Другой конец молекулы Ig (F_c часть) после этого может связываться с определенными F_c - рецепторами на поверхности фагоцитов, заканчивая процесс распознавания, что было впервые опубликовано В.И. Слободяник [138]. Поэтому молекула антитела действует как мостик между антигеном и фагоцитом. IgG_1 –

наиболее распространенное антитело в молоке, но он не эффективен как опсонин для полиморфноядерных нейтрофилов, а IgG₂ – эффективный опсонизирующий агент.

Staphylococcus aureus «сопротивляется» распознаванию. Белок на его поверхности связывает F_c – часть IgG, предотвращая опсонизацию, и нивелирует бактерию с антителами хозяина, после чего бактерия не распознается как чужеродный компонент. Комплемент также может связываться с определенными рецепторами на поверхности фагоцита.

По данным В.И. Слободяник [137], IgA продуцируется, прежде всего, плазмочитами. Секреторный IgA составлен из двух молекул IgA, что позволяет ему склеивать бактерии, или непосредственно связывать и нейтрализовать токсины без взаимодействия с полиморфноядерными нейтрофилами. Псевдоподии сформированы из складок поверхностной мембраны фагоцитов, обеспечивают заглатывание чужеродного материала. Они, соединяясь вместе, образуют внутриклеточную вакуоль, содержащую инородное тело. Эта вакуоль называется фагосомой. Во время формирования фагосомы или сразу после ее образования цитоплазматические лизосомы сливаются с ней и выпускают свое содержимое в фагосомную вакуоль, которая после этого называется фаголизосомой. Внутриклеточное убийство бактерий происходит в фаголизосоме, что впервые было опубликовано [187].

Процесс слияния фагосомы с лизосомой, сопровождающийся выпуском компонентов называется дегрануляцией. Фагоциты, как предполагает В.И. Слободяник [134], дегранулируют во время всего фагоцитоза. Если фагосома полностью не сформировалась до того, как лизосомы начинают соединяться с ней, что часто имеет место по описанию [139], то гидролитическое содержимое лизосом, выпущенное в фагосому, может также просачиваться из клетки.

По данным представленным в работе [77] есть две основные системы для убийства и переваривания фагоцитированного инородного материала: кислородзависимая и кислороднезависимая. По данным [90,138], параллельно с

заглатыванием происходит главный взрыв окислительного метаболизма. Увеличиваются потребление кислорода, производство перекиси водорода и суперокисного аниона, а также окисление глюкозы через гексозомонофосфатный путь. Этот процесс заканчивается производством нескольких микробоцидных окислительных агентов в фаголизосомах, включая суперокисный анион, гидроксильный радикал, элементарный кислород и водородный пероксид, которые окисляют липиды в бактериальных мембранах, вызывая лизис бактерий, и окисляют белки, нарушая тем самым их функции.

Исследования [2,89] показали, что первичный фермент – миелопероксидаза – вовлекается в катализацию окисления инородных материалов в фагоците, который содержится в лизосомах. Сформированные в фагосоме кислоты убивают непосредственно чувствительные к ним бактерии, а также обеспечивают кислую окружающую среду для лизосомальных гидролаз.

По данным [2,33] лактоферрин (LF) это железосвязывающий белок. Он поддерживает свою железосвязывающую способность даже в кислой среде. LF синтезируется в секреторных эпителиальных клетках, найден в молоке, а также во вторичных гранулах полиморфноядерных нейтрофилов. Он связывает железо, необходимое для роста колиформных бактерий. LF не действует при цитратах, которые связывают железо и делают его доступным для бактерий. Во время мастита и эндометрита концентрация цитратов низка. LF-деятельность активизируется карбонатами, количество которых во время мастита и эндометрита увеличивается.

Во время фагоцитоза вторичные гранулы мигрируют к мембране клетки и выпускают лактоферрин с ее внешней стороны, эти данные приводит [43] в своей работе. Лактоферрин связывает железо, затем снова усваивается клеткой. При этом по материалам исследований [49] происходит увеличение адгезивности полиморфноядерных нейтрофилов, сохраняя их в воспаленном участке. LF играет важную роль в нормальном функционировании лимфоцитов, полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов.

Исследования [138] показали, что гидролитические ферменты, найденные в

гранулах полиморфноядерных нейтрофилов, это лизоцим, глюкозидаза. Катионоактивные белки, включая низкомолекулярные антимикробные белки, гидролизуют 1–4 гликозидную связь в стенке грамположительной клетки, вызывая ее гибель. По данным [85] они отсутствуют в молочной железе коровы, но являются важным антимикробным компонентом в молоке людей и лошадей.

Материалы, полученные в ходе экспериментов [66] показали, что лактопероксидаза синтезируется в секреторных эпителиальных клетках. Она вступает в реакцию с тиоцианатом (продукт синегнойной палочки) и водородным пероксидом (синтезируемым стрептококками). Окислительная реакция разрушает мембрану стрептококков, вызывая их гибель. Лактопероксидаза не эффективна против других бактерий, если не добавлен пероксид водорода.

1.2. Диагностика и дифференциальная диагностика синдрома «мастит-эндометрит» у коров после родов

Мастит и эндометрит приводит к изменениям в составе молока и крови, которые необходимо использовать для дифференциальной диагностики мастита и эндометрита, а также оценки качества и ценности молока [1, 42, 62, 64].

Исследования В.И. Слободяник [138] свидетельствуют, что синтез лактозы при анализе показателей молока уменьшен при мастите и эндометрите. При этом автор отмечает, что протеолиз, активизированный плазмогенными лейкоцитарными и бактериальными протеолитическими ферментами ведет к плохому свертыванию казеина, триглицеридов, окислению жирных кислот и соответствующему привкусу, снижению качества сыра, изменению структуры казеинсодержащих изделий, это происходит в результате того, что мембраны капель молочного жира, восприимчивы к действию ферментов липаз, приводящих к лизису и в конечном счете приводит к образованию пептидов, дающих горький вкус. Данное обстоятельство особенно важно, если товаросельхозпроизводитель стремится получать высококачественное молоко [60].

Содержание Na^+ , Cl^- , K^+ при синдроме «мастит – эндометрит» снижается, в результате электрический потенциал на апикальной мембране нарушается, что приводит к повышенному содержанию в молоке Na^+ . Это основа электрических методов обнаружения маститов и эндометритов, что подтверждается исследованиями [105].

По данным некоторых авторов [60,88] полиморфноядерные нейтрофилы – это соматические клетки молока, которые фиксируются в железистой ткани молочной железы и в слизистой оболочке рогов матки, при этом синдром «мастит – эндометрит» вызывает хемотаксис клеток и разрушение клеточных переходов эпителия, с чем связано образование соматических клеток и, как следствие, воспаление вымени и матки. Это является предпосылкой и основанием для проведения тестирования молока на мастит и эндометрит. Кроме того альбумины, иммуноглобулины и карбонаты попадают в молоко через разрушенные стенки сосудистого эпителия. Увеличенные концентрации этих компонентов является основанием для использования данных маркеров для дифференциальной

диагностики этих заболеваний.

При клиническом мастите вымя становится твердым, гиперимированным, горячим при контакте. Кроме того пальпация его может быть болезненна. Эти признаки являются результатом изменений в сосудистом русле и в кровоснабжении железы при воспалении [20,104].

Для обнаружения соматических клеток разработано несколько методов: Калифорнийский маститный тест (СМТ; диагностика каждой коровы по альвеолярному молоку), Висконсенский маститный тест (WMT; диагностика мастита в сборном молоке), микроскопическое подсчитывание количества соматических клеток и электронное подсчитывание количества соматических клеток [40,62,130,177,212].

СМТ и WMT обнаруживают при формировании геля, когда соматические клетки реагируют с детергентом. Реакция происходит на пластине (СМТ), оценивается субъективно (отрицательно, следы) или в пробирке (WMT), измеряется в миллиметрах. Результаты СМТ и WMT можно использовать как грубую оценку количества соматических клеток в молоке и идентифицировать субклинический мастит [64,100,186].

При помощи подсчета количества соматических клеток можно исследовать сборное молоко как из молочного накопителя (что указывает на маститный и эндометритный статус стада), так и от отдельных коров (обнаруживает определенную корову с вероятным маститом и эндометритом). Количество соматических клеток в молоке меньше 200 тыс. ячеек/мл – показатель отсутствия мастита и эндометрита в стаде [61,95,143,187]. В то же время если соматических клеток в молочном резервуаре больше 750 тыс. ячеек/мл, то это свидетельствует о том, что товаросельхозпроизводитель не может продолжать продавать молоко [24,156].

По данным ряда специалистов [162,214], N-ацетил-D-глюкозаминидаза является не что иное как лизосомальный фермент, концентрация которого увеличивается в молоке при присутствии мастита и эндометрита. Небольшая часть фермента выделяется из лейкоцитов, которые проникают в железистую

ткань молочной железы и слизистую оболочку матки при воспалительных процессах, но основная его часть является продуктом деятельности эпителиальных клеток в ответ на воздействие лейкоцитов.

Так, по данным исследований [13,60] наличие данного фермента в молоке высоко коррелирует с количеством лейкоцитов. Поэтому для разработки теста на N-ацетил-D-глюкозаминидазу используют флюоресцентный субстрат. Результат анализа оценивается по интенсивности флюоресценции, произведенной в этом тесте, который коррелирует с количеством соматических клеток в молоке и степенью воспаления в вымени и рогах матки.

В последние годы микробиологи [203,222] разработали и апробировали тест систему «ELISA» для обнаружения в молоке антител к *Staphylococcus aureus*.

Однако как установили [69,155,212,224] антитела к *Staphylococcus aureus* появляются в молоке намного позже возникновения инфекции и воспаления в молочной железе и матке. Поэтому если возникло новое инфицирование, то синтез антител запаздывает, что, в конечном счете приводит к ложным положительным или отрицательным результатам.

Однако, не смотря на некоторые недостатки этого метода, он может быть использован и полезен в ситуации с хроническим маститом, эндометритом и скрининге всего стада на стафилококковую инфекцию, о чем сообщают в своих публикациях [9,40,189].

По данным исследований микробиологов [51,159,186], исследование проб молока требует специальной бактериологической среды, создания необходимых лабораторных условий, подготовленного персонала и хорошей техники. Техника проведения дифференциальной диагностики достаточно проста и заключается в следующем, в чашку Петри с кровяным агаром помещают по 0,01 мл молока из каждой четверти, используя петлю или пипетку. При этом в чашку Петри с кровяным агаром или агаром МакКонки сеют 0,1 мл молока из каждой четверти. Для того чтобы выделить колиформные бактерии культивирование проводят в термостате при 37 °С в течение 48 часов.

Материалы исследований [34,64,185] опубликованные в открытой печати свидетельствуют о том, что для выделения патогенна или контоминанта, необходима хорошая техника при сборе образцов молока и их культивировании. При этом учитывается результат, если обнаружено пять и более идентичных колоний от 0,01 мл молока, то это, скорее всего патоген. В тоже время если обнаружено менее пяти идентичных колоний от 0,01 молока мл, то это, скорее всего контаминант.

В ветеринарной практике [43,69,75,195] достаточно давно пришли к единому мнению о том, что всегда необходимо проводить испытаниия на чувствительность к антибиотикам, кроме того необходимо определить, к каким антибиотикам бактерии наиболее чувствительны. Для этого разработаны и используются специальные диски с антибиотиками.

1.3. Методологические принципы разработки методов лечения и профилактики синдрома «мастит – эндометрит» у коров в начале лактации

Основной целью лечения животного при синдроме «мастит-эндометрит», по мнению большинства специалистов в области ветеринарной гинекологии [1,3,22,41,68,203], это устранение скрытого патологического процесса в тканях вымени и половых органах коров вскоре после родов. Важным критерием при терапии данной патологии является комплексный подход. Все специалисты в этой области [37,56,83,93,151,204] и занимавшиеся проблемами лечения маститов и эндометритов, едины в том, что в основе лечения лежат следующие факторы, независимо от применяемых средств и методов:

- устранение условий, способствующих развитию синдрома «мастит-эндометрит»;
- эвакуация секрета пораженного органа (механически – при помощи массажа или фармакологически);
- подавление патогенных микроорганизмов, снятие местных патологических реакций и нормализация иммунного статуса.

Терапевтическая эффективность ферментных препаратов, гипохлорита натрия, пробиотиков и антибактериальных средств различных групп при лечении коров, пораженных синдромом «мастит-эндометрит», широко освещена в отечественной и зарубежной научной литературе [44,50,63,94,179,183,215].

Согласно имеющимся литературным данным опубликованных [72,86,184,205,224] в открытой научной печати в качестве классических средств этиотропной терапии применяются антимикробные субстанции разных фармакологических групп, в основном это антибиотики и нитрофураны, реже сульфаниламиды, фторхинолоны, производные хиноксалина, поверхностно-активные вещества и окислители.

Кроме того, [103,118,145,206] предложен ряд средств, природного происхождения, такие как прополис (эмульсия прополиса и биогель-10), препараты, содержащие экстракты растений (хлорофиллипт, препараты чеснока), которые наряду с антибактериальным действием оказывают также

противовоспалительное и иммуномодулирующее действие на молочную железу и половые органы.

В ветеринарной практике [7,98,144] достаточно широко представили препараты различных групп, применяемые при маститах и эндометритах. Терапевтическая их эффективность оценивалась авторами в основном по срокам выздоровления, нормализации функции вымени и половых органов, а также процентному соотношению выздоровевших животных к общему количеству подвергшихся лечению.

Из этиотропных средств, предназначенных для лечения мастита и эндометрита, наиболее широко фармацевтическими компаниями [9,106,116,209] представлены данные по препаратам для интрацистернального и цервикального введения, хотя эффективность данного способа введения оспаривается многими авторами [11,55,119,197].

Рассматривая данную проблему В.А. Сидоркин [132] сообщает об эффективном применении при различных формах мастита таких интрацистернальных препаратов, как мастомицин, релексин-500, мастилекс. При введении мастомицина по сравнению с мастисаном эффект выздоровления повышался при субклиническом, серозном и серозно-катаральном мастите в 1,3–1,8 раза, при гнойно-катаральном в 1,9–2,6 раза; сроки лечения сокращались на 2–3 дня, причем двукратное введение оказалось более эффективным, чем однократное.

Так, А.В. Бойко и др. [19] рекомендуют для лечения эндометритов и маститов чрезцервикальное и интрацистернальное введение препарата клоксамаст (один шприц-катетер содержит 75 мг ампициллина, 200 мг клоксациллина и мазевую основу) и мультимаст (один шприц-катетер содержит 250 мг неомицина, 100 мг пенициллина прокаина, 50 мг тетрациклина, 10 мг преднизолона и мазевую основу) с интервалом 12 ч. А.И. Варганов и др. [22] предлагают для лечения эндометритов введение комплексного препарата пеносепт (содержит в себе антимикробные препараты и экстракт крапивы двудомной на пенящейся при контакте с влагой масляной основе) по 10 мл с интервалом 24 ч. Головкин А.Н. с

соавт. [54] сообщают об успешном применении при маститах интрацистернальных введений препарата бимастин. В.Г. Гавриш [29] рекомендует в качестве противозндометричного средства чрезцервикальное введение йодсодержащего препарата йодопен (действующая основа йодповидон 30/06 на гелевой основе). И.И. Тетерев и А.В. Филатов [145] для лечения маститов предлагают интрацистернальное введение препарата биогель-10 (на основе прополиса) в подогретом виде в дозе 10 мл с повтором при клинической форме через 12 ч, а при субклинической – через 24 ч.

Некоторые авторы [41,77,176] разработали кожный метод нанесения препарата виватон, представляющий собой настой и экстракт трав. Согласно наставлению, наносят на кожу пораженной четверти и втирают до полного высыхания, процедуру повторяют несколько раз в течение 10–15 мин. Не так широко представлены инъекционные формы антибактериальных средств. Так, О.П. Татарчук [144] рекомендует к применению фармазин совместно с внутрицистернальными препаратами. Д.М. Журавлев [50] сообщает об успешном использовании препарата пеносепт при лечении мастита и эндометрита у коров.

Сравнительно новым направлением как считают некоторые специалисты [71,165,210,216] является применение гормональных противовоспалительных препаратов, которые могут вводиться как комплексно (мультимаст, мастиет форте), так и в дополнение к основным.

В последнее время [46,72,161,168] большое внимание при лечении синдрома «мастит-эндометрит» уделяется коррекции иммунного статуса животного препаратами различных групп. Некоторые зарубежные авторы [207,213] считают, что в профилактических целях необходимо применение кормовых добавок, включающих в себя витамины и минералы и оказывающих положительное влияние на устойчивость организма коров к действию патогенной микрофлоры.

Серьезные экономические последствия мастита и эндометрита у молочного скота вскоре после родов стали причиной разработки различных терапевтических стратегий. Для лечения этого заболевания применяются препараты, относящиеся

к различным терапевтическим классам (противомикробные, противовоспалительные) [21,54,65,83,128], витамины, вакцины [18,68,192], цитокины [31,132] и даже гомеопатия [3,51]). Кроме того, разработаны различные пути введения лекарственных средств (системный, интрацистернальный, внутриматочный, а также местный – нанесение на сосок или кожу вымени) [37,72,84]. На территории России чаще всего для системного лечения мастита и эндометрита применяют препараты на основе антибиотиков (пенициллина, стрептомицина, неомицина, эритромицина и некоторых других), эффективность которых недостаточно высока.

В последнее время на рынке стали появляться препараты на основе высокоэффективных антибиотиков новых поколений (например, цефалоспоринов) [180,200,201].

Авторы-разработчики данного препарата отмечают, что цефалоспорины это полусинтетические антимикробные препараты, используемые при лечении воспалительных заболеваний у молочного скота [181]. Одним из наиболее эффективных применяемых препаратов, входящих в состав цефалоспоринов, является цефтиофур. Он обладает повышенной активностью в отношении грамотрицательных бактерий, сохраняет при этом высокую активность против грамположительных бактерий [220,221].

Системное применение антибиотических препаратов для лечения синдрома «мастит-эндометрит» у лактирующих коров вскоре после отела является единственным способом быстрого решения проблемы, курс лечения составляет до 3–5 введений. При этом не следует забывать об ограничении на использование молока, которое составляет от 2 дней при применении пенициллинов до 21 дня и более при применении тетрациклинов.

1.4. Заключение по обзору литературы

Синдром «мастит-эндометрит» проявляется в основном в следующий функциональный период: после родов. Чаще всего им заболевают высокопродуктивные животные. Основным предрасполагающим фактором синдрома «мастит-эндометрит» является несоблюдение технологии и правил машинного доения коров, завышенный и нестабильный вакуум в вакуум-проводе, нарушение условий кормления и содержания животных.

Существенную роль в возникновении мастита и эндометрита коров играют такие возбудители, как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Candida*, *Aspergillus*.

Для лечения синдрома «мастит-эндометрит» коров предложено много методов и лекарственных средств. Применяют в основном внутрицистернальные, внутриматочные и чрезцервикальные методы введения нитрофуранов, сульфаниламидов, а также комплексные противомаститные и противоэндометритные препараты, содержащие антимикробные вещества.

Использование только антимикробных средств для лечения мастита и эндометрита коров недостаточно. Это приводит к возникновению резистентных штаммов микроорганизмов, особенно к антибиотикам, в результате чего снижается терапевтическая эффективность противомаститных и противоэндометритных препаратов на их основе. Кроме того, после лечения отмечается наличие остаточных количеств антибиотиков в молоке. В связи с этим оно становится технологически непригодно и вредно для здоровья людей. Также угнетается иммунная система, возникают аллергические реакции и микотические маститы.

Потому терапия мастита – это не только устранение причины заболевания, но и восстановление физиологического состояния лактирующего животного.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в 2011–2015 гг. на кафедре «Болезни животных и ВСЭ» факультета ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова», в ЗАО «Нита-Фарм», а также в хозяйствах различных организационно-правовых форм собственности Саратовской области:

- Учхозе РГАУ–МСХА им. К.А. Тимирязева «Муммовское» Аткарского района;
- ЗАО «Агрофирма «Волга» Марксовского района;
- ЗАО «Племзавод «Трудовое» Марксовского района;
- К(Ф)Х ИП «А.В. Акимов» Базарно-Карабулакского района».

Изучая распространение маститов и эндометритов, использовали отчетные материалы районных ветеринарных станций по борьбе с болезнями животных.

В основу работы положены результаты аналитического анализа литературы, комплексного клинического, инструментально-лабораторного исследования лактирующих коров, больных маститами и эндометритами (рисунок 1).

Исследования проводили в соответствии с Наставлением по диагностике терапии и профилактике мастита у коров (Воронеж, 2000), Методическими рекомендациями по диагностике, терапии и профилактике острого послеродового эндометрита у коров в послеродовый период (Воронеж, 2005).

При клиническом исследовании коров определяли частоту дыхательных движений и сердечных сокращений, температуру тела, состояния вымени, ректальное и вагинальное исследование половых органов.

Клиническую форму мастита выявляли путем осмотра, пальпации, пробного доения, а также по характеру клинического состояния организма животного и молочной железы.

При наружном осмотре обращали внимание на форму вымени, состояние волосяного покрова, симметричность четвертей, цвет кожи, величину сосков, состояние сфинктера соскового канала.

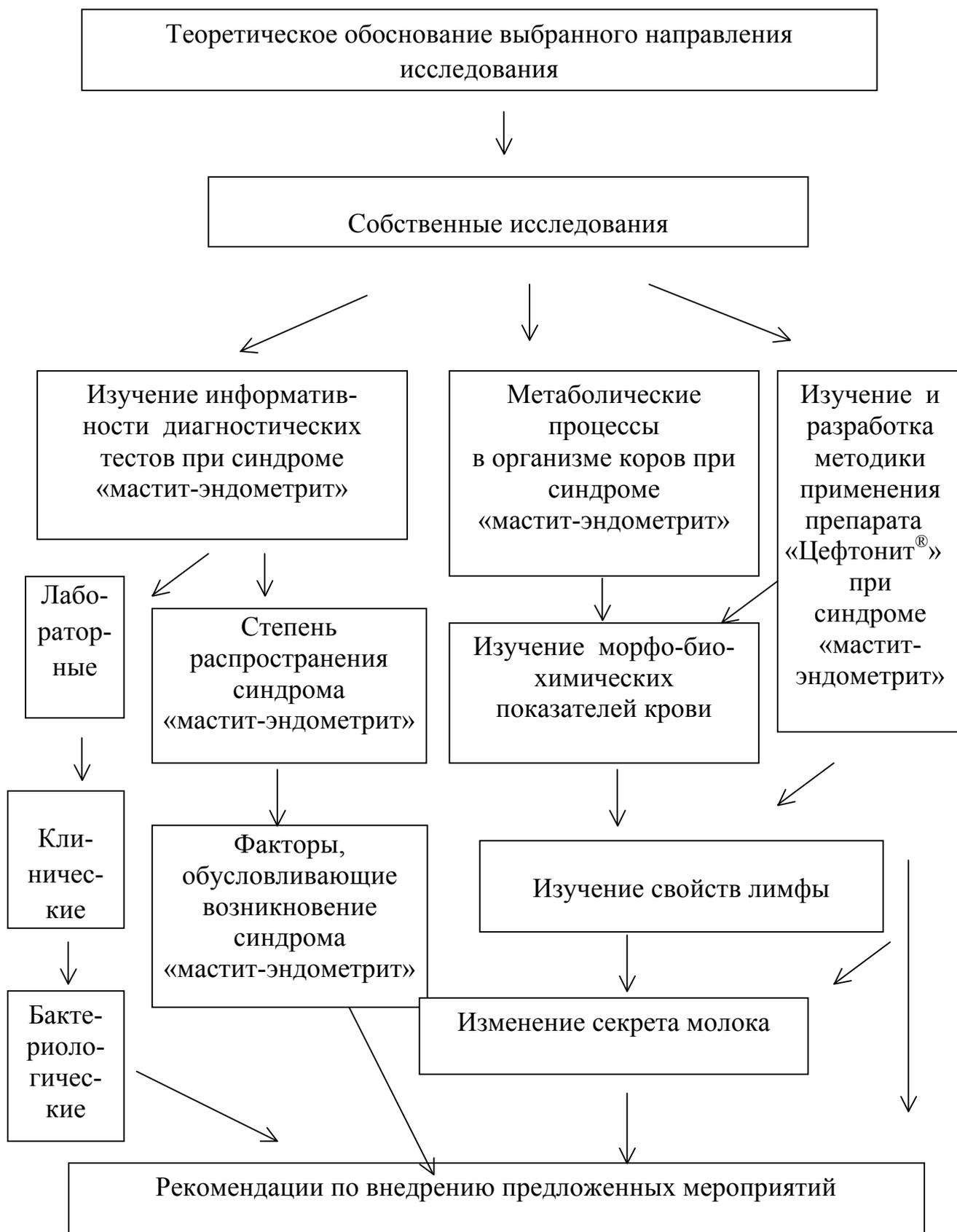


Рисунок 1 – Общая схема исследований

Пальпацией определяли местную температуру, консистенцию молочной железы, наличие болевой реакции. Проводили поочередно пальпацию правой и левой половины молочной железы путем прощупывания тканей от основания к верхушке соска, выявляли состояние надвыменных лимфатических узлов их величину, консистенцию и болезненность.

Клиническое исследование молочной железы заканчивали пробным сдаиванием для определения тонуса сфинктера соскового канала и его проходимости, также обращали внимание на внешний вид секрета, цвет, количество, однородность и наличие в нем сгустков и хлопьев.

Для дифференциальной диагностики синдрома «мастит-эндометрит» использовали тесты «Кетотест» («Интервет», Нидерланды), «Мастотест» («Агрофарм», Россия), «СМТ» – Калифорнийский маститный тест (США) и «WMT» – Висконсинский маститный тест (США). Пробу отстаивания учитывали через 16–18 ч после выдержки пробирок с секретом в холодильнике при 4...8 °С (по Мутовину В.И., 1974). Визуально отмечали изменение секрета, характер и величину слоя сливок, наличие и количество осадка. Диагноз ставили при наличии положительной реакции секрета молочной железы с диагностическим реактивом при повторном исследовании через 48 ч, а также при замерах слоя сливок в пробе отстаивания. Слой сливок менее 5 мм указывал на наличие патологического процесса в четверти вымени. Кроме того, проводили подсчет соматических клеток в счетной камере с сеткой Горяева (по Хилькевичу Н.М., 1973) и при помощи прибора «Соматос-мини».

Для определения видового состава микрофлоры, выделенной из вымени и матки, было исследовано 54 пробы, взятых от больных коров с синдромом «мастит-эндометрит». Взятие проб проводили по методике В.И. Слободяник, Н.Т. Климова и В.В. Подберезного (2009). Пробирки с молоком и содержимым матки закрывали стерильной ватно-марлевой или резиновой пробкой, на этикетке записывали кличку или инвентарный номер животного.

Пробы помещали в термос со льдом и в течение 2–3 ч доставляли в научно-исследовательскую лабораторию ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ», где проводили

исследования микроорганизмов. Из взятых проб делали посевы на МПА, МПБ, МПА с 7,5%-м раствором натрия хлорида, МПА с 5,0%-м раствором дефибринированной крови барана, МПА с 1,0%-м раствором глюкозы, а также на среды Сабуро, Эндо, цветные среды Гисса. Для культивирования микроорганизмов чашки Петри с посевами помещали в термостат при 38 °С. Культуральные свойства определяли по характеру роста на питательных средах и по внешнему виду колоний микроорганизмов. Учитывали форму колоний, цвет, размер, характер поверхности и прозрачность. При посевах на кровяной агар учитывали отсутствие или наличие зоны гемолиза.

Для определения вида бактерий использовали пластины (биохимические дифференцирующие стафилококки и энтеробактерии) научно-производственного объединения «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород), углеводные среды Гиса. Видовую принадлежность микроорганизмов устанавливали, руководствуясь «Определителем бактерий Берги» (1980) и рекомендациями Н.Н. Михайлова (1983), В.М. Карташовой и др. (1988), а грибов – «Определителем патогенных, токсигенных и вредных для человека грибов» (1979), «Атласом грибов, патогенных для сельскохозяйственных животных и птиц» (1953). Идентификацию осуществляли с учетом культуральных, морфологических и биохимических свойств бактерий по общепринятым методикам (Сидоров М.А., 1982).

Патогенность микроорганизмов устанавливали при внутрибрюшинном заражении белых мышей массой 18–20 г взвесью микробных тел (1 млрд в 1 мл), смывой с агаровой культуры, в дозе 0,2–0,5 мл (200–500 млн микробных тел). Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли на среде АГВ луночным методом, а также методом наложения стандартных дисков с антибиотиками и методом кратных серийных разведений в МПБ.

Для лабораторных исследований брали кровь из подхвостовой вены до кормления животных.

Материалом служили лактирующие коровы симментальской и голштинофризской пород различного репродуктивного возраста, содержащихся в традиционных условиях современных молочных комплексов.

В ходе исследования использовались следующие методы:

- сбор анамнеза *in morbi* и *in vite*;
- проведение клинических и эхографических исследований;
- проведение морфологических и биохимических исследований крови;
- проведение морфологических и биохимических исследований секрета

вымени.

При выполнении работы тщательно собирали данные анамнеза, которые затем анализировали по следующим показателям:

- возраст животного;
- момент начала заболевания относительно родов;
- сезонность заболевания;
- особенности клинической картины заболевания;
- клинические и эхографические данные;
- морфологические и биохимические показатели крови.

Диагностика серозно-фибринозного и гнойно-катарального мастита осуществлялась по клиническим признакам. У больных серозно-фибринозным маститом наблюдается тахикардия, стучащий толчок, частый малый пульс. Общая температура тела - выше 41°C. Отмечается хромота задних конечностей со стороны пораженной четверти или половины вымени.

Надвыменные лимфатические узлы увеличены в объеме и болезненны. Пораженная четверть или все вымя резко увеличены в объеме, ее кожа воспалительно-отечная, а паренхима плотная, болезненная на ощупь горячая. При глубокой пальпации пораженных четвертей у основания соска обнаруживается крепитация. Сосок пораженной четверти или всех четвертей (при вовлечении в процесс всего вымени) отечный и болезненный. Его слизистая оболочка отечная. Из пораженных четвертей с трудом выдавливается несколько капель клейкой

тягучей жидкости с примесью хлопьев фибрина, соломенно-желтого цвета, часто с красноватым оттенком.

При гнойно-катаральном мастите у животных отмечали отсутствие аппетита, жвачного процесса, отрыжки и руминации. Наблюдается тахикардия, стучащий толчок, частый малый пульс. Общая температура тела - выше 41°C. Отмечается хромота задних конечностей со стороны пораженной четверти или половины вымени. Надвыменные лимфатические узлы увеличены в объеме и болезненны.

Пораженная четверть или вымя (при вовлечении в процесс всего вымени) увеличено в объеме, болезненно, местная температура повышена. Кожа вымени напряжена, гиперемирована. Сосок напряжен, увеличен в объеме, болезненный. Из пораженной четверти выдаивается беловато-кремовый густой сметанообразный гнойно-катаральный экссудат без запаха.

Дифференциальную диагностику эндометритов при остром послеродовом эндометрите проводили по изменению консистенции, цвета и запаха экссудата, а также ректальной пальпацией половых органов. Экссудат, выделяемый из поповых органов, коричневатого-серого цвета, неприятного запаха, тогда как при остром фибринозном эндометрите он содержит пленки и хлопья фибрина желтовато-белого цвета; при некротическом метрите экссудат ихорозного запаха, красноватого цвета, с примесью крошек и сгустков фибрина, а при гангренозном метрите - красно-белого цвета, кашицеобразного вида, содержащего некротизированные ткани, неприятного запаха.

При ректальном исследовании больного животного с острым послеродовым эндометритом отмечается дряблость, тестоватость стенки матки и отсутствие сократительной активности, тогда как при фибринозном, некротическом и гангренозном она болезненна и крепитирует.

Для гематологических исследований применяли ветеринарный автоматический гематологический анализатор крови Абакус Джуниор Pse 90 Vet (Automatic Veterinary производство Германия) и биохимический анализатор крови Chem Well combi Models 2902 and 2910 (производства USA, Florida).

В работе использовали следующие диагностические наборы и стандарты фирмы DiaSys: креатининкиназа ФС «ДДС», АСТ ФС «ДДС», АЛТ ФС «ДДС», щелочная фосфатаза ФС «ДДС», общий белок ФС «ДДС», альбумины ФС «ДДС», глюкоза ФС «ДДС», мочевины ФС «ДДС», адаптированные для биохимического анализатора.

Для гормонального скрининга состояния больных использовали набор реагентов для иммуноферментного определения ЛГ, ФСГ, прогестерон, эстрадиол, тестостерон («Алкор Био», Санкт-Петербург). Забор крови производили из вены утром до и после курсового лечения.

Для оценки секрета вымени определяли пероксидазную активность по Б.П. Плешкову (1976) и выражали в у.ед., концентрацию лактоферрина с помощью радиальной иммунодиффузии по G.A. Manhcini (1965) в модификации Б.Е. Караваева (1983), свободный оксипролин спектрофотометрически по М.А. Осадчуку (1979) в модификации Т.П. Кузнецовой и др. (1982) и выражали в процентах оптической плотности (%оп).

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате MyLab 40 Vet Esaote (Италия). Для рентгенографии применяли цифровой рентгенологический комплекс «ВАТЕЛ-1» (Корея).

Запись и анализ кардиоинтервалов реализовали с использованием автоматизированной системы «Полиспектр 8/В» («Нейрософт», Россия).

Всего в исследовании было задействовано 1225 лактирующих коров с синдромом «мастит-эндометрит».

По результатам диагностики сформировали две опытные группы по принципу аналогов. Больных животных в каждой группе разбили на две аналогичных подгруппы в зависимости от кратности применения препаратов.

Препараты применяли в терапевтической дозе согласно инструкции по применению, подкожно. Препарат «Цефтонит[®]» (организация-производитель ЗАО «Нита-Фарм», серия – 004211212) применяли в сравнении с препаратом «Cobactan 2,5 %» (организация-производитель Интервет Интернешнл ГмБХ Унтершляйсхем, Германия, серия – А576А01), таблица 1.

Таблица 1 – Схема титрации доз, кратности применения препаратов «Цефтонит®» и «Cobactan 2,5 %»

Группа животных	Препарат	Доза препарата	Кратность применения	Контролируемые параметры
1-я опытная	«Цефтонит®»	1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 ч (n = 20)	Четырехкратно, подкожно	Морфо-биохимические показатели крови, количество в молоке соматических клеток, КОЕ, КАМФ, определение остаточного количества цефтонита
			Пятикратно, Подкожно	
2-я опытная	«Cobactan 2,5 %»	2,0 мл/ 50 кг м.ж. 1 раз в 24 ч (n = 20)	Четырехкратно, подкожно,	
			Пятикратно, подкожно	

Препарат «Монклавит-1®» применяли согласно инструкции по применению наружно на кожу пораженной доли вымени после сдаивания 2-3 раза в сутки и внутриматочно один раз в сутки в дозе 100 мл до выздоровления животных (организация-производитель ООО «Оргполимерсинтез СПб»).

Забор молока и секрета молочной железы проводили до применения препаратов, через 24, 48, 72 ч и на 5-е сут. после начала лечения, определяли количество соматических клеток и наличие антибиотиков. Для определения антибиотиков использовали BRT-тест (AIM, Германия).

Статистический анализ данных проводился при помощи стандартных программ Microsoft Excel 2000 SPSS 10.0.5 for Windows.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА «МАСТИТ-ЭНДОМЕТРИТ» У КОРОВ В РАННИЙ ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД

Проведенный статистический анализ полевого материала, а также клинические исследования и наблюдения, позволили определить частоту встречаемости акушерских и гинекологических болезней у высокопродуктивных молочных коров голштинофризской, черно-пестрой, симментальской и красно-степной породы (таблица 1,2).

Исследованиями установлено, что наиболее часто у коров встречается патология в послеродовом периоде ($62,1 \pm 2,75\%$). Среди всей гаммы заболеваний в послеродовом периоде преобладают субинволюция матки ($40,5 \pm 1,85\%$) и послеродовой катарально-гнойный эндометрит ($37,61 \pm 1,79\%$), а также различные формы маститов ($13,7 \pm 1,25\%$).

С 2011 по 2013 г. клиническому осмотру было подвергнуто 1225 лактирующих коров с 7-го по 27-й день после родов. Ежегодные исследования животных на синдром «мастит-эндометрит», а также в отдельности на мастит и эндометрит с использованием тест-диагностикумов показали, что количество положительно реагирующих животных нарастало, несмотря на то, что поголовье ферм оставалось примерно одинаковым.

Проведенный статистический анализ полевого материала, полученного от высокопродуктивных молочных коров, принадлежащих племенным хозяйствам различных организационно-правовых форм собственности Саратовской области (таблица 2), свидетельствуют о том, что состояние воспроизводства маточного стада находится на удовлетворительном уровне.

Исследованиями установлено, что у высокопродуктивных коров (молочная продуктивность в ЗАО племзавод «Трудовое» составила 9876 кг молока за 305 дней лактации, в ЗАО Агрофирма «Волга» - 7654 кг молока, в Учхозе «Муммовское» - 6753 кг молока, и в К(Ф)Х «А,В, Акимов» - 5689 кг молока за 305 дней лактации), достаточно низкие показатели выхода приплода на 100 условных коров $78,9 \pm 6,3$, $79,6 \pm 7,5$, $84,3 \pm 5,7$, $86,5 \pm 4,6$, соответственно. Достаточно

в то же время продолжительный период от отела до плодотворного осеменения 188,5 дней, 180,2 дней, 161,4 день и 161,2 дня, соответственно хозяйствам.

Таблица 1 – Результаты акушерско-гинекологической диспансеризации

Показатели	ЗАО ПЗ «Трудовой» (голштино- фризский скот)	ЗАО Агрофирма «Волга» (черно- пестрый скот)	Учхоз «Муммовское» (симменталь- ский скот)	К(Ф)Х «А.В. Акимов» (красно-степной скот)
Получено телят, %	78,9±6,3	79,6±7,5	84,3±5,7	86,5±4,6
Количество бесплодия дней	134,9±15,3	109,7±11,7*	95,2±13,2	92,1±12,1

Клинические исследования и наблюдения, позволили определить частоту встречаемости акушерских болезней у коров в ранний послеродовой период, когда начинается лактация с одной стороны, а с другой стороны формируются инволюционные процессы в половых органах после отела (таблица 3).

Таблица 3 – Структура заболеваемости коров после отела акушерской патологией в ранний послеродовой период

Показатели	Голштино- фризский скот	Черно- пестрый скот	Симментальский скот	Красно-степной скот
Мастит, %	31,6±0,3	30,5±0,7	28,3±0,17*	28,6±0,11*
Эндометрит, %	56,78±1,7	54,3±1,7	51,3±1,3*	50,9±1,3*
Синдром «мастит- эндометрит», %	54,3±2,7	49,8±1,8	43,7±1,2*	44,6±2,5*

Примечание: здесь и далее * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, по отношению к показателям голштинофризского скота

Исследованиями установлено, что различные формы мастита, в основном серозно-фибринозная (56,98 %) и катарально-гнойная (43,02 %) регистрируются у высокопродуктивных коров голштино-фризской породы (ЗАО Племязавод «Трудовое») в пределах 31,6±0,3 %, у коров черно-пестрой породы (ЗАО Агрофирма «Волга») - 30,5±0,7 %, у коров симментальской породы (Учхоз «Муммовское») - 28,3±0,17 % ($p < 0,05$), и у коров красно-степной породы (К(Ф)Х «А.В. Акимов») у среди 28,6±0,11 % ($p < 0,05$).

Среди заболеваний в послеродовом периоде наиболее часто диагностируются различные формы эндометрита, в основном серозно-

катаральная (45,67 %) и катарально-гнойная (54,33 %). При этом у коров голштино-фризской породы эндометрит диагностировали в $56,78 \pm 1,7$ % случаев, у коров черно-пестрой породы $54,3 \pm 1,7$ случаев, у коров симментальской породы в $51,3 \pm 1,3$ % случаев ($p < 0,05$) и у коров красно-степной породы в $50,9 \pm 1,3$ % случаев ($p < 0,05$).

Синдром «мастит-эндометрит» в ранний послеродовой период диагностируется у коров голштино-фризской породы в $54,3 \pm 2,7$ % случаев, в то время как у коров черно-пестрой породы в $49,8 \pm 1,8$ % случаев, а у коров симментальской породы в $43,7 \pm 1,2$ % случаев ($p < 0,05$), и у коров красно-степной породы в $44,6 \pm 2,5$ % случаев ($p < 0,05$).

Следовательно, полученные материалы и статистическая обработка, свидетельствуют о существенном распространении в ранний послеродовой период в начале лактации синдрома «мастит-эндометрит» среди высокопродуктивных молочных коров в хозяйствах различных организационно-правовых форм собственности.

Анализ полученных материалов показал, что инцидентность заболеваний вымени у лактирующих коров с синдромом «мастит-эндометрит» составила 20,74 % всего маточного стада.

Если в 2011 г. нами были выявлен синдром «мастит-эндометрит» у 36,22 % животных, в 2012 г. – у 39,37 %, в 2013 г. – у 43,3 %, т.е. инцидентность заболевания высокопродуктивных коров четырех районированных в Саратовской области пород – голштинофризской, черно-пестрой, симментальской и красно-степной увеличилась в 1,22 раза (рисунок 2).

На долю синдрома «мастит-эндометрит» приходилось в 2011 г. – 23,5 %, в 2012 г. – 22,5 %, в 2013 г. – 24,5 %. При этом мастит диагностировали у 30,5...30,6 %, а эндометрит 42,2...46,3 % коров вскоре после родов.

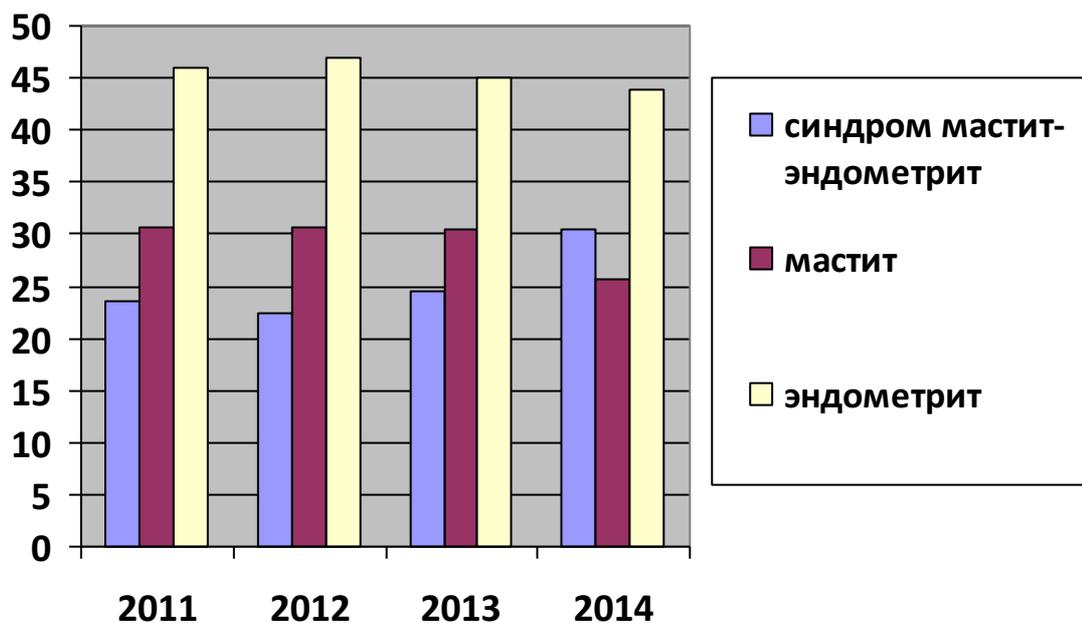


Рисунок 2 – Инцидентность заболеваний коров в послеродовой период синдромом «мастит-эндометрит»

Кроме того, проводили исследования сезонности возникновения синдрома «мастит-эндометрит» у коров разных пород племенных хозяйств различных организационно-правовых форм собственности Саратовской области (рисунок 3).

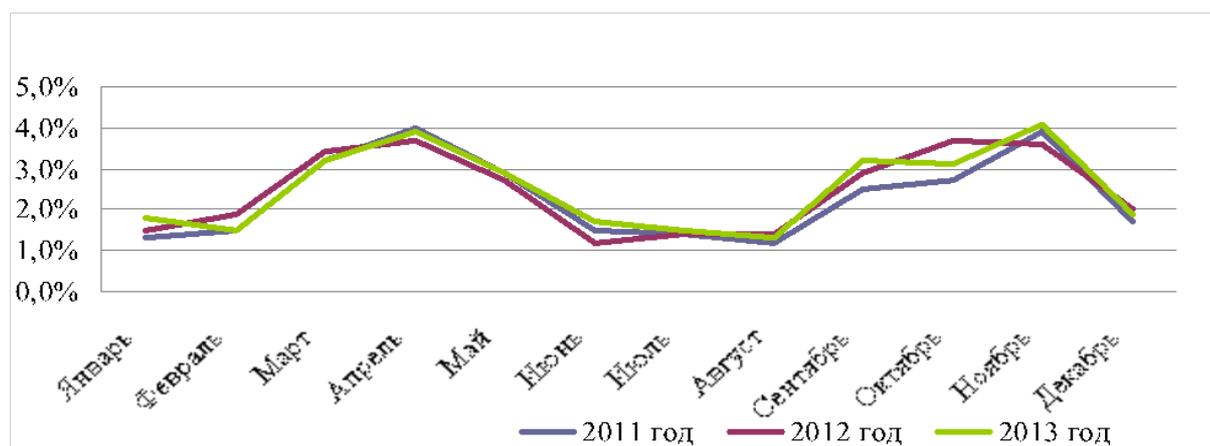


Рисунок 3 – Сезонность возникновения синдрома «мастит-эндометрит»

Анализ полученного материала показал, что заболевание синдромом «мастит-эндометрит» у коров голштино-фризской породы, черно-пестрой породы,

симментальской породы и красно-степной породы в начале лактации имеют определенный сезонный характер и основные его пики приходятся на март – май и сентябрь – ноябрь.

В эти месяцы было выявлено от 2,5 до 4,1 % больных синдромом «мастит-эндометрит коров от общего поголовья племенных ферм, что связано на наш взгляд с технологией содержания и высокой продуктивностью племенного скота. Именно эти причины приводили к снижению, как общего, так и местного иммунитета у животных. Так, с декабря по февраль этот показатель снижался до 1,3–2,0 %, а с июня по август до 1,2–1,7 % от общего поголовья животных. При этом мы не установили корреляционной зависимости и достоверной разницы в показателях породной принадлежности скота.

В ходе эксперимента всех животных с диагнозом синдром «мастит-эндометрит» подвергали электрокардиографическому исследованию, а также определяли артериальное давление реографическим методом. Измерение интервалов и сегментов производили в секундах по штриховке миллиметровой бумаги, амплитуду зубцов измеряли в милливольтгах.

У больных лактирующих животных с синдромом «мастит-эндометрит», выявляли достоверное повышение тонуса парасимпатической нервной системы, на что указывали повышенные показатели RMSSD (на 18,1 %), а NN50 (на 16,2 %), которые свидетельствуют о развитии миокардиопатии.

Результаты анализа кардиограмм больных коров синдромом «мастит-эндометрит», помогают оценить тяжесть и степень распространения патологического процесса, а также вторичные повреждения тканей сердца.

При анализе электрокардиограмм животных при синдроме «мастит-эндометрит», установили отличия от показателей лактирующих коров с монодиагнозом на серозно-фибринозный и катарально-гнойный мастит, серозно-катаральный и катарально-гнойный эндометрит и клинически здоровых животных. При синдроме «мастит-эндометрит» отмечали появление синусовой тахикардии с незначительным исчезновением интервала TP.

Результаты электрокардиографических исследований отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Электрокардиографические показатели у коров в начале лактации при синдроме «мастит-эндометрит» ($n = 40$)

Показатель	Клинически здоровые	Мастит	Эндометрит	Синдром «мастит-эндометрит»
ЧСС, уд./мин	До 100	100–120	121–180	180–250
Комплекс QRS, с	0,03–0,05	0,05–0,07	0,07–0,08	0,08–0,09
Интервал PQ, с	0,13	0,14–0,15	0,16–0,17	0,18–0,19
Интервал QT, с	0,19–0,22	0,23–0,24	0,25–0,26	0,27–0,28
Зубец P, интервал, с	0,03–0,06	0,06–0,07	0,07–0,08	0,08–0,09
Амплитуда зубца T, % от QRS	28	29–36	36–42	43–49

По данным полученными в ходе снятия электрокардиограмм у больных животных и их проведенный анализ выявил нарастание признаков гипоксии миокарда, зубец T становился уплощенным, двухфазным или отрицательным с заостренной вершиной.

При этом у коров страдающих синдромом «мастит-эндометрит» отмечено характерное увеличение амплитуды зубца T в основных отведениях и отведении rV_5 . Одновременно отмечали депрессию сегмента ST во II, III стандартных отведениях и aVF, отрицательный или двухфазный зубец T в этих отведениях, положительный зубец T в I и aVL отведениях с подъемом сегмента ST, то есть резкое отклонение электрической оси зубца T влево. Часто отмечали дискордантность комплекса QRS и зубца T (в норме вектор QRS не отличался от вектора T более чем на 11,0 %), увеличение времени активации правого желудочка в отведении V_{L2} более чем на 0,01 с. В ряде случаев зубец T в rV при синдроме «мастит-эндометрит» слабовыраженный, а у животных при серозно-фибринозном и катарально-гнойном мастите (18,7 %) отрицательный.

При смещении ЭОС влево наблюдали у коров больных серозно-катаральной и катарально-гнойной формой эндометрита отрицательные T в rV , aVL, депрессия ST в этих отведениях более 0,2 мВ. При этом положительный зубец T появлялся во II, III, aVF отведениях, а в отведении rV был уплощенным, то есть

формировалась картина прямо противоположная предыдущей. На наш взгляд, имеет значение преимущественное поражение правых или левых отделов сердца. В целом такие изменения надо интерпретировать как начальные стадии метаболических расстройств в миокарде, то есть, неспецифическую кардиопатию.

Следовательно, основные изменения на ЭКГ у лактирующих коров в первые дни после отела при синдроме «мастит-эндометрит» являются специфическими. Они служат показателем тяжести процесса, поддаются объективной оценке и могут меняться на прямо противоположные. Так, уплощенный зубец Т в первом отведении может стать как положительным, так и отрицательным по мере утяжеления течения заболевания. Вместе с тем нами выявлен критерий ЭКГ, который появляется во всех случаях тяжелого течения синдрома «мастит-эндометрит», а его выраженность соответствует дальнейшему утяжелению болезненного процесса. Это увеличение интервала QT.

Особенности вегетативной регуляции сердца у коров, больных синдромом «мастит-эндометрит», изучали с помощью метода, оценки вариабельности ритма сердца. Временные показатели вариабельности ритма сердца у самок с синдромом «мастит-эндометрит» и у клинически здоровых лактирующих коров вскоре после родов отражены в таблице 5.

Таблица 5– Временные показатели вариабельности сердечного ритма у коров, больных синдромом «мастит-эндометрит»

Показатель	Синдром «мастит-эндометрит» (n = 10)	Клинически здоровые (n = 10)
RR _{ср} , мс	720,2±34,1*	839,1±33,3
SDNN, мс	77,5±7,2**	54,9±5,6
RMSSD, мс	54,9±4,5*	42,7±3,4
pNN50, %	27,3±2,1*	21,9±2,6
CV, %	5,9±0,96	5,1±0,75

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверные различия между показателями по сравнению с клинически здоровыми (здесь и далее).

Известно, что наиболее чувствительным показателем вариабельности ритма сердца, имеющим прогностическое значение, является SDNN, который характеризует вегетативную регуляцию сердечной деятельности в целом и

зависит от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отделов нервной системы.

У лактирующих больных коров, синдромом «мастит-эндометрит», по сравнению с клинически здоровыми животными SDNN был выше на 18,4 % ($p < 0,05$), что свидетельствовало о повышении variability распределения RR-интервалов. Частотные показатели variability сердечного ритма у больных синдромом «мастит-эндометрит» и у клинически здоровых животных отражены в таблице 6.

Таблица 6 – Частотные показатели variability сердечного ритма у коров, больных синдромом «мастит-эндометрит»

Показатель	Синдром «мастит-эндометрит» (n = 10)	Клинически здоровые (n = 10)
TP, мс ² /Гц	2898,2±20,2*	2604,8±22,5
VLF, мс ² /Гц	1234,3±15,3**	739,6±20,1
VLF, %	60,5±4,1**	34,3±4,6
LF, мс ² /Гц	343,7±19,6**	609,2±17,5
LFn, н.е.	246,0±13,5**	743,2±20,2
LF, %	18,4±0,6*	23,4±2,23
HF, мс ² /Гц	1174,4±22,9*	814,3±22,3
HFn, н.е.	1322,4±35,2**	834,1±32,6
HF, %	58,3±3,3*	40,3±3,7
LF/HF	0,7±0,01	0,9±0,02

По результатам временного анализа variability ритма сердца у больных коров серозно-фибринозной и катаральной формой мастита в начале лактации выявлено повышение функции разброса и снижение функции концентрации ритма сердца, очевидно, вследствие усиления тонических влияний парасимпатической нервной системы.

Спектральный анализ variability ритма сердца свидетельствовал о статистически достоверном уменьшении мощности медленных волн LF, отражающих степень активации симпатических сегментарных и церебральных центров регуляции, и повышении мощности быстрых волн HF, обусловленных парасимпатическими влияниями.

Преобладание волн малого периода HFn свидетельствовало о доминировании парасимпатических влияний на сердце. Так, отношение LF/HF группе коров,

больных синдромом «мастит-эндометрит», в начале лактации было $0,6 \pm 0,04$, тогда как у клинически здоровых животных оно приближалось к 1 и свидетельствовало о равном долевым участии в регуляции ритма сердца двух отделов вегетативной нервной системы.

У коров, больных серозно-катаральной и катарально-гнойной формой эндометрита, после начала лактации преобладание в структуре спектральной мощности волн очень медленного VLF периода свидетельствовало о высокой активности менее эффективного уровня регуляции сердца – гуморально-метаболического.

Сравнительный анализ представленных показателей частотного анализа также свидетельствовал об увеличении variability ритма сердца у коров, больных синдромом «мастит-эндометрит», после начала лактации вследствие усиления тонуса блуждающего нерва. Так, показатели моды и вариационного размаха были повышены соответственно на 17,1 % ($p < 0,05$) и в 1,5 раза ($p < 0,05$), что свидетельствовало о высокой variability сердечного ритма. Показатели вариационной пульсометрии у коров, больных синдромом «мастит-эндометрит», после начала лактации, и у клинически здоровых животных отражены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели вариационной пульсометрии у коров, больных синдромом «мастит-эндометрит»

Показатель	Синдром «мастит-эндометрит» ($n = 10$)	Клинически здоровые ($n = 10$)
Мода, с	$0,87 \pm 0,03^*$	$0,75 \pm 0,06$
Амплитуда моды, %	$34,6 \pm 1,41$	$34,1 \pm 1,34$
Вариационный размах, с	$0,33 \pm 0,04^{**}$	$0,13 \pm 0,02$
Индекс напряжения, у.ед.	$56,4 \pm 6,8^{**}$	$130,8 \pm 7,2$

Среди коров, больных синдромом «мастит-эндометрит», после начала лактации в большинстве случаев наблюдали умеренную парасимпатикотонию (53,0 %); нормотонию – у 21,9 %, выраженную парасимпатикотонию – у 17,1 %; умеренно выраженную симпатикотонию – у 9,0 %.

Из 10 обследованных коров с серозно-фибринозным и катарально-гнойным

мастите ($n=5$) и серозно-катаральном и катарально-гнойном эндометрите ($n=5$) после начала лактации у 15,7 % было выявлено вегетативное равновесие, у 30,4 % – одновременная активация обоих отделов ВНС, у 18,4 % – преобладание симпатического отдела, у 35,5 % – преобладание парасимпатического отдела.

Изменения электрокардиограммы при серозно-фибринозном и катарально-гнойном мастите и серозно-катаральном и катарально-гнойном эндометрите и синдроме «мастит-эндометрит» в послеродовой период необходимо интерпретировать в тесной связи с данными клинических и лабораторных исследований. У животных с синдромом «мастит-эндометрит» после начала лактации центральное венозное давление оставалось в пределах нормы (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели системной гемодинамики у коров, больных синдромом «мастит-эндометрит», после начала лактации

Показатель	Клинически здоровые животные ($n = 10$)	Послеродовые осложнения ($n = 30$)		
		мастит	эндометрит	синдром «мастит-эндометрит»
Интервал QT(ЭКГ), с	0,22±0,02	0,21±0,01	0,24±0,02	0,29±0,03*
Объем циркулирующей крови, мл/кг	82,7±0,3	78,3±0,8	70,6±0,9*	60,7±0,8**
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	120,6±6,3	109,7±4,5*	97,8±3,5**	76,6±5,4**
Центральное венозное давление, см в.д. ст.	7,6±0,3	6,7±0,6	4,6±0,5*	2,4±0,8**

Артериальное давление у животных с синдромом «мастит-эндометрит» оставалось в пределах нормы. Среднее артериальное давление у больных серозно-фибринозной и катарально-гнойной формами мастита, были несколько ниже, чем у клинически здоровых (120,6±6,3 мм рт. ст.), и достигали 109,7±4,5 ($p<0,05$). При серозно-катаральном и катарально-гнойном эндометрите этот показатель гипотонии 97,8±3,5 мм рт. ст. ($p<0,05$), при синдроме «мастит-эндометрит» происходило падение среднего артериального давления до средних значений 76,6±5,4 мм рт.ст. ($p<0,01$), что в высокой степени статистически достоверно.

Таким образом, при измерении артериального давления, отмечали

гипотонию животных при серозно-фибринозной и катарально-гнойной формами мастита на 10,0 %, а при серозно-катаральном и катарально-гнойном эндометрите в среднем на 18,0 % от показателей клинически здоровых животных.

У лактирующих коров вскоре после родов при серозно-фибринозном и катарально-гнойном мастите центральное венозное давление практически не отличалось от показателей клинически здоровых животных, но при серозно-катаральном и катарально-гнойном эндометрите снижалось на 26,8 %, до $6,7 \pm 0,6$ см вд. ст. ($p < 0,05$), при синдроме «мастит-эндометрит» – на 73,2 %, достигая $2,4 \pm 0,8$ см вд. ст. ($p < 0,01$).

Таким образом, при измерении артериального давления с помощью реографа - полианализатора отмечали тенденцию понижения артериального давления у животных в начале лактации, при серозно-фибринозном и катарально-гнойном мастите – на 13,4 %, при серозно-катаральном и катарально-гнойном эндометрите – в среднем на 27,8 %, а при синдроме «мастит-эндометрит» – на 38,8 %.

Показатель коэффициента электропроводности в БАТ молочной железы при проявлении синдрома «мастит-эндометрит» в среднем составил $0,775 \pm 0,002$ при колебаниях от 0,71 до 0,88. При исчезновении данной реакции через 48 часов среднее его значение составило $0,879 \pm 0,003$, при колебаниях 0,80–1,00. Средняя разница составила 13,42 % ($p < 0,001$), данные представлены в материалах таблицы 9.

Таблица 9 – Показатели коэффициента электропроводности кожи в БАТ молочной железы коров при синдроме «мастит-эндометрит»

Показатели	$X \pm x$	95%-й доверительный интервал
мастит ($n = 10$)	$0,943 \pm 0,007$	0,928–0,958
эндометрит ($n = 10$)	$0,775 \pm 0,002$	0,769–0,781
синдром «мастит-эндометрит» ($n = 10$)	$0,724 \pm 0,003$	0,718–0,730

Сопоставление коэффициентов электропроводности кожи молочной железы в ВБТ-30 при синдроме «мастит-эндометрит» и у здоровых животных

показало следующее. Во-первых, разница в показателях электропроводности кожи в ВБТ-30 между клинически здоровыми животными и больными синдроме «мастит-эндометрит» составила 30,25 %.

Это объясняется тем, что кратковременная реакция тканей молочной железы в виде инфильтрации лейкоцитов и увеличения их количества в молоке проявляется снижением коэффициента электропроводности в меньшей степени, чем при развитии всех признаков воспаления.

Если при синдроме «мастит-эндометрит» колебания показателей коэффициента электропроводности в пределах 0,95%-го доверительного интервала составили 0,718–0,730, то при мастите – 0,769–0,781. Из этих данных следует, что уже на этапе первого электропунктурного обследования молочной железы можно в определенной степени судить о наличии или отсутствии в репродуктивной системе животного после родов воспалительного процесса.

Электропунктурная диагностика позволяет выявлять не только наличие воспалительного процесса. Во-вторых, исчезновение реакции раздражения через 48 ч не сопровождается повышением коэффициента электропроводности до уровня здоровых животных ($0,879 \pm 0,003$, против $0,943 \pm 0,007$). Он составил только 93,21 % при доверительных границах 0,928–0,958 и 0,87–0,887.

Следовательно, исчезновение положительной реакции секрета молочной железы у коров с диагностическим реактивом еще не означает полного восстановления функциональной деятельности секреторной ткани молочной железы. Надо полагать, что для молочной железы таких животных требуется более длительный режим доения с соблюдением всех необходимых правил. Кроме того, такие животные продолжают оставаться более восприимчивыми к воздействию различных неблагоприятных факторов.

3.2. ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У КОРОВ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ И ВЫЯВЛЕНИЕ ИНФОРМАТИВНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ СИНДРОМЕ «МАСТИТ-ЭНДОМЕТРИТ»

Возникающие различные изменения в системе гомеостаза отражаются в показателях крови. Нами была проведена серия опытов по изучению морфо – физико-химического состава крови при синдроме «мастит-эндометрит» (таблица 10).

Таблица 10 – Лейкограмма коров при синдроме «мастит-эндометрит»

Показатели	Физиологические нормы ¹	Мастит (n = 10)	Эндометрит (n = 10)	Синдром «мастит-эндометрит» (n = 10)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,0 - 12,0	7,76 ± 0,18	8,30 ± 0,28	10,04 ± 0,27*
Базофилы, %	0,0	1	1	2
Эозинофилы, %	0,0	7,6±0,6	12,16±0,9	21,04±0,32**
Лимфоциты, %	50,0 - 62,5	21,04±1,48	27,98 ± 1,54	23,86 ± 1,68*
Моноциты, %	0,0 - 26,6	7,36 ± 0,13	7,38 ± 0,15	6,08 ± 0,18*
Гранулоциты, %	15,0 - 54,2	71,60±1,36	64,64 ± 1,31	70,06 ± 1,08*
Палочкоядерные, %	2,0 – 6,0	2,1±0,03	3,4±0,06	4,3±0,03**
Сегментоядерные, %	60,0 – 70,0	70,2±1,23	75,4±1,87	80,3±1,07**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с показателями мастита и эндометрита.

Полученные данные свидетельствуют о том, что сами по себе количественные показатели не могут отразить сложные взаимоотношения в послеродовой период и гомеостазом животного, у которого развиваются два противоречивых процесса, с одной стороны начинается лактация, с другой наступают инволюционные процессы в половых органах.

Так, содержание лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов в крови коров с симптомами послеродовой патологии (синдром «мастит-эндометрит») изменяется и характеризует состояние аллергии.

Следовательно, лейкоцитарная реакция крови у коров отражает динамику патологического процесса и реактивное состояние организма животного, что указывает на высокие иммунологические свойства организма и активную его

сопротивляемость. Особенно заметны изменения лейкоцитарной реакции при синдроме «мастит-эндометрит», а также катарально-гнойном эндометрите и серозно-фибринозном мастите.

При диагнозе серозно-фибринозном и катарально-гнойном мастите наблюдался слабовыраженный лейкоцитоз, а при серозно-катаральном и гнойно-катаральном эндометрите средне выраженный лейкоцитоз. При синдроме «мастит-эндометрит» выявляли средний лейкоцитоз, который наблюдался у 19,5 %, а высокий у 81,5 % животных.

По количеству лейкоцитов определяли общее состояние коров в начале лактации при протекании инволюционных процессов в матке и функциональные изменения в вымени в начале лактации, а также остроту воспалительного процесса, как в пораженных органах (вымя и матка), так и в организме целом. Наряду с определением общего числа лейкоцитов в единице объема крови большое внимание уделяли исследованию лейкоцитограммы.

При анализе лейкограммы установлено, что общее количество лейкоцитов при синдроме «мастит-эндометрит» достоверно выше по сравнению с физиологическими показателями характерными для клинически здоровых животных. Увеличенное количество нейтрофилов, указывает на выраженный экссудативный резорбтивный процесс. Подтверждением этого является снижение содержания эозинофилов в крови животных на 20,9 % в течение семи суток.

Таким образом, развитие лейкоцитоза у коров с симптомами послеродовой патологии обеспечивается перераспределительным механизмом, который объясняется влиянием многочисленных раздражений, идущих, в первую очередь, от состояния чувствительного рецепторного аппарата матки и молочной железы.

Так как поврежденные комплексы «антиген-антитело» фиксируясь в тканях, поглощаются эозинофильными лейкоцитами. Неравномерное распределение эозинофилов в тканях отражает неоднородные свойства тканей и различия в путях перемещения клеток с фиксацией в «шоковых органах». Одним из них является слизистая переднего отдела нижних носовых раковин.

Нейтрофилия характерна, для инфекционных заболеваний, интоксикации и других состояний, сопровождающихся накоплением продуктов клеточного и тканевого распада. Как в случае серозно-фибринозного мастита, так при серозно-катарального эндометрита данные показатели не отражают каких-либо особенностей течения заболевания и не имеют закономерностей, характерных для данной патологии.

Лейкоцитарный профиль крови коров при серозно-фибринозном и катарально-гнойном мастите претерпевает существенные отклонения. Кроме того, при патологическом процессе в матке коров (серозно-катаральный и катарально-гнойный эндометрит) в послеродовой период проявляется выраженная эозинофилия и лимфоцитоз. Количество лимфоцитов увеличивается в 1,3 раза при клинических маститах и остром послеродовом эндометрите и 1,8 раза при синдроме «мастит-эндометрит» ($p < 0,01$). Содержание моноцитов возрастает в 1,7 и 2,8 раза, соответственно.

Проведенные нами исследования количественного состава отдельных компонентов клеток белой крови свидетельствуют о ярко выраженной напряженности системы естественной защиты организма коров, у которых наблюдается патологический процесс в области молочной железы и половых органах. Существенные изменения числа лейкоцитов выявлены как при клинических маститах и остром послеродовом эндометрите (в 1,3 раза), так и при синдроме «мастит-эндометрит» (в 1,5 раза) в сравнении с физиологическими нормами для лактирующих коров (при $p < 0,01$ и $p < 0,05$).

Полученные нами данные свидетельствуют о выраженном лейкоцитозе при синдроме «мастит-эндометрит» коров после отела независимо от формы его возникновения. Увеличение числа моноцитов в крови следует рассматривать как ответную защитную реакцию организма и как степень реактивности при хроническом инфекционном процессе.

Кроме того, возможно наличие острого и обширного очага. У 46,5 % животных с клиническим маститом и острым послеродовым эндометрите этот показатель находился в границах физиологической нормы. Увеличение

количества моноцитов наблюдали у более половины животных, в то время как при серозно-фибринозном мастите – только у 15,8 %. Следовательно, клинические формы мастита и эндометрита в отдельности являются гипоэргическим процессом. Однако проведение достоверной дифференциальной диагностики у таких животных не представляется возможным. Остальные морфологические единицы крови (базофилы, эозинофилы, лимфоциты) находились в границах физиологической нормы. Они не представляют диагностического интереса.

Следовательно, лейкоцитарная реакция крови у коров отражает динамику патологического процесса и реактивное состояние организма животного, что указывает на высокие иммунологические свойства организма и активную его сопротивляемость. Особенно заметны изменения лейкоцитарной реакции при остром гнойно-катаральном эндометрите и клиническом мастите.

Существенные изменения отмечали при исследовании СОЭ, которая увеличивалась при остром послеродовом эндометрите в 1,51 раза, а при клинических маститах в 1,31 раза, при достоверной статистической разнице показателей по сравнению с физиологическими нормами характерными для клинически здоровых животных ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно).

Количество эритроцитов у коров с клиническими маститами и острым послеродовым эндометритом снижалось в 1,1 раза и в 1,3 раза у больных при синдроме «мастит-эндометрит» по сравнению с физиологическими нормами характерными для клинически здоровых животных (таблица 11).

Насыщенность крови гемо глобином снижалась соответственно на 27,4 % ($p < 0,05$) и 32,7 % ($p < 0,01$). При клинических маститах и остром послеродовом эндометрите отмечено повышение СОЭ, которое наблюдали у всех исследованных коров.

Таким образом, у 29,4 % животных значение СОЭ было в границах нормы, умеренное до 25 мм/ч и среднее до 30 мм/ч.

Наиболее существенные изменения в содержании эритроцитов в 1 мл крови отмечены при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите и клиническом мастите при минимальном коэффициенте вариации (5,67 - 6,07).

Таблица 11 – Эритроцитограмма коров в начале лактации при синдроме «мастит-эндометрит»

Показатели	Физиологические нормы ¹	Мастит (n = 10)	Эндометрит (n = 10)	Синдром «мастит-эндометрит» (n = 10)
Гемоглобин, г/л	80,0-150,0	102,60 ± 1,66	104,80 ± 1,78	91,60 ± 1,37**
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,0-10,0	6,74 ± 0,18	6,40 ± 0,13	6,29 ± 0,11*
СОЭ, мм/ч	1,0-2,5	2,25±0,12	2,99±0,17	3,02±0,13*
Гематокрит, %	24,0-46,0	30,22 ± 1,41	29,88 ± 0,77	26,20 ± 1,43*
Средний объем эритроцитов, фл	50,0-60,0	60,5±1,23	62,0±0,56	67,3±1,11*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	250,0-350,0	308,23±5,67	310,8±6,67	236,5±8,55*
Цветной показатель	0,5-1,0	0,6±0,07	0,4±0,06	0,3±0,02*

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с показателями мастита и эндометрита.

Когда животному ставили диагноз синдром «мастит-эндометрит», процесс протекал в короткий промежуток времени (2 – 7 суток) и в дальнейшем сопровождался выраженными клиническими проявлениями. Концентрация гемоглобина в крови коров с клинической формой мастита и остром послеродовом эндометрите находилась в границах физиологической нормы у 43,4 % животных. Повышение (17,8 %) и понижение (38,8 %) концентрации гемоглобина происходило в равных количествах.

При серозно-фибринозном мастите количество эритроцитов, соответствующие физиологической норме, у коров в начале лактации составляло 39,4 %, а у 63,5 % животных при гнойно-катаральном мастите их содержание было снижено. Повышения количества эритроцитов не отмечалось при серозно-

катаральном эндометрите. При гнойно-катаральном эндометрите в границах нормы было только 8,5 % животных.

Содержание тромбоцитов при клинических формах мастита и остром послеродовом эндометрите у коров в начале лактации по сравнению с физиологическими нормами для клинически здоровых животных снижалось на 26,6 %, а при синдроме «мастит-эндометрит» – на 39,6 % (таблица 12).

Таблица 12 – Тромбоцитограмма коров в начале лактации при синдроме «мастит-эндометрит»

Показатели	Физиологические нормы ¹	Мастит (n = 10)	Эндометрит (n = 10)	Синдром «мастит-эндометрит» (n = 10)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	100,0-800,0	275,00±11,04	225,20±14,50	223,00±12,18*
Средний объем тромбоцитов, фл	5,0-10	10,25±0,12	8,99±0,17	7,02±0,03**
Тромбокрит, %	0,15-1,0	0,19±0,03	0,18±0,02	0,17±0,01

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с показателями мастита и эндометрита.

Таким образом, исследования клинико-морфологического состава крови коров в начале лактации с диагнозами мастит, эндометрит и синдром «мастит-эндометрит» позволяют оценить тяжесть патологического процесса в каждом случае, но не позволяют проводить четкую дифференциальную диагностику, основываясь только на клиническом анализе крови, поскольку они не являются строго специфичными и в следствии этого не могут быть маркерами.

На основании вышеизложенного можно прийти к следующему заключению:

- выраженный лейкоцитоз, эозинофилия и лимфоцитоз наблюдается при гнойно-катаральном мастите, катарально-гнойном эндометрите и синдроме «мастит-эндометрит» в начале лактации независимо от формы его возникновения;

- содержание тромбоцитов при клинических формах мастита и остром послеродовом эндометрите по сравнению с физиологическими нормами для клинически здоровых животных и снижается в 1,2 раза, а при синдроме «мастит-эндометрит» – в 1,4 раза;

- насыщенность крови гемоглобином снижается соответственно на 17,41 % при клинических формах мастита и остром послеродовом эндометрите по

сравнению с физиологическими нормами для клинически здоровых животных и на 22,70 % при синдроме «мастит-эндометрит»;

– СОЭ увеличивается в 1,41 раза при синдроме «мастит-эндометрит» и в 1,32 раза при клинических формах мастита и остром послеродовом эндометрите по сравнению с физиологическими нормами для клинически здоровых животных.

Проведенные экспериментальные исследования при синдроме «мастит-эндометрит» в начале лактации свидетельствуют о том, что в крови коров происходят существенные биохимические изменения (таблица 13).

Таблица 13 – Биохимические показатели крови коров в начале лактации при синдроме «мастит-эндометрит»

Показатели	Физиологические нормы ¹	Мастит (n = 10)	Эндометрит (n = 10)	Синдром «мастит-эндометрит» (n = 10)
Общий белок, г/л	57,0-81,0	76,33 ± 0,67	80,56 ± 0,67	79,64 ± 0,72
Альбумины, г/л	21,0-36,0	30,84 ± 0,15	31,77 ± 0,15	27,20 ± 0,16*
Глюкоза, ммоль/л	2,5-4,2	2,76 ± 0,06	2,68 ± 0,03	2,90 ± 0,08*
Холестерин, ммоль/л	3,0-8,0	5,13±0,23	5,42±0,14	6,82±0,11*
Мочевина, ммоль/л	2,0-7,5	5,34 ± 0,32	6,73 ± 0, 26	7,47 ± 0,43*
Креатинин, мкмоль/л	67,0-175,0	112,64 ± 3,60	123,90 ± 3,60	94,93 ± 5,91**
Билирубин	0,17-8,55	3,63 ± 0,47	4,27 ± 0,47	4,22 ± 0,41
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,0-5,0	2,12 ± 0,08	2,37±0,07	2,38±0,06*
Билирубин общий, мкмоль/л	5,0-10,0	5,34±3,25	10,24±2,17	13,4±2,21*
Магний	0,74-1,1	0,83 ± 0,09	0,88 ± 0,09	0,95 ± 0,07*
Кальций	2,43-3,1	1,79 ± 0,14	1,88 ± 0,14	1,80 ± 0,04

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с показателями мастита и эндометрита.

Биохимические исследования сыворотки крови от коров, больных клиническими формами мастита, острым послеродовым эндометритом и синдромом «мастит-эндометрит» в динамике болезни показали, что у животных происходят определенные изменения в обмене белка, углеводов, синтезе каротина и кислотно-щелочного равновесия.

В начале болезни отмечается уменьшение количества общего белка и

альбуминов, повышается уровень β - и γ - глобулинов, что является одним из показателей иммунологической перестройки организма. Существенное снижение синтеза альбуминовой фракции в крови коров в начале лактации – неблагоприятный признак, свидетельствующий о том, что происходит снижение защитных компенсаторных сил организма.

Повышенный уровень сахара в крови в этот период характеризует высокий уровень биоэнергетических процессов в организме, что является хорошим показателем защитных сил организма. Значительное отклонение отмечали в показателях гликонеогенеза при клинических формах мастита и остром послеродовом эндометрите в 1,15 раза, а при синдроме «мастит-эндометрит» – в 1,29 раза ($p < 0,01$).

Как следует из полученных данных, уровень холестерина у всех коров с синдромом «мастит-эндометрит» в начале лактации оказался выше по сравнению с физиологическими нормами для клинически здоровых животных ($p < 0,05$).

Следует подчеркнуть, что содержание в крови холестерина выше у животных при синдроме «мастит-эндометрит», независимо от формы возникновения, по сравнению с клинически здоровыми животными ($p < 0,05$). Причем концентрация холестерина у коров при синдроме «мастит-эндометрит» несколько выше ($4,82 \pm 0,8$ ммоль/л), чем у животных при клинических формах мастита и остром послеродовом эндометрите ($4,42 \pm 3,04$ ммоль/л) при ($p < 0,05$).

Содержание креатинина в сыворотке крови клинически здоровых коров в начале лактации составляет $88,23 \pm 1,27$ мкмоль/л. В то же время при серозно-фибринозном и гнойно-катаральном мастите, а также при остром эндометрите с небольшими вариациями в параметрах данный показатель оказался в 1,12 раза, а при синдроме «мастит-эндометрит» – в 1,35 раза выше ($p < 0,01$).

В начале лактации отмечали увеличение общего билирубина ($p < 0,05$) у коров с клиническими формами мастита и остром послеродовым эндометритом и при синдроме «мастит-эндометрит» при абсолютном увеличении прямого билирубина в 1,37 раза ($p < 0,05$) и 1,41 раза ($p < 0,05$). При этом соотношение общего билирубина возрастало в 1,9 раза ($p < 0,05$) и 2,5 раза ($p < 0,05$) соответственно по

сравнению с физиологическими нормами для клинически здоровых животных.

Содержание мочевины повышалось до $2,7 \pm 0,06 \dots 3,9 \pm 0,05$ ммоль/л во всех группах коров при различных клинических формах мастита и эндометрита, а также при синдроме «мастит-эндометрит».

В результате синдрома «мастит-эндометрит» развивался симптом, обусловленный сенсбилизацией организма и антигеном измененной железистой ткани вымени и инволюлируемой слизистой оболочкой матки.

Установлены незначительные изменения по следующим показателям: щелочной фосфатазе, концентрации кальция – только одно животное (14,28 %). Повышение концентрации билирубина отмечали у двух животных, что составляло 28,5 %, у одного из них до 313 мкмоль/л при этом в анамнезе была выявлена гепатопатия. Следующие показатели, которые имеют отклонения, – это содержание общего белка и концентрация магния (у трех животных) – 42,85 %.

При воспалительных процессах в молочной железе и матке в результате деструкции тканей образуются дополнительные аутоантигены, которые вместе с антигенами, вызвавшими патологический процесс, реабсорбируются в кровь, где благодаря высокому уровню факторов гуморального иммунитета, происходит образование крупных иммунных комплексов ($C_4 : C_3 = 1,2$). В начале лактации у больных коров вырабатывается одинаковое количество иммуноглобулинов класса G. Однако количество (C_3) ЦИКов образуется больше у животных с патологией молочной железы и половых органах, поскольку они являются органами мишенями.

Следовательно, у больных коров различными формами клинических маститов и эндометритов происходят характерные изменения гуморальных факторов защиты. В начале лактации в ранний послеродовой период снижение уровня общего белка и фракции γ - глобулинов у больных животных компенсируется высокой аффинностью антител, а также стабилизацией процессов образования и элиминации ЦИКов.

Существенные изменения наблюдали при исследовании концентрации ферментов аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АсАТ и АлАТ).

Практически у всех больных животных (85,71 %) оба этих показателя были повышены.

АсАТ и АлАТ необходимо рассматривать вместе, так как они отвечают как за функциональное состояние сердечной мышцы, так и за функциональное состояние печени (таблица 14).

Таблица 14 – Изменения ферментного состава крови коров в начале лактации при синдроме «мастит-эндометрит»

Показатели	Физиологические нормы ¹	Мастит (n = 15)	Эндометрит (n = 15)	Синдром «мастит-эндометрит» (n = 15)
Щелочная фосфатаза	0,0-500,0	109,18 ± 3,71	94,52 ± 4,21	123,99 ± 2,59**
Аспаратаминотрансфераза	78,0-132,0	85,32 ± 3,76	87,92 ± 3,06	105,14 ± 3,36*
Аланинаминотрансфераз	11,0-40,0	19,10 ± 0,75	23,02 ± 0,35	19,32 ± 0,38*
ЛДГ, Ед/л	80,0-100,0	82,3±14,17	88,3±12,74	165,4±19,67**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с показателями мастита и эндометрита.

При анализе полученных данных установлено, что коэффициент Ритиса (АсАТ/АлАТ = 1,3), несмотря на повышение АсАТ и АлАТ, в пяти случаях из семи оказался ниже 1,3. Таким образом, это свидетельствует о наличии гепатопатии у более чем 70,0 % исследованных коров при синдроме «мастит-эндометрит» в начале лактации. Этот факт подтверждается повышением уровня печеночных ферментов в разной степени.

Выяснилось, что у коров при синдроме «мастит-эндометрит» отмечается достоверное снижение содержания магния по сравнению с физиологическими нормами для клинически здоровых животных ($p < 0,05$). Концентрация снижается в 1,07 различных клинических формах мастита и эндометрита и в 1,28 раза при синдроме «мастит-эндометрит».

Исходные показатели уровня гормонов крови у коров в начале лактации при синдроме «мастит-эндометрит» отражены в таблице 15.

Таблица 15 – Колебания уровня гормонов в крови коров в начале лактации при синдроме «мастит-эндометрит»

Показатель	Физиологические нормы ¹	Мастит (n = 15)	Эндометрит (n = 15)	Синдром «мастит-эндометрит» (n = 15)
ФСГ, мМЕ/л	10,0-20,0	15,6±0,3	14,8±0,2	13,4±0,2*
ЛГ, мМЕ/л	10,0-20,0	13,6±0,2	12,3±0,2	10,8±0,7*
Прогестерон, нмоль/л	50,0-100,0	69,6±2,7	59,9±3,1	88,9±2,4*
Эстрадиол, пмоль/л	150-500,0	250,5±23,4	278,9±34,7	135,7±27,8*
Тестостерон, нмоль/л	0,0-1,5	0,85±0,06	0,94±0,09	0,98±0,05*

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с показателями мастита и эндометрита.

Сравнительный анализ содержания гормонов в крови коров различными клиническими формами мастита и эндометрита и при синдроме «мастит-эндометрит» в сравнении физиологическими нормами для клинически здоровых животных показал, что у коров в начале лактации содержание эстрадиола было ниже на 34,5 % ($p < 0,05$), ЛГ – на 15,5 % ($p < 0,05$); содержание прогестерона было повышено на 25,1 % ($p < 0,05$). У 46,6 % коров содержание эстрадиола опускалось ниже границу физиологической нормы в 120 пмоль/л.

Следовательно, на основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что при различных клинических формах мастита и эндометрита, а также при синдроме «мастит-эндометрит» отмечается:

– снижение уровня глюкозы, увеличение уровня общего билирубина в 1,4 раза при различных клинических формах мастита и эндометрита и в 1,5 раза при синдроме «мастит-эндометрит»;

– переизбыток креатинина способствует либорилизации функции эозинофилов, в результате патологического течения процесса развивается симптом, обусловленный сенсбилизацией организма и антигеном измененной железистой ткани молочной железы и слизистой оболочки матки.

3.3. ВИДОВОЙ СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ СОДЕРЖИМОГО МАТКИ И МОЛОКА У КОРОВ В НАЧАЛЕ ЛАКТАЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ «МАСТИТ-ЭНДОМЕТРИТ»

Результаты, полученные в ходе экспериментов по изучению микрофлоры матки у коров впервые 15 дней после отела представлены в данных рисунка 4. В 45% случаев пробы, взятые на 1-3 день после отела, оказались стерильными.

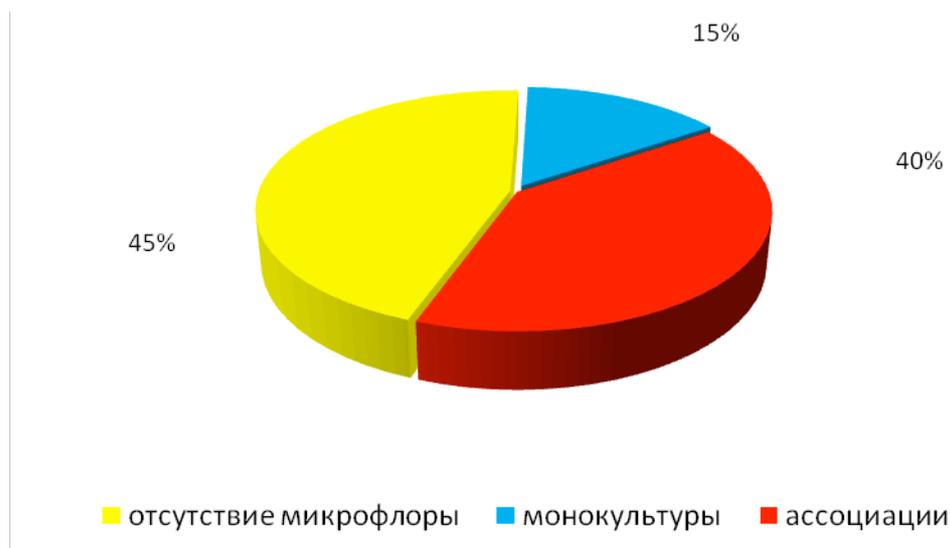


Рисунок 4 - Наличие микрофлоры в половых путях здоровых коров на 1-3 день после отела.

В 15% микроорганизмы представлены монокультурами стафилококков. В 40% выделяли ассоциации микроорганизмов в различных сочетаниях: *E.coli* + *K. pneumonia* (18,75%), *E.coli* + *P. mirabilis* (12,5%), *S. desinteriae* + *S. flexneri*(25%), *S.boudi*+*S.sonnei* (25%), *E.coli* + *C. albicans* (12,5), *P. aeruginosa* + *A. flavus* (6,25%).

В ассоциациях микроорганизмы были выделены у 15% животного: *St. aureus* + *E. coli* +*K. pneumonia* – 66,7%. *S. aureus* + *E. coli* – 33,3%, У 20% животных микрофлора не выделена (рисунок 5).

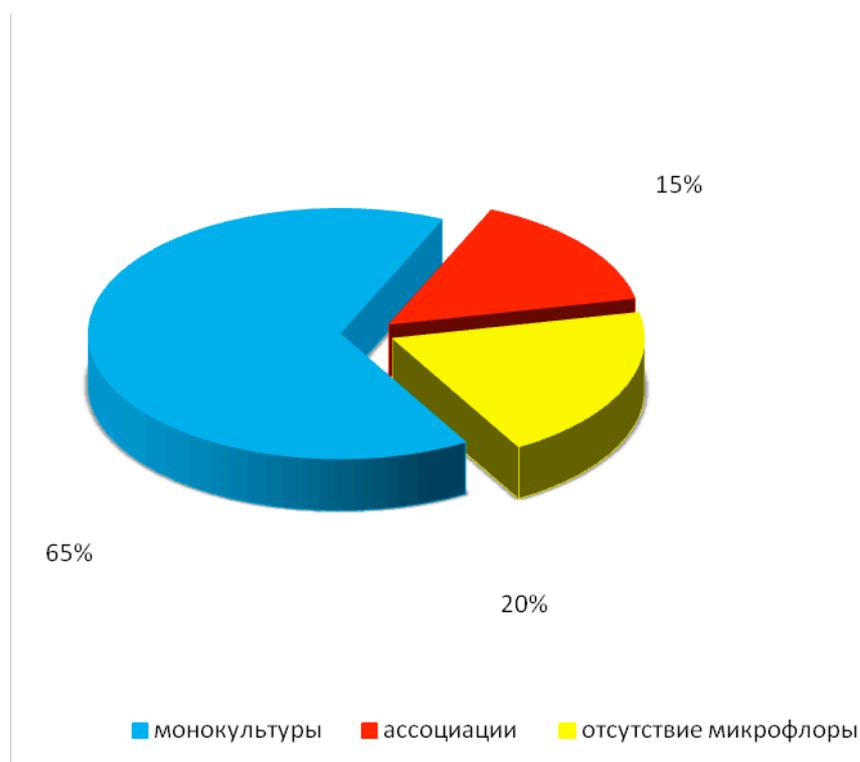


Рисунок 5 - Наличие микрофлоры в половых путях здоровых коров на 5-8 день после отела.

К 9-15 дню в основном, у животных этой группы в (55%) выделяли монокультуры: *S. aureus* у 36,4% животных, *E. coli* – у 36,4%, *K. pneumoniae* – у 18,2%, *S. pyogenes* – у 9,1% коров (таблица 16).

Таблица 16 - Микробная контаминация матки больных коров синдромом «мастит-эндометрит»

Выделенная микрофлора	Выделено культур		Гемолитическая активность		Реакция плазмокоагуляции		Патогенность для лабораторных животных	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Стафило, стрепто, дипло-монококки	55	56,1	20	36,3	7	12,7	12	21,8
Кишечная палочка	22	22,4	8	36,3	-	-	6	27,2
Протей вульгарный	25	14,1	11	44,0	-	-	8	32,0
Синегнойная палочка	6	3,5	5	83,3	-	-	3	50,0
Плесневые и дрожжеподобные грибы	28	15,8	16	57,1	-	-	11	39,3

В ассоциациях микрофлору выделяли у 30% животных, которая была представлена следующими культурами: *S. aureus* + *E. coli* – 18,2%, *S. aureus* + *E. coli* + *P. mirabilis* – 18,2%, *K. pneumoniae* + *S. aureus* + *E. coli* – 9,1%, *S. aureus* + *E. coli* + *P. vulgaris* – 9,1%. У 15% животных из содержимого матки микрофлора не выделена. Выделенные микроорганизмы из содержимого матки здоровых животных не обладали гемолитической активностью, были не патогенны для лабораторных животных.

При микробиологическом исследовании молока от 43 коров, с синдромом «мастит-эндометрит», было выделено 16 видов микроорганизмов и 4 вида грибов, всего 103 изолята (рисунок 6).

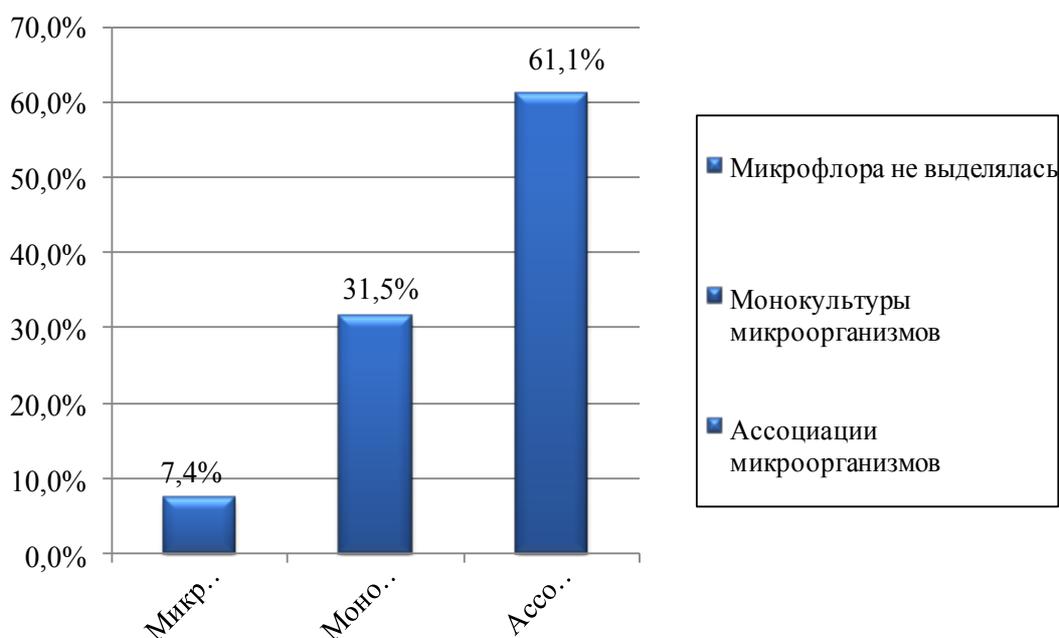
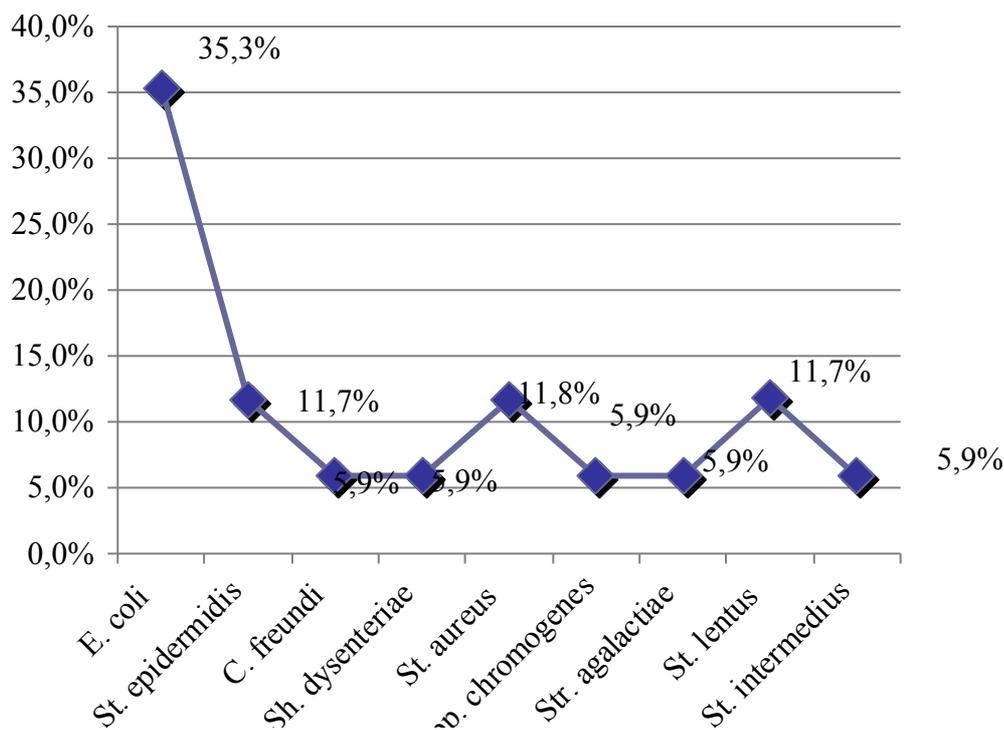


Рисунок 6 – Микрофлора вымени, выделенная от коров с синдромом «мастит-эндометрит»

У 92,6 % коров при синдроме «мастит-эндометрит», выделялась условно-патогенная микрофлора. При посевах молока из пораженных долей вымени на МПА в чашках Петри обнаруживали массовый рост микробных колоний. Причем в ряде случаев у 7,4 % животных, в секрете вымени микрофлора не выделялась, воспаление протекало как асептическое.

В монокультуре микрофлору выделяли у 30,5 % коров: *E. coli*, *St. epidermidis*, *C. freundii*, *Sh. dysenteriae*, *St. aureus*, *St. hyicus* spp. *chromogenes*, *Str. agalactiae*, *St. lentus*, *St. intermedius* (рисунок 7).

Рисунок 7 - Монокультуры микроорганизмов, выделенных из вымени коров с синдромом "мастит-эндометрит"



У 69,5 % коров, с синдромом «мастит-эндометрит», микрофлора выделялась в ассоциациях. В исследуемом материале встречались следующие ассоциации бактерий: *Candida citerrii* + *Candida glabrata* + *St. saccharolyticus* + *St. lentus* + *C. freundii*; *Asp. fumigatus* + *St. epidermidis*; *Candida rugosa* + *St. epidermidis* + *E. coli*; *E. coli* + *Str. agalactiae*; *Str. agalactiae* + *St. epidermidis*; *St. epidermidis* + *St. aureus* + *Str. agalactiae* + *Str. Haemolyticus*. (рисунок 8).

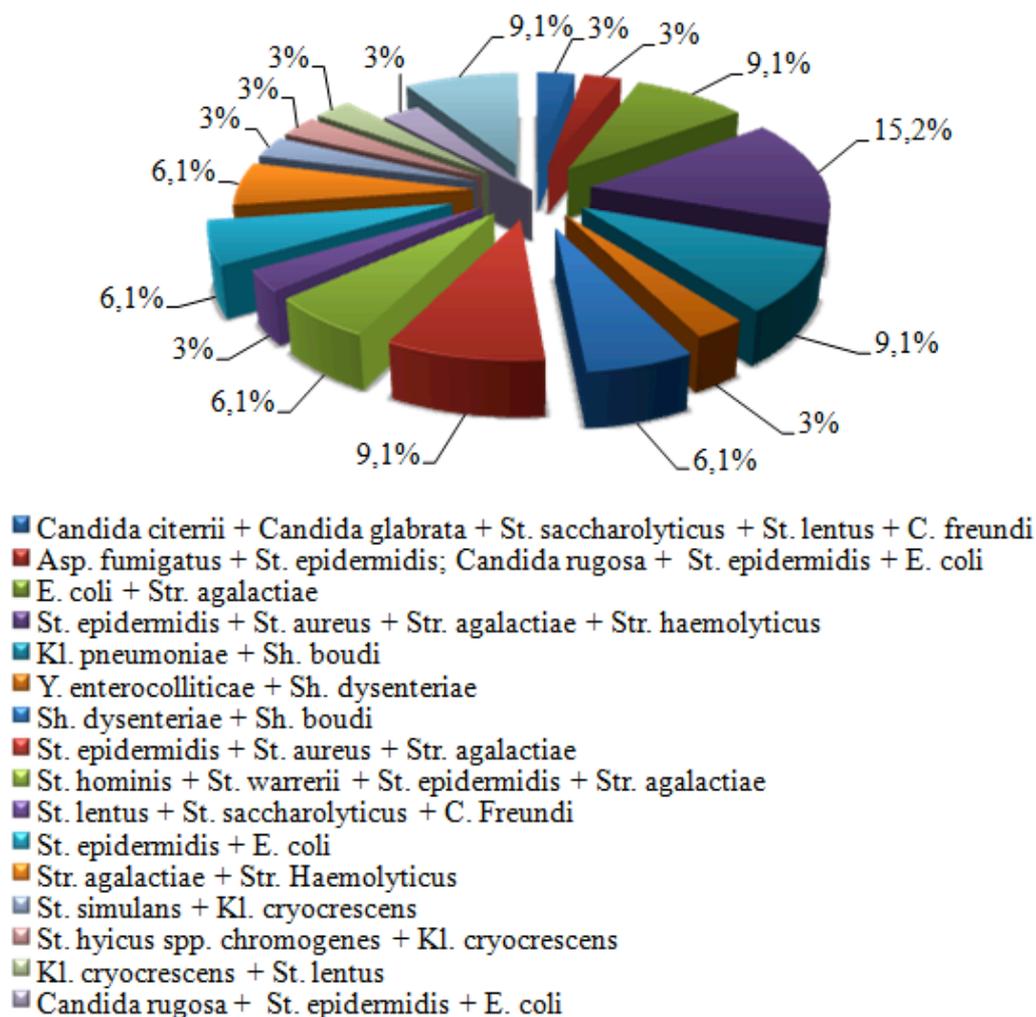


Рисунок 8 – Ассоциации микроорганизмов, выделенных из вымени коров, с синдромом «мастит-эндометрит»

В 5 пробах были выявлены грибы: *Asp. fumigatus*, *Candida rugosa*, *Candida glabrata*, *Candida citerrii*. Гемолитической активностью обладали 57,8 % культур, патогенными для лабораторных животных были 43,9 % культур.

Нами также проводилась работа по определению чувствительности выделенной микрофлоры к ряду антибиотиков диско-диффузным методом.

Анализ данных таблицы 17 показал, что не все антибиотики обладают высокой антимикробной активностью. Так, препараты пенициллинового ряда не препятствует росту энтеробактерий, стафило - и стрептококков. К наиболее активным антибиотикам, препятствующим росту микрофлоры, отнесены «Ципрофлоксацин» и «Цефазолин».

Таблица 17 – Чувствительность микрофлоры к распространенным антибиотикам применяемых, в ветеринарии для лечения мастита и эндометрита

Антибиотики и противомаститные препараты	Зона задержки роста, мм					
	E. coli	Kl. pneumonia	Staph. epidermidis	Staph. aureus	Str. agalactiae	Str. haemolyticus
Сангвимаг	25,8±0,37	23,8±0,2	26,6±0,24	26,8±0,2	27±0,45	25,4±0,4
Пенициллин	0	0	0	0	0	0
Гентамицин	14,6±0,24	14,8±0,58	20±0,45	20,8±0,2	16,2±0,2	13,4±0,4
Эритромицин	10,6±0,24	6,6±0,24	15,6±0,24	15,4±0,24	12,8±0,2	0
Стрептомицин	19,2±0,37	0	15,4±0,4	16,8±0,2	0	0
Олеандомицин	10±0,55	8,6±0,24	13,4±0,68	12,6±0,4	12,4±0,24	12,2±0,2
Ампициллин	22,4±0,4	0	15,8±0,2	16,8±0,2	11,2±0,2	12,4±0,2
Левомоцитин	23±1,05	12,8±0,2	15,6±0,24	15,2±0,2	16,4±0,24	16,8±0,2
Канамицин	15±0,45	12,6±0,24	17±0,55	18,2±0,2	9,6±0,4	11,2±0,2
Ципрофлоксацин	22,2±0,2	21,6±0,24	22,4±0,51	21,4±0,4	21,8±0,2	22,8±0,2
Цефазолин	21,2±0,37	16,8±0,2	21,2±0,2	21,4±0,24	21,6±0,24	22,4±0,4
Маститет Форте	16,4±0,24	13,2±0,2	15,6±0,24	17,4±0,4	15,2±0,2	18,2±0,2
Лактобай	15,8±0,2	15,2±0,2	13,8±0,2	15,2±0,2	15,4±0,24	12,8±0,2
Ваккамаг	16,2±0,2	17,2±0,2	16,4±0,24	18,2±0,37	17,6±0,24	18,8±0,2
Гамарет	16,6±0,24	18,2±0,2	19,4±0,51	20,2±0,37	19,4±0,4	17,8±0,2
Мастисан-А	15,2±0,2	13,8±0,2	15,6±0,24	15,8±0,2	16,8±0,2	15,8±0,2

При исследовании смывов из шейки матки у 96 больных синдромом «мастит-эндометрит» коров было установлено, что у 25% коров выделяются микроорганизмы в виде монокультуры. Из них 62,5% составляют энтеробактерии, 25% стафилококки, 12,5% - шигеллы.

Ассоциации микроорганизмов были изолированы у 75% исследованных животных и представлены в различных сочетаниях: E.coli + S. aureus – 41,7%, E.coli + S. aureus + C. albicans – 8,3%, E.coli + P. Mirabilis - 8,3%, St. aureus + S. faecalis – 4,2%, S. aureus + S. faecalis + E.coli -12,5%, S. desinteriae E.coli + S.boudi - 4,2%, E.coli + P. aeruginosa – 8,3%, S. desinteriae + I. enterocolitica + C. glabrata – 4,1, S. desinteriae + P. citrinum -4,2%, E.coli + P. mirabilis + K. cryocrescens + P. aeruginosa – 4,2% и др.

При этом монокультуры и, особенно, их ассоциации обладали гемолитическими свойствами (43-54% случаев) и положительной реакцией плазмокоагуляции (33-45%), действовали летально на лабораторных животных (31-54%) (рисунок 9).

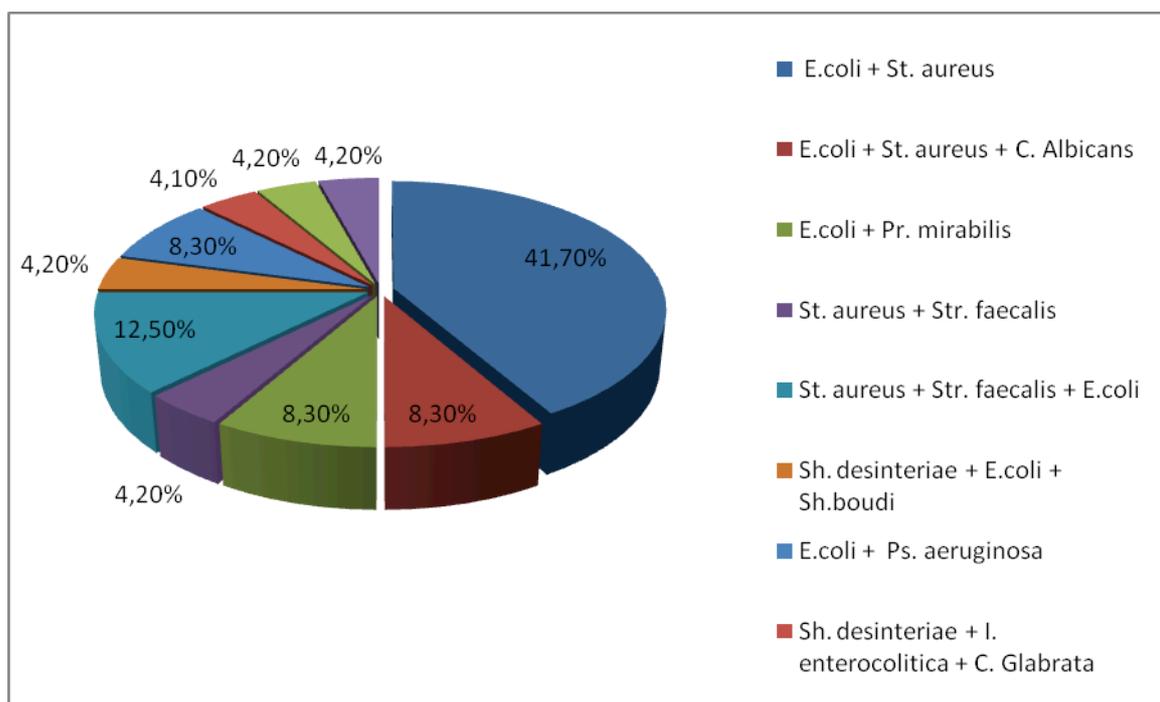


Рисунок 9 - Ассоциации микрофлоры матки больных коров синдромом «мастит-эндометрит»

Чувствительность выделенной микрофлоры из матки коров к антимикробным препаратам устанавливали *in vitro* при помощи следующих методов: диффузии в агар с использованием лунок и методом дисков. В качестве тест культур использовали суточные чистые культуры микроорганизмов, выделенных от коров с острым гнойно-катаральным эндометритом (таблица 18).

Таблица 18 - Чувствительность микрофлоры к химиотерапевтическим препаратам

Антибиотики и антимикробные препараты	Зона задержки роста в мм.						
	E.coli	S. aureus	P. mirabilis	P. aeruginosa	S. faecalis	S. desinteriae	I. enterocolitica
интрамицин	32,2	26,5	28,7	25,6	30,7	26,5	22,8
тетрасоль	25,4	26,5	30,4	28,7	28,8	31,4	33,5
эндомаст	22,4	28,3	29,3	23,4	30,6	27,6	25,1
нитокс	37,1	29,6	-	-	23,8	-	-
амоксциллин	28,5	23,8	-	-	18,7	20,5	28,1
гентамицин	30,4	33,7	-	-	27,3	28,3	32,4
эндометромаг - Т	23,7	24,8	-	-	32,2	19,8	22,2
метролек	12,5	-	-	-	13,2	14,6	-
эндометромаг-Био	-	-	-	-	10,2	-	11,4

Выделенная микрофлора была высоко чувствительна к таким антимикробным препаратам, как «Тетрасоль», «Интрамицин», «Эндомаст».

На полевые штаммы кишечной палочки, стафилококки, стрептококки и др. бактерицидно действовали и давали большую зону задержки роста такие антибиотики и антибактериальные препараты как «Нитокс», «Амоксициллин», «Гентамицин», «Эндометраг-Т».

При этом эти же препараты не задерживали рост протей и синегнойной палочки. Препараты «Метролек», «Эндометраг-Био» вызывали незначительную задержку роста выделенных культур.

Данные исследования показали, что у 45% коров полость матки в первые дни после родов стерильна в большинстве случаев и свободна от условно-патогенной микрофлоры. У остальных коров она в той или иной степени контаминирована условно-патогенной микрофлорой и основное ее обсеменение происходит в первые 4-5 дней после отела.

Также установлено, что у коров с синдромом «мастит-эндометрит» в 75% случаев в половом аппарате и секрете вымени находятся ассоциации различных условно-патогенных микроорганизмов и только в 25% выделяются монокультуры из которых в 62,5% случаев составляет кишечная палочка. При этом монокультуры и, особенно, их ассоциации обладали гемолитическими свойствами, и действовали летально на лабораторных животных.

На основании полученных нами данных можно сделать вывод, что, несмотря на существенный арсенал противомикробных препаратов, наиболее активных в отношении патогенной микрофлоры остается все меньше. Поэтому нужно проводить работу по изысканию совершенно новых композиций антимикробных препаратов.

3.4 КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДА ПРИ СИНДРОМЕ «МАСТИТ-ЭНДОМЕТРИТ»

По результатам проведенной дифференциальной диагностики сформировали две опытные группы по принципу аналогов. Больных животных в каждой группе разбили на две аналогичных подгруппы в зависимости от кратности применения препаратов. Препараты применяли подкожно в терапевтической дозе согласно инструкции.

Препарат «Цефтонит[®]» (организация-производитель ЗАО «Нита-Фарм», серия – 004211212) применяли парентерально в сравнении с препаратом «Cobactan 2,5 %» (организация-производитель Интервет Интернешнл ГмбХ Унтершляйсхем, Германия, серия – А576А01) в сочетании с внутриматочным и подкожным применением препарата «Монклавит-1[®]» (организация-производитель ООО «Оргполимерсинтез СПб»).

В опыте изучена антагонистическая активность по отношению к условно-патогенным микроорганизмам, выделенным из половых органов и секрета вымени от коров, с синдромом «мастит-эндометрит».

Штаммы, выделенные в ходе исследования были патогенны для белых мышей и в 35% случаев образовывали зону гемолиза на кровяном агаре.

Для изучения антагонистической активности взяты следующие тест - культуры: *E. coli*, *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Pr. mirabilis*, *Pr. vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *St. epidermidis*, *Sh. boudi*, *Str. piogenes*.

Результат учитывали по зоне задержки роста между препаратами «Цефтонит[®]» и «Монклавит-1[®]» и тест-микробом.

По представленным в таблице 19 данным, препарат «Цефтонит[®]», обладает достаточно высокой антагонистической активностью по отношению тест - культурам, кроме того установлено, что при совмещении двух изучаемых препаратов их антагонистическая активность увеличивается.

Так препарат «Цефтонит[®]» дает зону задержки роста полевого штамма *E. coli* размером 13,3 мм, препарат «Монклавит-1[®]» задерживает ее рост на 10,4 мм, а вместе они увеличивают зону задержки роста до 16,4 мм.

Аналогичная тенденция наблюдается при действии препаратов на другие тест - культуры: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. boudi*, *S. piogenes*.

Таблица 19 - Определение антагонистической активности сочетаний препаратов «Цефтонит[®]» и «Монклавит-1[®]»

Тест-микробы	Зона задержки роста, мм		
	«Монклавит-1 [®] »	«Цефтонит [®] »	«Цефтонит [®] »+ «Монклавит-1 [®] »
<i>E.coli</i>	8,3	12,4	16,4
<i>S. aureus</i>	13,3	11,3	19,4
<i>K. pneumoniae</i>	8,4	10,3	15,4
<i>P. mirabilis</i>	9,2	9,3	10,1
<i>P. vulgaris</i>	7,5	7,2	9,6
<i>P. aeruginosa</i>	11,3	11,5	14,1
<i>S. epidermidis</i>	12,4	11,7	16,2
<i>S. boudi</i>	11,3	10,4	16,6
<i>Str. piogenes</i>	9,3	8,4	15,4

Зона задержки роста наблюдалась при взаимодействии препаратов с *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. piogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. boudi* и составляла 15,4 - 19,4мм.

Результаты терапевтической эффективности препаратов «Цефтонит[®]» и «Собактан 2,5 %» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» представлены в данных таблицы 20.

Таблица 20 –Клинический эффект парентерального применения препаратов «Цефтонит[®]» и «Собактан 2,5 %» в сочетании с внутриматочным и чрезкожным применением препарата «Монклавит-1[®]»

Группа животных	Препарат	Кратность применения	Клинический эффект		Сроки выздоровления, сут.
			<i>n</i>	%	
1-я опытная (<i>n</i> = 20)	«Цефтонит [®] » (<i>n</i> = 10)	Двукратно	8	80,0	6,64±0,03*
	«Цефтонит [®] » (<i>n</i> = 10)	Трехкратно	10	100,0	7,23±0,02
Всего			18	90,0	6,93±0,02**
2-я опытная (<i>n</i> = 20)	«Собактан 2,5 %» (<i>n</i> = 10)	Двукратно	9	90,0	6,91±0,03
	«Собактан 2,5 %» (<i>n</i> = 10)	Трехкратно	10	100,0	7,74±0,02
Всего			19	95,0	7,32±0,03

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с препаратом «Собактан 2,5 %»

Препараты «Цефтонит[®]» и «Собастан 2,5 %» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» при синдроме «мастит-эндометрит» показали высокую терапевтическую эффективность.

Клинический эффект при применении препарата «Цефтонит[®]» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» наступал у 18 лактирующих коров (90,0 %) при среднем сроке восстановления функции вымени и матки – $6,93 \pm 0,02$ суток.

Парентеральное применение препаратов «Цефтонит[®]» и «Собастан 2,5 %» в сочетании с внутриматочным и навимянным введением препарата «Монклавит-1[®]» при синдроме «мастит-эндометрит» положительно сказалось на эритропоезе, в результате количество эритроцитов достоверно увеличивалось на 17,8 % ($p < 0,05$) и превосходило показатели контрольных животных.



Рисунок 10 – Динамика изменения количества эритроцитов в крови коров 1-й группы

Материалы, полученные в ходе проведения экспериментов свидетельствуют о том, что парентеральное применение препаратов цефалоспоринового ряда в сочетании с внутриматочным и чрезкожным на вымя препаратом «Монклавит-1[®]» у коров в ранний послеродовой период при синдроме «мастит-эндометрит»

оказывает положительное влияние на эритропоз, происходит затухание воспалительного процесса.



Рисунок 11 – Динамика изменения количества эритроцитов в крови коров 2-й группы

В то же время содержание в лейкограмме нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов приблизилось к таковым показателям здоровых (контрольных) животных. Общее количество лейкоцитов в одной объемной единице крови снизилось на 15,6 % ($p < 0,05$).



Рисунок 12 – Динамика изменения количества лейкоцитов в крови коров 1-й группы

Достоверное уменьшение количества лейкоцитов по сравнению со значением этого показателя до применения препаратов необходимо расценивать как свидетельство затухания под влиянием проведенной терапии воспалительного процесса в организме коров при синдроме «мастит-эндометрит».

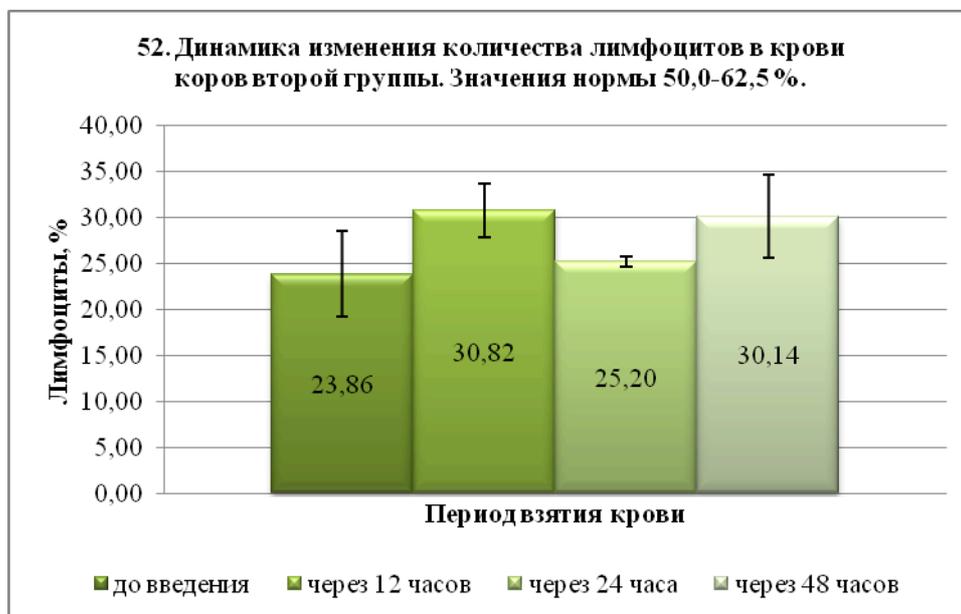


Рисунок 13 – Динамика изменения количества лейкоцитов в крови коров 2-й группы

Данные гематологических исследований крови коров при синдроме «мастит-эндометрит» свидетельствовали о том, что терапия препаратами цефалоспоринового ряда в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» способствует увеличению количества лимфоцитов на 25,5 % и гемоглобина ($p < 0,01$), и снижению гематокритного числа и СОЭ, при достоверном повышении свертываемости крови.

Анализ лейкограммы показал, что у коров при синдроме «мастит-эндометрит» после парентерального применения препаратов цефалоспоринового ряда в сочетании с внутриматочным введением и нанесением на кожу вымени препарата «Монклавит-1®» содержание эозинофилов ниже, чем у клинически здоровых коров на 31,4 %.

Однако после завершения курса лечения препаратами цефалоспоринового ряда («Цефтонит®» и «Собактан 2,5 %») и йодистыми («Монклавит-1®»)

препаратами количество эозинофилов достоверно увеличивалось на 24,0 % по сравнению с фоновыми показателями характерными для клинически здоровых животных соответствующего физиологического периода.

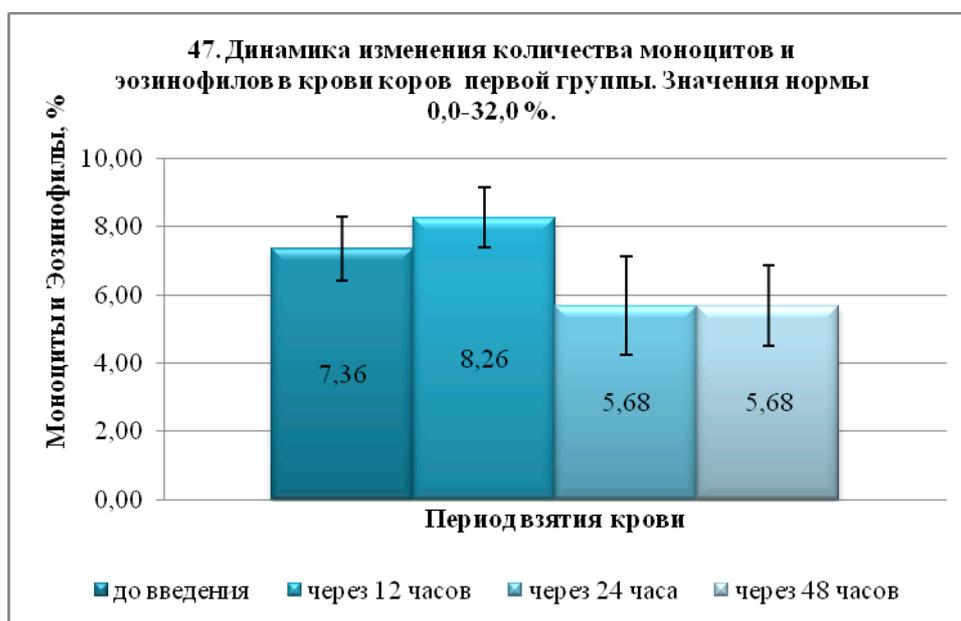


Рисунок 14 – Динамика изменения количества моноцитов и эозинрофилов в крови коров 1-й группы

Анализируя лейкограмму, можно констатировать, что после применения препаратов цефалоспоринового ряда («Цефтонит[®]» и «Собактан 2,5 %») в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» наблюдается снижение количества моноцитов и эозинофилов.

В условиях комплексного - парентерального, внутриматочного и чрезкожного применения препаратов «Цефтонит[®]», «Собактан 2,5 %» и «Монклавит-1[®]» при синдроме «мастит-эндометрит» снижение числа моноцитов до уровня клинически здоровых животных позволяет считать, что данные препараты обладают корригирующим действием в отношении этого вида клеток белой крови.

Однако наблюдаемая тенденция повышения количества нейтрофилов после проведенной парентеральной терапии препаратами «Цефтонит[®]», «Собактан 2,5 %» и внутриматочного введения препарата «Монклавит-1[®]», а также применения аэрозоля на кожу вымени данного препарата свидетельствует о том, что

гранулоциты обладают противовоспалительными свойствами при стимулирующем воздействии препаратов цефалоспоринового ряда.

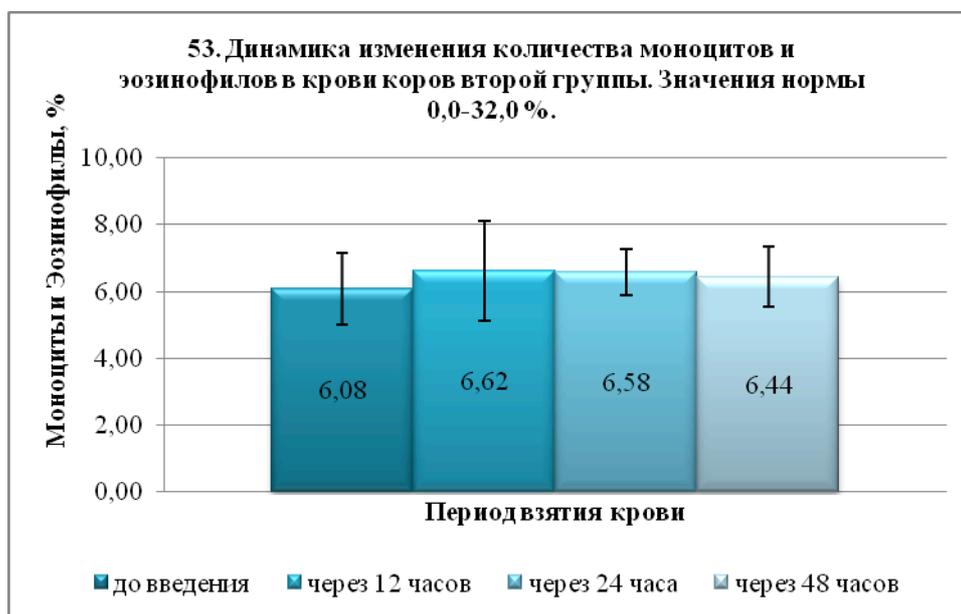


Рисунок 15 – Динамика изменения количества моноцитов и эозинрофилов в крови коров 2-й группы

Увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов характеризует наличие регенеративного ядерного сдвига, что свидетельствует о нейтрофильной фазе борьбы с воспалительным процессом.



Рисунок 16 – Динамика изменения количества гранулоцитов в крови коров 1-й группы

Количество палочкоядерных нейтрофилов у коров при синдроме «мастит-эндометрит» снижалось после лечения на 7,5 %, а динамика сегментоядерных нейтрофилов указывала на то, что воспалительный процесс находился во второй фазе течения болезни, которая характеризовалась уменьшением числа нейтрофилов при одновременном увеличении количества лейкоцитов (фаза выздоровления).

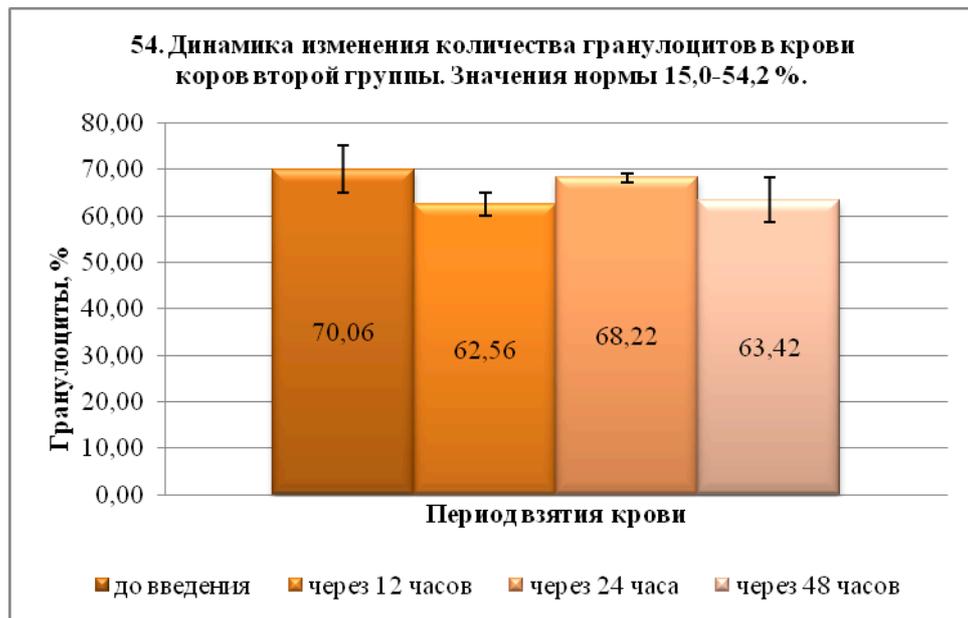


Рисунок 17 – Динамика изменения количества гранулоцитов в крови коров 2-й группы

Такое изменение форменных элементов характерно для благоприятного течения воспалительного процесса в организме животного страдавшего синдромом «мастит-эндометит». Отмечали также достоверное увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов на 27,1 %, и снижение количества сегментоядерных нейтрофилов на 11,1 %. Такое содержание нейтрофилов характеризует наличие ядерного сдвига влево, что указывает на нейтрофильную фазу борьбы с воспалительным процессом.

Выявленные изменения показателей в лейкограмме крови животных после проведенной терапии можно рассматривать как отражение ранее имевшего место воспалительного процесса с признаками завершающегося выздоровления, которое

характеризуется увеличением эозинофилов на фоне лимфоцитоза и небольшого регенеративного ядерного сдвига нейтрофилов, что является предвестником благоприятного исхода воспалительного процесса в организме коров в начале лактации.

В результате коррекции нарушения функции молочной железы препаратами «Цефтонит[®]» и «Собастан 2,5 %» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» при лечении синдрома «мастит-эндометрит» у коров существенно изменялись такие показатели, как неспецифическая резистентность, фагоцитарная активность лейкоцитов при повышенном уровне гамма - глобулинов и образовании мелких и средних циркулирующих иммунных комплексов.

Изменение этих показателей у коров в течении курса лечения указывало на то, что благодаря высокому титру антител шло интенсивное формирование циркулирующих иммунных комплексов среднего и малого размеров, тогда как их иммуноэлиминация клетками мононуклеарной фагоцитирующей системы была понижена.

Изменения за это время были выявлены в показателях жирового обмена и в содержании глюкозы, проявившиеся в снижении концентрации в крови общих липидов с $2,75 \pm 0,18$ г/л до $2,15 \pm 0,12$ г/л (на 22,6 %), данные представлены в материалах рисунков 18,19,20,21,22,23.



Рисунок 18 – Динамика изменения концентрации общего белка в сыворотке крови коров 1-й группы

Незначительное снижение общего белка после проведенного лечения отмечали у коров при синдроме «мастит-эндометрит». Наряду с этим было установлено достоверное повышение уровня общих липидов у коров после лечения с $2,98 \pm 0,31$ до $2,45 \pm 0,32$ г/л, или на 8,2 % ($p < 0,01$).

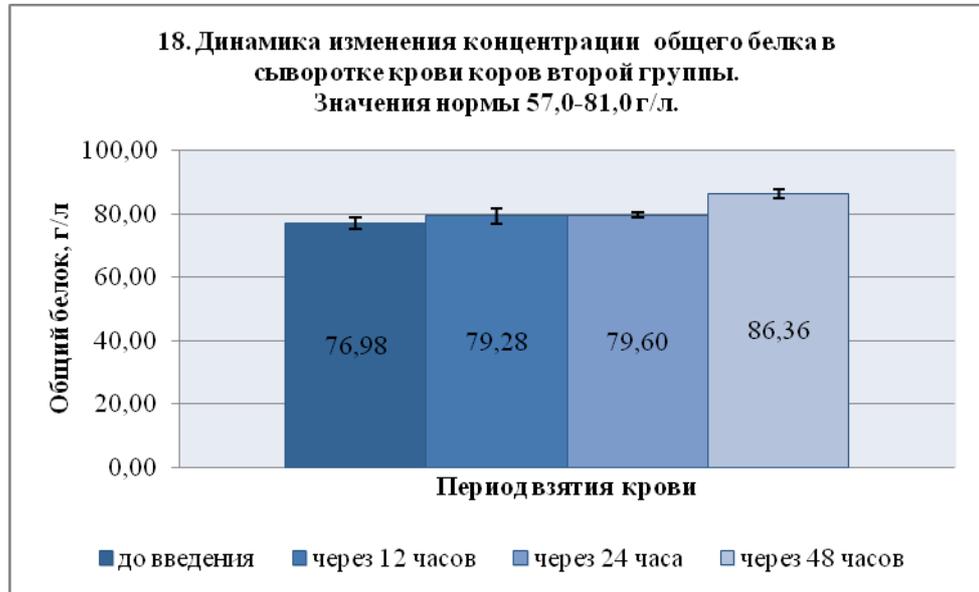


Рисунок 19 – Динамика изменения концентрации общего белка в сыворотке крови коров 2-й группы

Необходимо отметить, что колебание уровня альбуминов не превышает максимальных и минимальных значений. Динамика содержания общего белка в процессе эксперимента была в пределах физиологических норм и соответствовала показателям клинически здоровых коров соответствующего периода существования. Если количество гемоглобина в крови коров после проведенного лечения повысилось незначительно, то бактерицидная активность сыворотки крови увеличилась достоверно ($p < 0,01$).

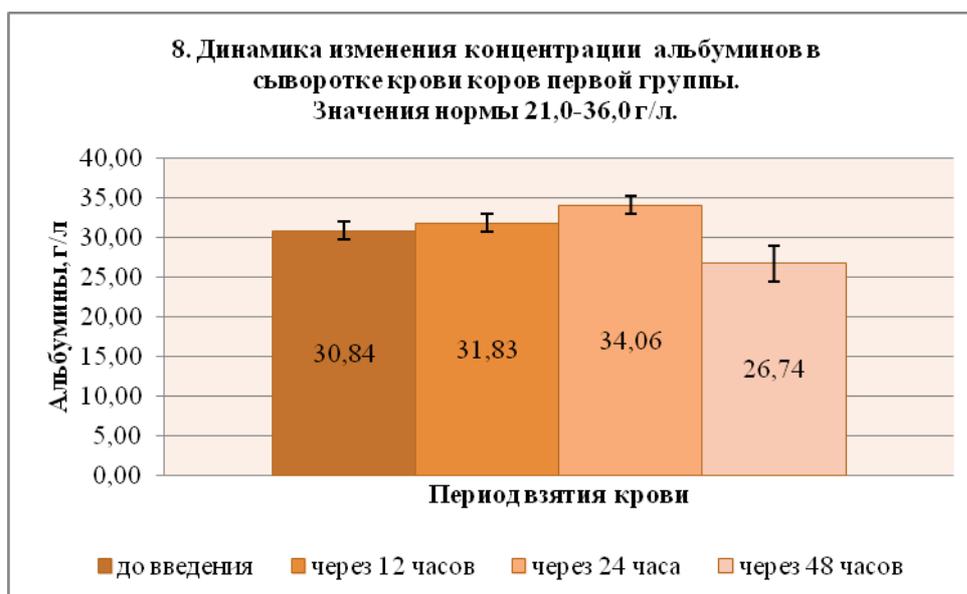


Рисунок 20 – Динамика изменения концентрации альбуминов в сыворотке крови коров 1-й группы

У коров, в процессе парентерального применения препаратов цефалоспоринового ряда в сочетании с внутриматочным введением препарата «Монклавит-1®» и нанесения на кожу вымени препарата «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит», в крови увеличивается количество альбуминов с $40,2 \pm 1,53$ до $40,2 \pm 1,53$ (на 9,1 %), содержание общего белка за счет увеличения α -глобулиновой фракции и не отражается на липидном обмене.

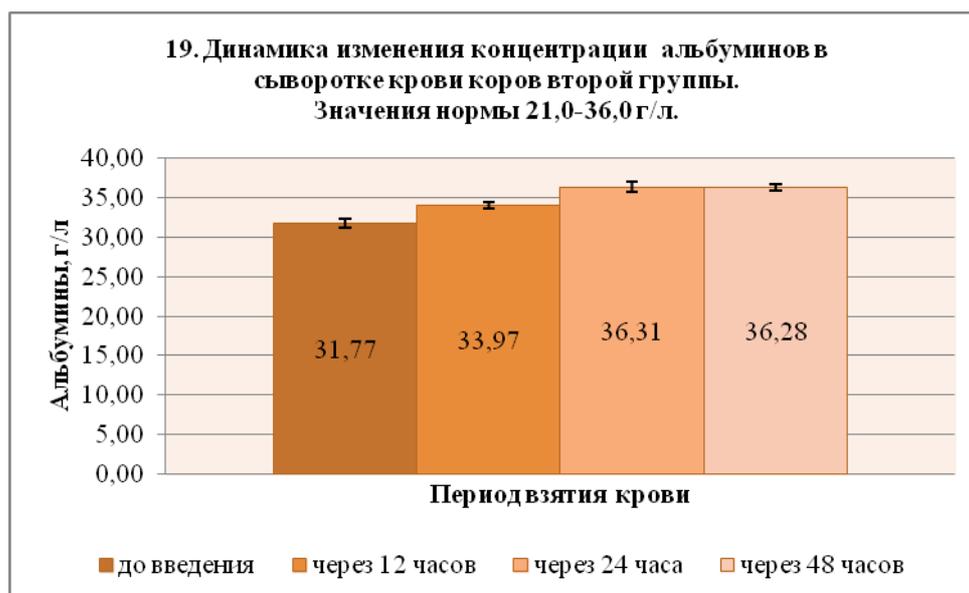


Рисунок 21 – Динамика изменения концентрации альбуминов в сыворотке крови коров 2-й группы

У коров, в процессе применения препаратов цефалоспоринового ряда в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит», в крови концентрация глюкозы незначительно снижается с $2,76 \pm 0,22$ ммоль/л до $2,59 \pm 0,18$ ммоль/л (на 11,4 %) в первой опытной группе.

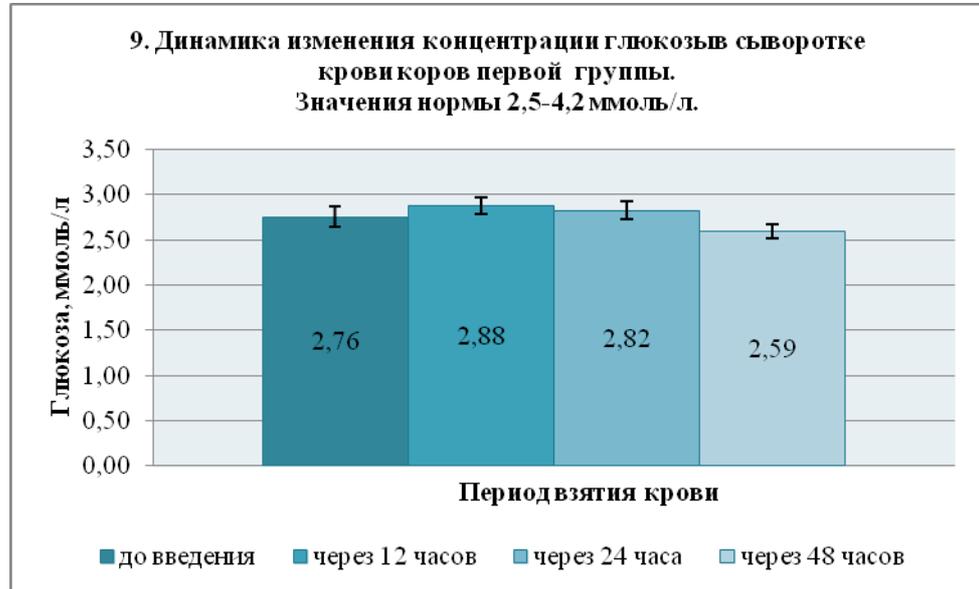


Рисунок 22 – Динамика изменения концентрации глюкозы в сыворотке крови коров 1-й группы

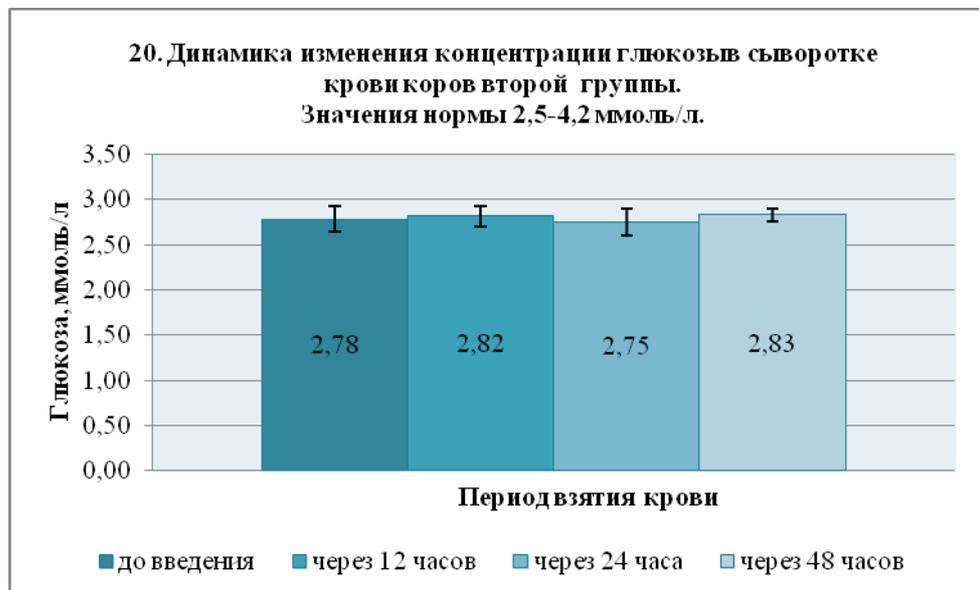


Рисунок 23 – Динамика изменения концентрации глюкозы в сыворотке крови коров 2-й группы

В то время как во второй опытной группе концентрация глюкозы в сыворотке крови повышается с $2,78 \pm 0,12$ до $2,83 \pm 0,17$ ммоль/л, что

свидетельствует о том, что препараты цефалоспоринового ряда и йодистые средства не влияют на углеводный обмен при данном заболевании животного.

Вместе с тем наличие воспалительного процесса в молочной железе и половых органах обуславливает высокие показатели бактерицидной активности сыворотки крови.

Парентеральная терапия синдрома «мастит-эндометрит» препаратами цефалоспоринового ряда в сочетании с внутриматочным введением препарата «Монклавит-1®» и нанесения его на кожу вымени отразилась в большей степени на показателях белкового обмена, при этом содержание α -глобулинов повысилось на 10,0 % и приблизилось к показателям контрольных животных, а γ -глобулинов такое увеличилось составило 5,1 %. Через 10 дней опыта отмечали уменьшение концентрации в крови коров общих липидов на 14,6 %, холестерина на 8,7 %.

Парентеральное применение препарата «Цефтонит®» в сочетании с внутриматочным введением препарата «Монклавит-1®» в течение 2 суток восстанавливает в крови активность аспартатаминотрансфераз в 1,54 раза, а препарат «Собактан 2,5 %» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» в 1,36 раза (рисунки 24 – 27).

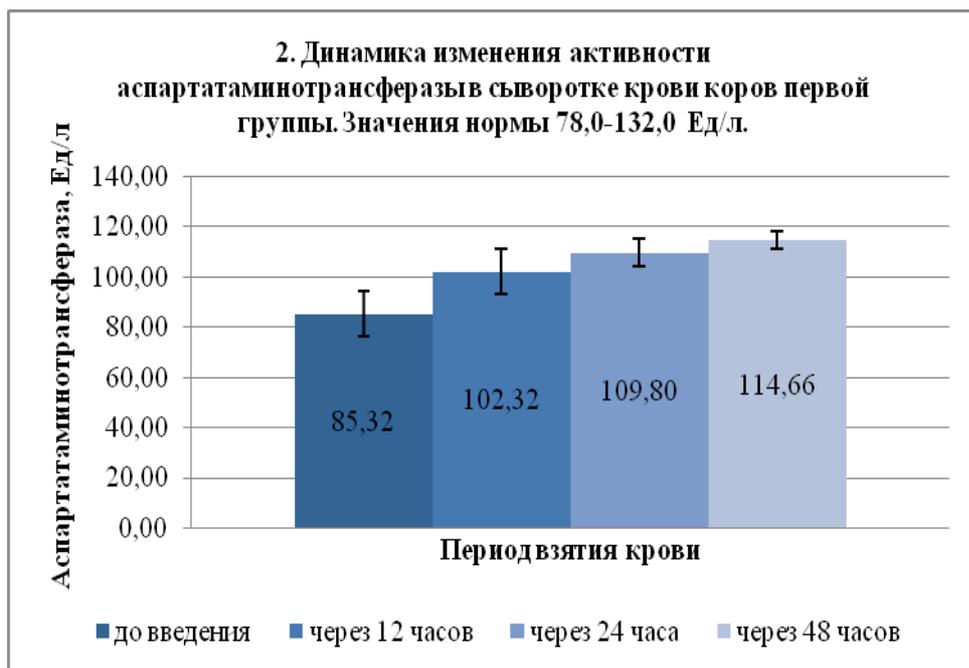


Рисунок 24 – Динамика изменения активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови коров 1-й группы.

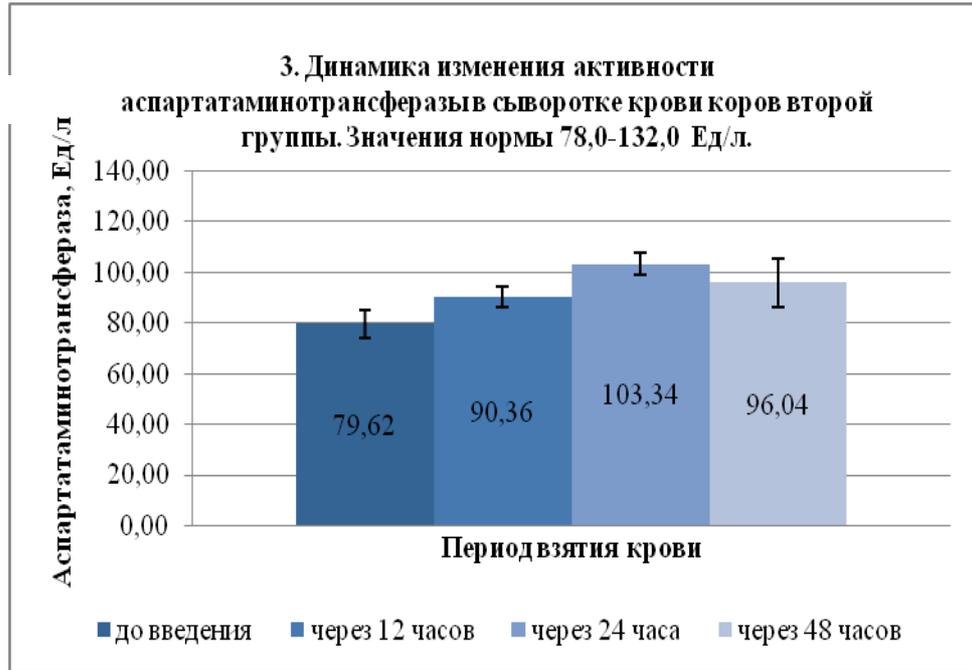


Рисунок 25 – Динамика изменения активности аспаргатаминотрансферазы в сыворотке крови коров 2-й группы.

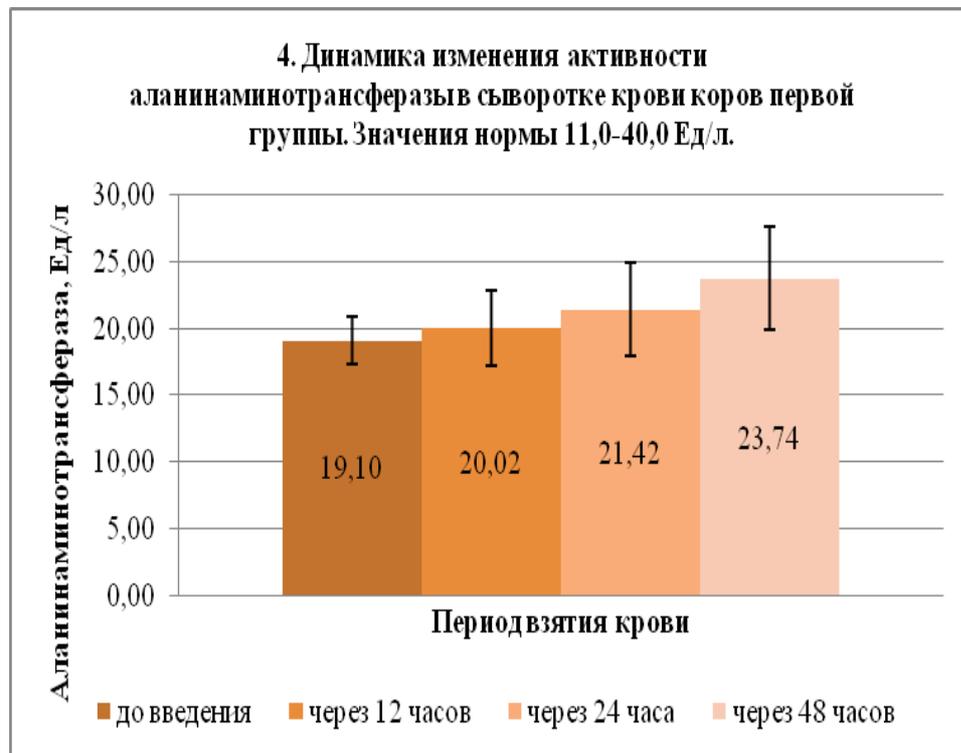


Рисунок 26 – Динамика изменения активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови коров 1-й группы.

При синдроме «мастит-эндометрит» практически все животные (85,71 %) имели повышенную активность показателей аспаргатаминотрансферазы и

аланинаминотрансферазы. Поэтому данные показатели необходимо рассматривать совместно, так как они отвечают как за функциональное состояние сердечной мышцы, так и за функциональное состояние печени.

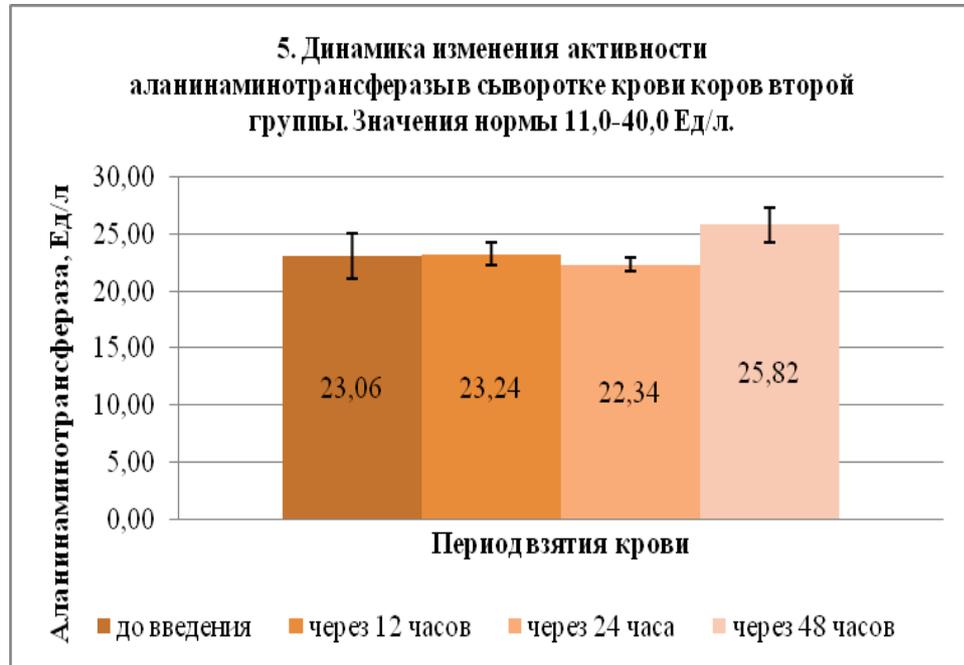


Рисунок 27 – Динамика изменения активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови коров 2-й группы.

Так, активность аланинаминотрансферазы после парантерального введения препаратов цефалоспоринового ряда в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» повышалась в течение 2 суток от начала применения препаратов на 1,24 и 1,12 раза соответственно.

Коэффициент Ритиса ($AsAT/AlAT = 1,3$) показал, что, несмотря на повышение ферментов, значение коэффициента, в пяти случаях из семи оказалось ниже 1,3.

Активность щелочной фосфатазы у коров опытных групп после введения препаратов цефалоспоринового ряда в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» снижалась на статистически достоверную величину и к концу опыта достигала 96,51 Ед/л (рисунок 28-29).

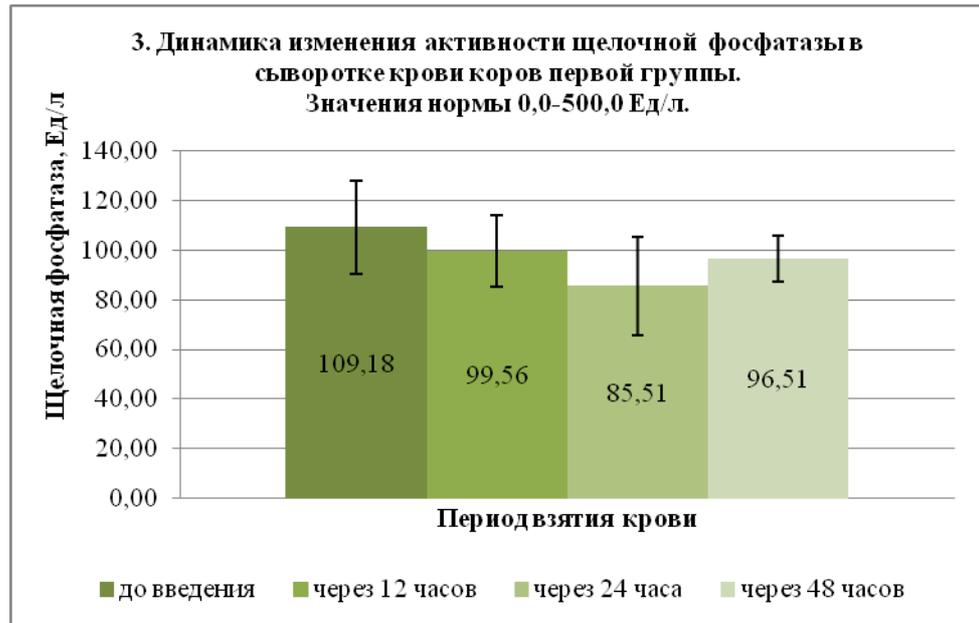


Рисунок 28 – Динамика изменения активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови коров 1-й группы.

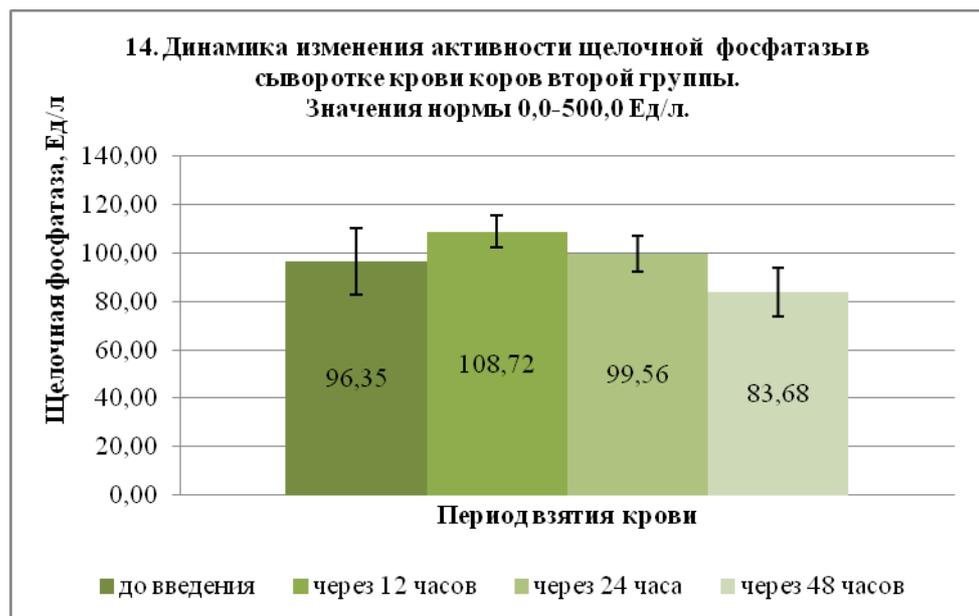


Рисунок 29 – Динамика изменения активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови коров 2-й группы.

Таким образом, это свидетельствует о наличии гепатопатии у более чем 70,0 % исследованных коров синдроме «мастит-эндометрит» в начале заболевания (рисунок 30-35).

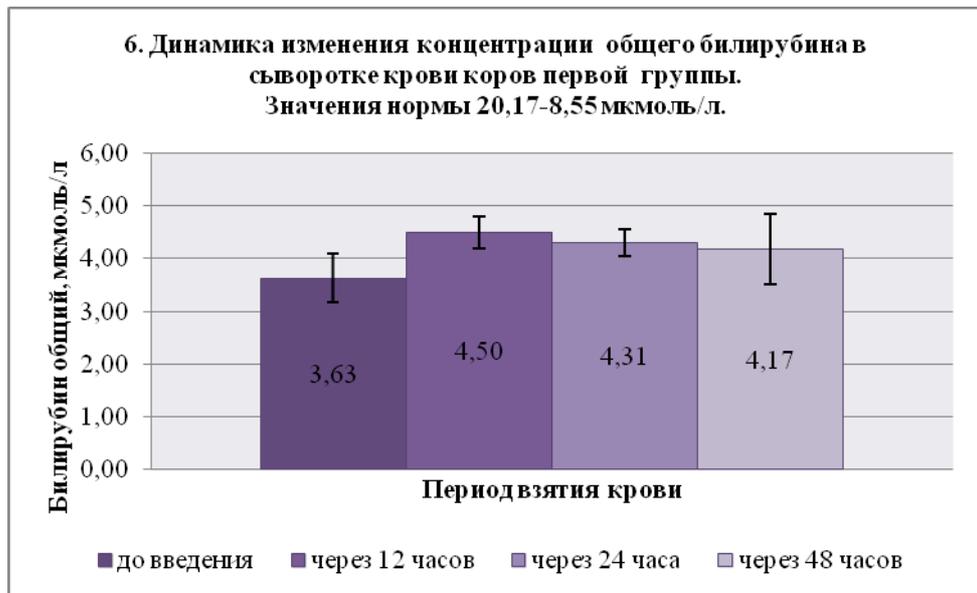


Рисунок 30 – Динамика изменения концентрации общего билирубина в сыворотке крови коров 1-й группы.

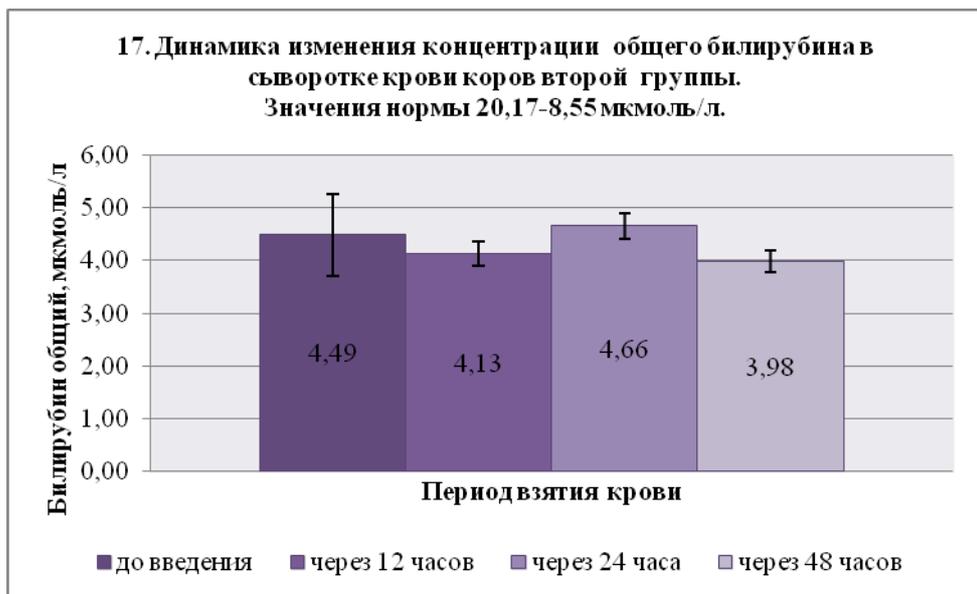


Рисунок 31 – Динамика изменения концентрации общего билирубина в сыворотке крови коров 2-й группы.

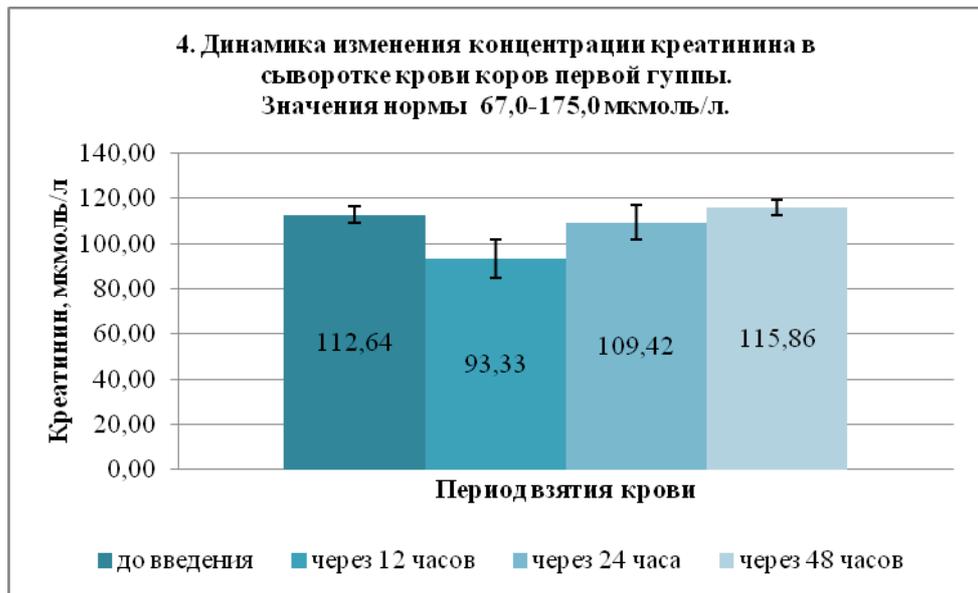


Рисунок 32 – Динамика изменения концентрации креатинина в сыворотке крови коров 1-й группы

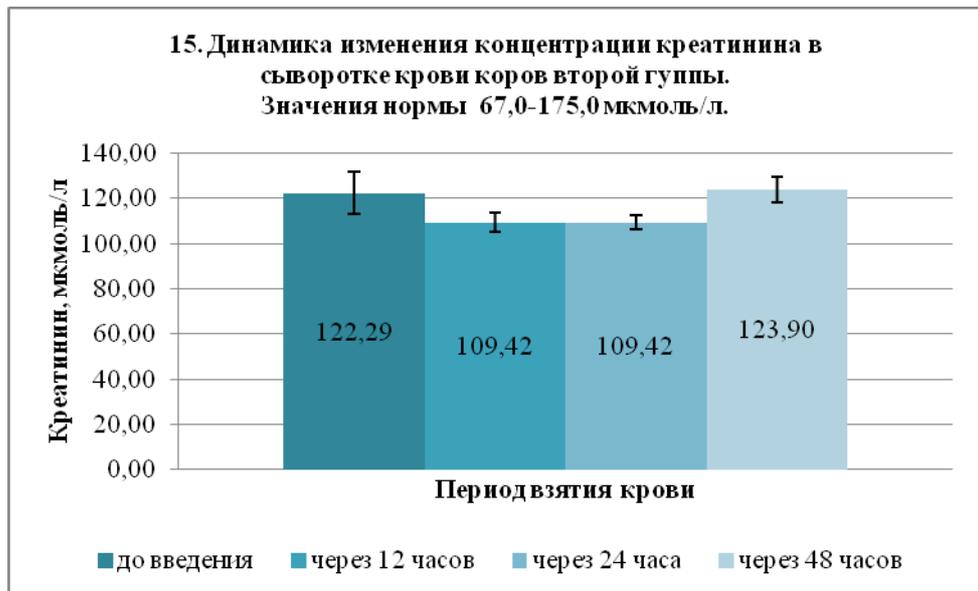


Рисунок 33 – Динамика изменения концентрации креатинина в сыворотке крови коров 2-й группы

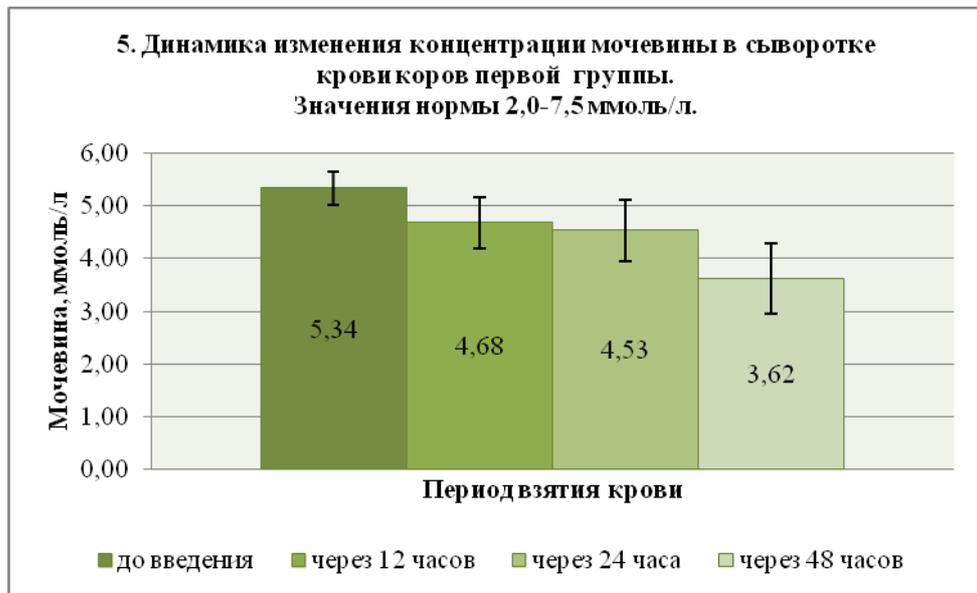


Рисунок 34 – Динамика изменения концентрации мочевины в сыворотке крови коров 1-й группы

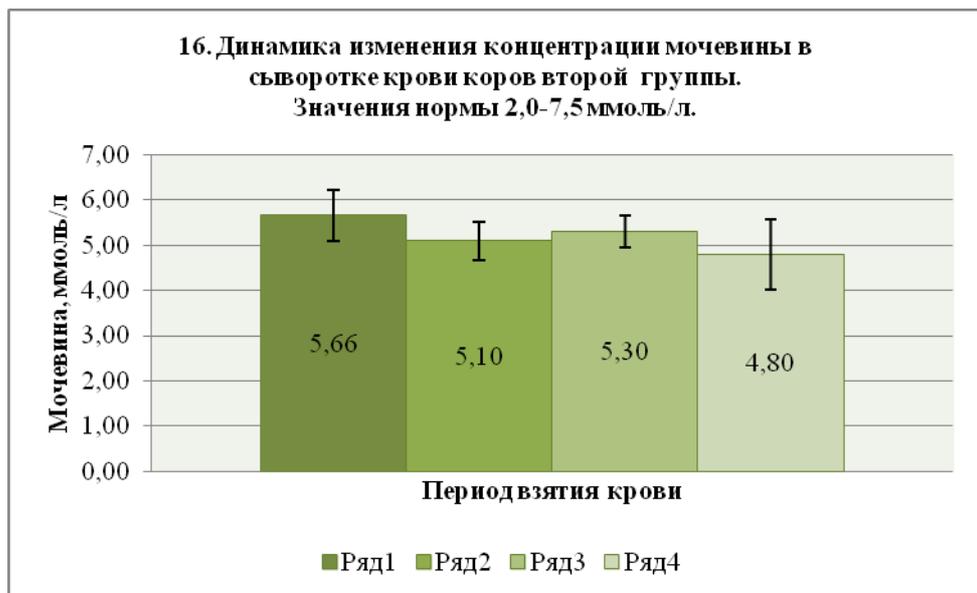


Рисунок 35 – Динамика изменения концентрации мочевины в сыворотке крови коров 2-й группы

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что после применения препаратов «Цефтонит®» и «Собастан 2,5 %» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» происходит снижение количества соматических клеток ($p < 0,01$) и лактопероксидазы ($p < 0,01$), повышение активности фермента лактоферрина ($p < 0,05$) и фермента каталазы ($p < 0,01$) на статистически достоверную разницу (таблица 21).

Таблица 21 – Информативные показатели секрета вымени коров до и после парентерального применения препарата «Цефтонит®» в сочетании с внутриматочным и чрезкожным введением препарата «Монклавит-1®»

Показатель	До лечения (<i>n</i> = 30)	После лечения (<i>n</i> = 20)		
		1-й день	3-й день	5-й день
СК, тыс./мл	4003,7±534,7	1513,4±157,6	954,7±85,6	270,9±20,5**
JgG, мг/мл	3,55±0,13	2,36±0,17	2,00±0,24	1,90±0,12**
JgM, мг/мл	0,22±0,02	0,32±0,03	0,36±0,04	0,20±0,03
МЗ, УЕ	0,39±0,04	0,57±0,05	0,67±0,04	0,65±0,05**
ЛПО, УЕ	992,7±47,5	802,4±72,3	635,0±64,5	532,4±49,1*
ЛФ, мкг/мл	359,5±64,8	274,4±22,2	110,2±29,5	101,5±14,5**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения и после лечения на 5-й день

Анализ полученных данных (таблица 21) показал, что существенным изменениям подвергались иммуноглобулины классов G и M при повышении титра антител; снижение фагоцитарного индекса свидетельствовало о начале (после 5 дней) продуктивной фазы антителогенеза.

Результаты, полученные после парентерального применения препарата «Цефтонит®» (на 5-й день от начала лечения), в сравнении с данными до лечения свидетельствовали о достоверном снижении в секрете вымени соматических клеток в 14,78 раза, концентрации лактоферрина – в 3,54 раза, лактопероксидазы – в 1,86 раза, а активность мурамидазы повысилась в 1,67 раза.

Экономический ущерб от заболевания коров синдромом «мастит-эндометрит» у лактирующих коров обусловлен следующими факторами:

- большим охватом поголовья (от 20,0 до 50,0 %);
- снижением молочной продуктивности (10,0–20,0 % от годового удоя);
- преждевременной вынужденной выбраковкой части коров из-за необратимых структурных изменений в молочной железе вследствие нарушения ее функции;
- ухудшением генетического потенциала стада (заболеванию наиболее подвержены высокопродуктивные животные).

Применение препаратов «Цефтонит®» и «Совактан 2,5 %» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит» у коров

показало высокую терапевтическую эффективность и низкий процент рецидива заболевания (таблица 22).

Таблица 22 – Терапевтическая эффективность применения препаратов «Цефтонит®» и «Cobactan 2,5 %» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит»

Способ терапии	Выздоровело, %		
	Число животных	Эффективность, %	Рецидив, %
«Цефтонит®»	389	90,92	9,08
«Cobactan 2,5 %»	392	91,87	8,13

Эффект от парентерального применения препаратов содержащих в своем составе Цефкином сульфат и Цефтиофур гидрохлорид (Цефтонит) в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» представлен в данных таблиц № 22 и 23.

Представленные данные свидетельствуют, что двух и трехкратное парентеральное применение препаратов «Цефтонит®» на основе Цефтиофура гидрохлорида в дозе 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа и препарата на основе Цефкином сульфата в дозе 2,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа в сочетании с внутриматочным введением препарата «Монклавит-1®» и чрезкожное его применение при синдроме «мастит-эндометрит» коров не обладают достаточным эффектом (ниже 70%).

Таблица 23- Терапевтическая эффективность препаратов, содержащих в своем составе Цефкином сульфат и Цефтиофур гидрохлорид (Цефтонит), при синдроме «мастит-эндометрит»

Группы животных	Действующее вещество	Кратность применения	Клинический эффект		Эффект отсутствует		Рецидив заболевания	
			n	%	n	%	n	%
1 опытная	Цефтиофур гидрохлорид (Цефтонит)	двукратно (n = 10)	3	30,0	7	70,0	4	40,0
		трехкратно (n = 10)	6	60,0	4	40,0	1	10,0
2 опытная	Цефкином сульфат	двукратно (n = 10)	3	30,0	7	70,0	3	30,0
		трехкратно (n = 10)	6	60,0	4	40,0	2	20,0

Так двукратное применение препарата «Цефтонит®» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит» обеспечило терапевтический эффект у 50,0% больных животных. Причем у 20,0% животных

отмечен рецидив заболевания в форме моноболезни или синдрома «мастит-эндометрит».

Трехкратное применение обеспечило терапевтический эффект в 70,0% случаев терапии, с 10% рецидивом заболевания у выздоровевших в основном в форме субклинического мастита. Трехкратное применение препарата повышает терапевтическую эффективность в два раза, причем, только у 10,0% животных наблюдается рецидив заболевания в виде скрытого эндометрита. Двукратное применение препарата на основе Цефкином сульфата в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит» показало 50,0% эффективность, у 20,0% животных отмечен рецидив заболевания в форме скрытого эндометрита и мастита. Трехкратное применение препаратов повысило клинический эффект до 70,0%, и только у 20,0% наблюдается рецидив заболевания в форме хронического эндометрита.

Таким образом, при синдроме «мастит-эндометрит» у коров двукратное и трехкратное применение препарата «Цефтонит®» в дозе 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа, и препарата на основе Цефкином сульфата в дозе 2,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» не обеспечивает удовлетворительной эффективности и имеет высокий процент осложнений и рецидивов.

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой терапевтической эффективности пятикратного парентерального применения препарата «Цефтонит®» в дозе 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа в сочетании с внутриматочным введением и чрезкожным применением препарата «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит», эффект составил – 100,0%, при среднем сроке выздоровления - $4,7 \pm 0,02$ суток. Рецидивы и осложнения выявленные в течение 14-21 дней последующего наблюдения, составили 25%, в основном в виде скрытых форм мастита и эндометрита (таблица 24).

Парентеральное применение препарата на основе Цефкином сульфата в дозе 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в сочетании с внутриматочным введением и чрезкожным применением препарата «Монклавит-1®» в 24 часа при синдроме

«мастит-эндометрит», пятикратно, обеспечило 100,0 %, эффект при среднем сроке выздоровления - $4,95 \pm 0,02$. Рецидивы и осложнения были отмечены в 44,44% случаев.

Таблица 24 - Терапевтическая эффективность препаратов содержащих в своем составе Цефкином сульфат и Цефтиофур гидрохлорид в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит»

Группы животных	Действующее вещество	Кратность применения	Терапевтический эффект		Рецидив заболевания		Сроки выздоровления, сутки
			n	%	n	%	
1 опытная	Цефтиофур гидрохлорид (n = 9)	четырекратно (n = 4)	4	44,44	2	50,0	4,4±0,03
		пятикратно (n = 5)	5	100	1	20,0	5,5±0,03
итого			9	100	3	33,33	4,95±0,03
2 опытная	Цефкином сульфат (n = 9)	четырекратно (n = 4)	4	44,44	2	50,0	4,5±0,03
		пятикратно (n = 5)	5	100	2	40,0	5,5±0,02
итого			9	100	4	44,44	4,95±0,02

Следовательно, для получения терапевтического эффекта при терапии синдрома «мастит-эндометрит» необходимо пятикратное парентеральное применение препарата «Цефтонит®» в дозе 1,0 мл на 50 кг массы тела животного, с интервалом в 24 часа в сочетании с внутриматочным введением и накожным применением препарата «Монклавит-1®».

Присутствие антибиотиков в молоке является одним из факторов определяющих возможность применения препаратов в молочном стаде без сроков ожидания по молоку. Препараты на основе цефтиофура входят в небольшую группу препаратов, которые можно применять лактирующим животным без ограничений. Это достигается тем, что при применении рекомендованной дозировки (1 мл на 50 кг) ежедневно в течение 5 дней, терапевтическая концентрация препарата в органах, тканях и биологических жидкостях не превышает нормативы, установленные СанПиН 2.3.2.2871-11 для молока.

Это подтверждается регистрационными исследованиями препаратов на основе цефтиофура для парентерального ведения проведенными как в России, так и за рубежом. При всем этом оставалось опасение, что в связи с изменениями

вызванными маститом в сочетании с эндометритом, цефтиофур будет выделяться с молоком в количествах превышающих допустимую норму. Результаты представлены в таблицах 25 и 26.

Таблица 25 - Показатели секрета молочной железы у коров до и после применения препарата «Цефтонит[®]», в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]»

Показатели	До введения	Через 24 часа	Через 48 часов	Через 72 часа	Через 144 часа
При синдроме «мастит-эндометрит»					
Тест на антибиотики	-	-	-	-	-
Тест на скрытый мастит	+++	+++	+++	+	-
Количество СК, тыс.	1000-5000	1000-5000	1000-5000	170-500	0-170
Наличие мастита	+	+	+	+/-	-

Поэтому было проведено экспериментальное исследование на наличие антибактериальных препаратов в молоке. Исследование проводилось до начала введения препаратов, во время лечения и после выздоровления животных. Анализ проводился при помощи BRT теста фирмы AIM, Германия.

После однократного и последующих парентеральных введений препарата «Цефтонит[®]» в сочетании с внутриматочным введением и чрезкожным на вымя препарата «Монклавит-1[®]» в молоке коров больных синдромом «мастит-эндометрит» наличие антибиотиков не было обнаружено ни в одной из проб.

Таблица 26 - Показатели секрета молочной железы у коров до и после применения препарата на основе Цефкином сульфата, в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]»

Показатели	До введения	Через 24 часа	Через 48 часов	Через 72 часа	Через 144 часа
При синдроме «мастит-эндометрит»					
Тест на антибиотики	--	+ - +	+	+	+
Тест на скрытый мастит	+++	+++	++	++	-
Количество СК, тыс.	> 5000	1000-5000	170-500	170-500	0-170
Наличие мастита	+	+	+/-	+/-	-

После парентерального введения препарата на основе цефкинома сульфата в сочетании с внутриматочным введением и чрезкожным применением препарата «Монклавит-1[®]» во всех пробах молока были обнаружены антибиотики, что

соответствует ограничениям, прописанным в инструкции по применению препарата «Собактан 2,5 %».

На основании выше изложенных данных можно с уверенностью заявить, что парентеральное применение препарата «Цефтонит®» в сочетании с внутриматочным введением и чрезкожным на вымя применением препарата «Монклавит-1®» для лечения синдрома «мастит-эндометрит» не приводит к выбраковке молока из-за нахождения в нем антибиотиков.

Результаты производственного опыта показали, что суммарный ущерб от синдрома «мастит-эндометрит» у лактирующих коров в обследованных хозяйствах, являющихся производителями молока, эквивалентен стоимости 12,0–15,0 % произведенной продукции (таблица 27). Расчет экономического ущерба от снижения молочной продуктивности Y_m проводили согласно инструкции Департамента ветеринарии Минсельхоза РФ (2010).

$$Y_m = M_3(B_3 - B_6) TЦ,$$

где M_3 – число заболевших животных; B_3 – средняя продуктивность здоровых животных в стаде, л; B_6 – средняя продуктивность больных животных в стаде, л; T – продолжительность болезни животных, дней; $Ц$ – цена 1 л молока, руб.

Таблица 27 – Экономическая эффективность применения у коров препаратов «Цефтонит®» и «Собактан 2,5 %» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит»

Показатели	Способ терапии	
	«Собактан 2,5 %»	«Цефтонит®»
Количество коров подвергнутых лечению, гол.	20	20
Выздоровело, гол.	18	18
Продолжительность лечения, дней	4,5	4,7
Затраты на лечение, руб.	207,06	147,9
В т.ч. на 1 животное, руб.	7,40	4,35
Предотвращенный ущерб, руб.	7751,74	7764,39
Экономический эффект, полученный в результате лечения, руб.	20 293,17	29 431,14
Экономическая эффективность на 1 руб. затрат, руб.	6,87	11,23
Суммарный индекс	1,2	1,0

При лечении синдрома «мастит-эндометрит» у коров препаратом «Цефтонит[®]» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» предотвращенный ущерб составил 77 64,39 руб. при экономическом эффекте на 1 руб. затрат 11,23 руб., а препаратом «Cobactan 2,5 %» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» соответственно 7751,74 руб. и 6,87 руб.

Таким образом, обобщая полученные материалы в ходе проведенных экспериментов и опытов следует отметить, что препарат «Цефтонит[®]» при парентеральном введении в сочетании с внутриматочным введением и чрезкожным применением на вымя препарата «Монклавит-1[®]», больным лактирующим коровам при синдроме «мастит-эндометрит», терапевтически эффективно у 80,0 %, что сопровождается восстановлением гомеостаза и получением молока высокого санитарного качества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ литературы и собственные исследования свидетельствуют о том, что заболеваемость коров синдромом «мастит-эндометрит» в начале лактации возрастает. Поэтому необходимо совершенствовать методы дифференциальной диагностики и терапии.

Многие вопросы терапии синдрома «мастит-эндометрит» по-прежнему остаются спорными или малоизученными. Клинические аспекты проблемы состоят в оптимальном выборе лечения с учетом общепринятых направлений в тактике ведения указанных больных. С учетом высокой стоимости препаратов, активнордействующими веществами которых являются антибиотики, в настоящее время возникают не только ветеринарные, но и экономические аспекты проблемы, требующие обоснованного выбора конкретного типа лечения.

Не вызывает сомнений, что внедрение современных ветеринарных технологий лечения синдрома «мастит-эндометрит» нередко позволяет избежать применения антибиотиков и ингибирующих веществ.

Вместе с тем консервативное ведение больных с синдромом «мастит-эндометрит» продолжает вызывать значительные трудности у практикующих врачей и не всегда приводит к положительным результатам.

Многообразие антропогенных воздействий в современных условиях сопровождается ростом числа аффективных расстройств, среди лактирующих коров. Динамика таких состояний отличается затяжным дезадаптирующим течением с усложнением клинической картины и формированием терапевтической резистентности.

До настоящего времени отсутствует четкое клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к выбору метода терапии синдрома «мастит-эндометрит». Недостаточно внимания уделено осложнениям и побочным эффектам ряда препаратов, имеются единичные несистематизированные описания причин неэффективной терапии больных. Все вышеизложенное обуславливает актуальность и практическое значение дальнейшего усовершенствования методов лечения лактирующих коров, больных синдромом «мастит-эндометрит».

В задачу наших исследований входило научное обоснование принципов дифференцированной диагностики и патогенетической терапии синдрома «мастит-эндометрит», основанных на комплексном динамическом изучении важнейших параметров гомеостаза и вегетативного статуса.

В основу работы положены результаты комплексного клинического, инструментально-лабораторного исследования лактирующих коров, больных синдромом «мастит-эндометрит». Диагноз был верифицирован эхографически, после отдельного лечебно-диагностического исследования.

На основании полученных результатов, нами разработаны прогностические модели для определения неблагоприятных вегетативных изменений при терапии синдрома «мастит-эндометрит» по исходным клиническим симптомам, гомеостазу и показателям кардиоинтервалографии.

Представленные данные свидетельствуют, что двух и трехкратное применение препаратов «Цефтонит[®]» на основе Цефтиофура гидрохлорида в дозе 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа и препарата «Совастан 2,5 %» на основе Цефкином сульфата в дозе 2,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа, в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]», при синдроме «мастит-эндометрит» коров не обладают достаточным эффектом (ниже 70%). Так двукратное применение препарата «Цефтонит[®]» при синдроме «мастит-эндометрит» обеспечило терапевтический эффект всего в 30,0%, у 40,0% отмечен рецидив заболевания. Трехкратное применение препарата повышает его эффективность в два раза, причем, только у 10,0% наблюдается рецидив и осложнения заболевания.

Двукратное парентеральное применение препарата «Совастан 2,5 %» на основе Цефкином сульфата в сочетании с внутриматочным и чрезкожным применением препарата «Монклавит-1[®]» при синдроме «мастит-эндометрит» дало положительный клинический эффект только в 30,0 % случаев, с 30% рецидивов заболевания и их осложнений, а трехкратное применение препарата увеличило эффективность до 60,0 %, однако с 20,0% рецидивом и осложнением заболевания.

Таким образом, при синдроме «мастит-эндометрит» у коров двукратное и трехкратное применение препарата «Цефтонит[®]» в дозе 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в

24 часа, в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» и препарата «Собастан 2,5 %» на основе Цефкином сульфата в дозе 2,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» не обеспечивает удовлетворительной эффективности и имеет высокий процент рецидивов и осложнений. Лучшие результаты были получены при проведении исследований по изучению эффективности препаратов при увеличенной кратности введения (4 и 5 раз). Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой терапевтической эффективности пятикратного применения препарата «Цефтонит®» в дозе 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит», что обеспечило 100 % эффективность, при среднем сроке выздоровления - $4,95 \pm 0,03$ суток. Рецидив и осложнения заболевания, составили 33,33%.

Применение препарата «Собастан 2,5 %» на основе Цефкином сульфата в дозе 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит» при достаточно хорошем сроке выздоровления больных животных ($4,95 \pm 0,02$), наблюдается рецидив и осложнения заболевания у 44,44% переболевших животных в виде скрытых форм мастита или эндометрита.

Следовательно, для получения терапевтического эффекта при терапии синдрома «мастит-эндометрит» необходимо пятикратное применение препарата «Цефтонит®» в дозе 1,0 мл на 50 кг массы тела животного, с интервалом в 24 часа.

Оба исследованных препарата показали практически идентичную, достаточно высокую терапевтическую эффективность при лечении синдрома «мастит-эндометрит» препаратом «Цефтонит®» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» у коров, средний срок выздоровления составил 5 суток. Рецидив заболевания при лечении препаратом «Цефтонит®» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» составил от 25 до 33%, а при лечении препаратом «Собастан 2,5 %» на основе Цефкином сульфата количество рецидивов и осложнений было больше и составило до 44,44 % случаев. Препарат «Цефтонит®» имеет удобную дозировку - 1 мл на 50 кг и не имеет ограничения по молоку, в отличие от

препарата «Собастан 2,5 %» на основе Цефкином сульфата доза которого составляет 1 мл на 25 кг, и который имеет ограничение по молоку, что подтверждается проведенными исследованиями.

На основании выше изложенного можно сделать следующие практические предложения:

- Препарат «Цефтонит®» можно рекомендовать для лечения синдрома «мастит-эндометрит» у коров путем 5-кратного применения препарата в дозе 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 часа, с обязательным контролем терапевтической эффективности.

- Препарат «Цефтонит®» не обнаруживается BRT тестом фирмы AIM, Германия, в молоке, в отличие от препарата на основе Цефкинома сульфата, что позволяет рекомендовать препарат «Цефтонит®» к применению в молочном стаде.

ВЫВОДЫ

1. Серозно-фибринозная (56,98%) и катарально-гнойная (43,02%) форма мастита регистрируются у коров голштино-фризской породы в пределах 31,6%, черно-пестрой породы - 30,5%, симментальской породы - 28,3%, и красно-степной породы 28,6%. У коров голштино-фризской породы эндометрит диагностировали в 56,78% случаев, черно-пестрой породы - 54,3%, симментальской породы - 51,3% и красно-степной породы в 50,9% случаев. Синдром «мастит-эндометрит» в ранний послеродовой период диагностируется у коров голштино-фризской породы в 54,3% случаев, черно-пестрой породы - 49,8%, симментальской породы - 43,7%, и красно-степной породы в 44,6% случаев.

2. Инцидентность заболеваний синдромом «мастит-эндометрит» лактирующих коров составила 20,74 % всего маточного стада. Синдром «мастит-эндометрит» у коров после родов диагностировали в 30,5–30,6 % случаев. На долю синдрома «мастит-эндометрит» приходилось в 2011 г. – 23,5 %, в 2012 г. – 22,5 %, в 2013 г. – 24,5 %. При этом мастит диагностировали у 30,5...30,6 %, а эндометрит 42,2...46,3 % коров вскоре после родов.

3. Выявлены информативные индикаторы по результатам клинических (45,9 %), лабораторных секрета вымени и содержимого матки (54,6 %) и эхографических (57,4 %) исследований животных, больных синдромом «мастит-эндометрит», а также разработан алгоритм верификации диагноза у коров в начале лактации.

4. Развитие синдрома «мастит-эндометрит» в 46,6 % случаев сопровождается иммунологическим стрессом в начале лактации, в 54,2 % нарушением автономной регуляции сердца с повышенной вариабельностью сердечного ритма, изменением в 76,9 % случаев течения инволюционных процессов, в матке приводящих к развитию эндометрита и в 75,2 % воспалительного процесса в тканях вымени.

5. При синдроме «мастит-эндометрит» выявляется отчетливо выраженный лейкоцитоз, эозинофилия и лимфоцитоз, содержание тромбоцитов снижается в

1,4 раза, насыщенность крови гемоглобином соответственно на 22,70 % , СОЭ увеличивается в 1,41 раза, происходит снижение уровня глюкозы, увеличение уровня общего билирубина в 1,5 раза, отмечен переизбыток креатинина, что способствует либорилизации функции эозинофилов, в результате развивается синдром, обусловленный сенсбилизацией организма и антигеном измененной железистой ткани молочной железы и слизистой оболочки матки.

6. У коров, больных синдромом «мастит-эндометрит», из секрета вымени и половых органов изолировали 16 видов бактерий и 4 вида гриба. В монокультуре микрофлору выделяли у 30,5 % коров: *E. coli*; *St. epidermidis*; *C. freundii*; *Sh. dysenteriae*; *St. aureus*; *St. hyicus* spp. *chromogenes*; *Str. agalactiae*; *St. lentus*; *St. intermedius*. У 69,5 % коров, больных маститом, микрофлора выделялась в ассоциациях. Наиболее часто встречались следующие ассоциации бактерий: *St. epidermidis* + *St. aureus* + *Str. agalactiae* + + *Str. haemolyticus*; *E. coli* + *Str. agalactiae*; *Str. agalactiae* + *St. epidermidis*; *St. epidermidis* + *St. aureus* + *Str. agalactiae* и др. Гемолитической активностью обладали 63,8 % культур, для лабораторных животных были патогенны 43,9 % культур.

7. Доказано, что применение препарата «Цефтонит®» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» больным лактирующим коровам при синдроме «мастит-эндометрит» терапевтически эффективно у 80,0 %, что сопровождается восстановлением гомеостаза, устранением гиперсимпатикотонии со снижением частоты вариабельности сердечного ритма;

8. Парентеральное применение препаратов «Цефтонит®» и «Совастан 2,5 %» в сочетании, с внутриматочным введением и чрезкожным на вымя применением, препарата «Монклавит-1®» при синдроме «мастит-эндометрит» показало высокую терапевтическую эффективность (80,0 %), при достаточно хорошем сроке выздоровления больных коров ($4,64 \pm 0,03$ суток) и отсутствии рецидива заболевания, при этом происходит нормализация качества молока и восстановление репродуктивного здоровья животных в послеродовом периоде. Препарат «Цефтонит®» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» имеет хорошую

переносимость молочными коровами без ограничения реализации молока после лечения.

9. Препарат «Цефтонит[®]» имеет удобную дозировку - 1 мл на 50 кг и не имеет ограничения по молоку, в отличие от препарата «Собастан 2,5 %» на основе Цефкином сульфата доза которого составляет 1 мл на 25 кг, и который имеет ограничение по молоку. При лечении коров больных синдромом «мастит-эндометрит» препаратом «Цефтонит[®]» предотвращенный ущерб составил 7764,39 руб. при экономическом эффекте на 1 руб. затрат 11,23 руб., а при лечении препаратом «Собастан 2,5 %» соответственно 7751,74 и 6,87 руб.

РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Рекомендуются скрининговые тесты диагностики синдрома «мастит-эндометрит»:

– в крови по уровню активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови;

– в молоке по количеству соматических клеток и активности лактоферрина.

2. Практической ветеринарии предлагается:

лечение коров, при синдроме «мастит-эндометрит», проводить препаратами «Цефтонит[®]» (доза 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 ч) в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» и «Собактан 2,5 %» (доза 2,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 ч) в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]».

3. Результаты исследований, изложенные в диссертации, рекомендуются для использования в учебном процессе по ветеринарному акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных.

4. В ходе исследований получены данные, которые могут быть использованы:

– практикующими ветеринарными специалистами при установлении дифференциального диагноза на синдром «мастит-эндометрит» в послеродовом периоде и лечении препаратом «Цефтонит[®]» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]»;

– в учебном процессе на факультетах ветеринарных учебных заведений, на курсах повышения квалификации практикующих ветеринарных врачей, а также при написании учебников, учебных пособий и монографий;

– в научной и исследовательской работе организаций биологического, ветеринарного и медицинского профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманов, Т.Ж. Разработка способов диагностики, терапии, профилактики послеродового гнойно-катарального эндометрита и субклинического мастита у коров: дис. ... д-ра вет. наук / Т. Ж. Абдрахманов. – Астана, 2002 – 300 с.
2. Авдеенко, В.С. Новый подход к патогенезу и лечению заболеваний молочных желез у животных / В.С. Авдеенко // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения Г.А. Черемисова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер. 18–19 октября 2012. – Воронеж: Истоки, 2012. – С. 28–31.
3. Авдеенко В.С., Щелюгина З.Г., Гончар А.М., Салганик Р.И. Способ лечения острых послеродовых эндометритов // Авторское свидетельство на изобретение № 1424627 (СССР), 1987. - 2 с.
3. Акназаров, Б.К. Профилактика маститов и послеродовых заболеваний матки у коров / Б. К. Акназаров, М. М. Джангазиев, О. С. Ибраимов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 38–41.
4. Анакина, Ю.Г. Анализ зарубежных программ борьбы с маститом коров / Ю. Г. Анакина. – М., 1989. – 13 с.
5. Анюлис, Э. Влияние иммуномодуляторов на лечебную эффективность эндометритов у коров / Э. Анюлис, С. Япертас, Ю. Рудевене // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения

проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 49–53.

6. Акатов В.А., Мисайлов В.Д. Влияние некоторых экстрогенов и окситоцина на моторику матки клинически здоровых и больных эндометритами коров // Уч. записки / Воронежский СХИ, 1972. - т. 47. - С. 74-87.

6. Ахметов, Ф.Г. Разработка средств и методов профилактики и лечения бесплодия животных, вызванного микотоксинами и грибами рода *candida*: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Ф. Г. Ахметов. – Казань, 2012 – 47 с.

7. Багманов, М.А. Способ лечения коров о острым послеродовым эндометритом / М. А. Багманов. – Казань, 2011. – 229 с.

8. Бала, С. С. Факторы персистенции микрофлоры при маститах коров: дис. ... канд. биол. наук / С. С. Бала. – Оренбург, 2007 – 136 с.

9. Балковой, И.И. Влияние длинноволнового излучения на репродуктивную функцию коров / И.И. Балковой, В. П. Иноземцев, А. Г. Самоделкин // Ветеринария. – 1993. – № 6. – С. 40–43.

10. Баркова, А.С. Ультразвуковое исследование молочной железы высокопродуктивных коров в норме и при патологии / А.С. Баркова, А. Г. Баранова, Ю.Г. Смирнов // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения Г. А. Черемисова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер., Воронеж, 18–19 октября 2012. – Воронеж: Истоки, 2012. – С. 88–91.

11. Батраков, А.Я. Профилактика маститов на молочном комплексе / А. Я. Батраков, В.В. Токарев, А.Р. Костяков // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 58–60.

12. Боженков, С. Е. Патогенетическая терапия острого мастита у коров : дис. ... канд. вет. наук / С. Е. Боженков. – Ставрополь, 2008. – 161 с.

13. Бойко, А.В. Маститы комплексный подход к лечению и профилактике / А. В. Бойко, М. Н. Волкова // Ветеринария. – 2003. – № 11. – С. 6–8.
14. Буланкин А.Л. Терапия эндометритов у коров /А.Л. Буланкин, А. В. Бойко // Ветеринария. – 2006 . – № 5. – С. 9–11.
15. Буланкин, А. Л. Разработка и применение новых лечебных препаратов при эндометритах, маститах коров и желудочно-кишечных заболеваниях телят: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / А. Л. Буланкин. – Краснодар, 1996. – С. 23.
16. Варганов, А.И. Комплексный препарат пеносепт при мастите и эндометрите коров / А. И. Варганов, О. А. Перминова, Д. М. Журавлев // Ветеринария. – 2003. – № 11. – С. 37–38.
17. Васильев, В.В. Профилактика мастита у коров / В. В. Васильев // Ветеринария. – 2004. – № 11. – С. 37–39.
18. Васильев, В. В. Контроль качества молока перед доением / В. В. Васильев // Ветеринария. – 2003. – № 6. – С. 44–45.
19. Вачевский, С.С. Сравнительная характеристика комплексной терапии коров при маститах / С.С. Вачевский, Н. Л. Вачевская, А. И. Буданцев // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж: Европолиграфия, 2005 – С. 45–48.
20. Ветеринария. Большой энциклопедический словарь / Гл. ред. В. П. Шишков. – М.: НИ «Большая Российская энциклопедия», 1998. – 640 с.
21. Воробьева, Н. В. Теоретическое и практическое обоснование новых подходов профилактики и лечения бактериальных маститов у коров в сухостойный период : дис. ... канд. вет. наук / Н. В. Воробьева. – Курск, 2006 – 146 с.
22. Воскобойников, В. М. Маститы коров / В. М. Воскобойников // Минск: Ураджай, 1981. – 324 с.
23. Гавриш, В.Г. Способ профилактики и лечения эндометритов у коров вазокаметром / В. Г. Гавриш // Ветеринария. – 2000. – № 6. – С. 33–36.
24. Гамаюнов, В.М. Профилактика мастита у коров в племрепродукторных хозяйствах / В.М. Гамаюнов, О.Г. Новиков // Проблемы аграрной отрасли в

начале XXI века: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Смоленск, 2002. – С. 308–309.

25. Гамаюнов, В.М. Терапевтическая эффективность эроксимаста при серозно-катаральном мастите у лактирующих коров / В.М. Гамаюнов, А. Х. Амиров // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 124–127.

26. Гамаюнов, В.М. Фармакокоррекция мастита у лактирующих коров с применением мастицефа / В.М. Гамаюнов, А.Х. Амиров // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения Г.А. Черемисова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер., Воронеж, 18–19 октября 2012. – Воронеж: Истоки, 2012. – С. 143–146.

27. Ганиев, А.А. Эффективность озонотерапии в комплексе лечебных процедур при различных формах мастита у коров: Дис. ... канд. вет. наук / А. А. Ганиев. – Саратов, 2003 – 176 с.

28. Гасанов, Н.Г. ДНК-азная активность стафилококков при лабораторной диагностике мастита / Н. Г. Гасанов // Ветеринария. – 1990. – № 2. – С. 71.

29. Головкин, А.Н. Этиопатогенез и терапия мастита у коров / А. Н. Головкин, В. Я. Вечтомов // Ветеринария. – 2001. – № 11. – С. 35–38.

30. Голубев, М.И. Средства и способы разрушения механизма передачи возбудителей инфекций и инвазий / М. И. Голубев, В. П. Павлов, М. В. Сухова // Проблемы ветеринарии на рубеже веков: сб. статей. – Нижний Новгород, 2001. – С. 286–288.

31. Горбунова, Е.В. Технология производства и эффективность использования противомаститного препарата «Лемаст» в молочном скотоводстве : дис. ... канд. биол. наук / Е. В. Горбунова. – Ульяновск, 2006. – 185 с.

32. Государственный стандарт Российской Федерации. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 10. Исследование

раздражающего и сенсibiliзирующего действия. – ГОССТАНДАРТ РОССИИ. – М., 29 декабря 1999 г. № 862-ст. – 34 с.

33. Данкверт, А. Пути улучшения качества молока / А. Данкверт, Л. Зернаева // Молочное и мясное скотоводство. – 2003. – № 8. – С. 2–7.

34. Демидова, Л.Д. Ветеринарно-санитарные основы борьбы с маститом коров и повышение санитарного качества молока: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Л. Д. Демидова. – М., 1997. – 49 с.

35. Демидова, Л.Д. Лизомаст - новое средство при лечении мастита коров / Л. Д. Демидова // Ветеринария. – 1998. – № 6. – С. 42–44.

36. Дикке, Г.Б. Применение электромагнитных волн миллиметрового диапазона в гинекологической практике / Г. Б. Дикке // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2000. – № 3. – С. 43–46.

37. Дмитриев, А.В. Геномный полиморфизм стрептококка группы В-возбудителя заболеваний человека и животных : автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.04., 03.00.07 / А. В. Дмитриев. – СПб., 2004. – 40 с.

38. Дробышева, Ф.У. Лечение мастита у коров / Ф. У. Дробышева, В. В. Палунина, А. С. Антонова // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных: Междунар. науч.-произв. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. А.А. Авророва, Воронеж, 22–23 июня 2006. – Воронеж : Научная книга, 2006 – С. 885–886.

39. Душкин, В.А. Организация и профилактика незаразных заболеваний в хозяйствах Нижегородской области / В. А. Душкин // Проблемы ветеринарии на рубеже веков: сб. статей. – Нижний Новгород, 2001. – С. 225–226.

40. Егунова, А.В. Профилактика мастита у коров в сухостойный период йодсодержащим средством / А. В. Егунова, В. Г. Гавриш, В. А. Сидоркин // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж : Европолиграфия, 2005. – С. 305–307.

41. Ефанова, Л.И. Микрофлора молока и половых путей коров, больных маститом и эндометритом / Л. И. Ефанова, Н. Т. Климов, В. В. Давыдова //

Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 168–173.

42. Жаркова, А.В. К эпизоотологии хламидиоза в популяции крупного рогатого скота в условиях Нижегородской области / А. В. Жаркова, А. А. Орлов, А. Ерзутов // Проблемы ветеринарии на рубеже веков: сб. статей. – Нижний Новгород, 2001. – С. 120–123.

43. Желавский, Н.Н. Изменение функционального состояние клеточного иммунитета и апоптоз иммунокомпетентных клеток при заболеваниях репродукции коров / Н. Н. Желавский // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения Г.А. Черемисова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер., Воронеж, 18–19 октября 2012. – Воронеж: Истоки, 2012. – С. 201–204.

44. Журавлев, Д.М. Клинические испытания препарата «Пеносепт» при лечении и профилактике мастита и эндометрита у коров: дис. ... канд. вет. наук / Д. М. Журавлев. – Киров, 2003. – 126 с.

45. Зенкин, А.П. Применение безмедикаментозных методов терапии / А. П. Зенкин, Д. С. Войлошников // Ветеринария. – 2001. – № 3. – С. 12–13.

46. Ивашура, А.И. Система мероприятий по борьбе с маститами коров / А. И. Ивашура. – М.: Росагропромиздат, 1991. – 240 с.

47. Ильина, А.И. Болезни вымени у коров. – 2-е изд., перераб. и доп. / А. И. Ильина, А. И. Пospelов. – Л.: Колос, 1968. – 144 с.

48. Ильинский, Е.В. Новый противомаститный препарат уберцид / Е. В. Ильинский, А. Н. Трошин, М. Р. Киракосян // Ветеринария. – 2004. – № 12. – С. 34–37.

49. Ильинский, Е.В. О некоторых аспектах этиопатогенеза, лечения и профилактики мастита и эндометрита у коров / Е.В. Ильинский, С.В. Синилов // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у

животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж: Европолиграфия, 2005. – С. 412–415.

50. Иноземцев, В.П. Квантовая терапия коров при метритах и эндометритах / В. П. Иноземцев, И. И. Балковой // Ветеринария. – 2000. – № 10. – С. 9–12.

51. Казеев, Г.В. Лазеротерапия и лазеропунктура при акушерско-гинекологических заболеваниях коров / Г. В. Казеев, И. И. Балковой, В. Н. Миронов // Ветеринария. – 2002. – № 1. – С. 29–31.

52. Карташова, В.М. Гигиена получения молока / В. М. Карташова. – М., 1980. – 181 с.

53. Карташова, В.М. Прогнозирование возникновения мастита и эндометрита у коров с помощью математического моделирования / В. М. Карташова, В. В. Косянчук, Ю. М. Скороходов // Ветеринария. – 1992. – № 3. – С. 43–44.

54. Карташова, В.М. Метод контроля молочных стад на заболеваемость маститом и эндометритом / В. М. Карташова, О. Р. Иванова // Ветеринария. – 1993. – № 8. – С. 39–41.

55. Карташова, В.М. Национальная программа по борьбе с маститом коров / В. М. Карташова // Аграрная наука. – 1995. – № 6. – С. 36–37.

56. Карташова, В. М. Быстрые маститные тесты / В. М. Карташова // Ветеринария. – 1998. – № 5. – С. 32–33.

57. Карташова, В.М. Стрептоэколакт для лечения коров при мастите в период лактации / В. М. Карташова, Ю. Н. Проскурин, В. К. Косянчук // Ветеринария. – 1999. – № 5. – С. 40.

58. Карташова, О.Л. Диагностика скрытых форм мастита у коров / О. Л. Карташова, С. Б. Киргизова, Е. Ю. Исайкина // Ветеринария. – 2004. – № 10. – С. 32–35.

59. Климов, Н.Т. Доксимаст – препарат для профилактики мастита у сухостойных коров / Н. Т. Климов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 207–209.

60. Климов, Н.Т. Экспериментальная и клиническая фармакология лекарственных препаратов на основе диоксидина и доксицилина и их эффективность при мастите у коров: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Н. Т. Климов. – Воронеж, 2009 – 40 с.

61. Климов, Н.Т. Эффективный комплекс мероприятий в борьбе с маститом коров / Н. Т. Климов, В. А. Париков, В. И. Зимников // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 212–214.

62. Климов, Н.Т. Линдомаст и диеномаст – эффективные препараты для терапии мастита у коров в период лактации / Н. Т. Климов, И. Т. Шапошников // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 210–212.

63. Климов, Н.Т. Современный взгляд на проблему мастита у коров / Н. Т. Климов, С. С. Першин // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения Г.А. Черемисова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер., Воронеж, 18–19 октября 2012. – Воронеж: Истоки, 2012. – С. 237–241.

64. Климов, Н.Т. Практическое руководство по борьбе с маститами коров / Н. Т. Климов, В. И. Слободяник. – Воронеж, 2012. – 87 с.

65. Князева, Е.М. Применение «Иммуноколострина» для лечения и профилактики мастита у коров : дис. ... канд. вет. наук / Е. М. Князева. – Воронеж, 1999. – 126 с.

66. Коба, И.С. Лечение мастита у коров без антибиотиков / И. С. Коба, М. Б. Решетка // Эффективное животноводство. – 2013. – № 3(89). – С. 22–23.

67. Колчина, А.Ф. Контроль состояния сосков вымени коров при машинном доении / А. Ф. Колчина, А. С. Баркова, А. В. Елесин // Современные проблемы

ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения Г.А. Черемисова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер., Воронеж, 18–19 октября 2012. – Воронеж: Истоки, 2012. – С. 256–261.

68. Колчина, А.Ф. Мониторинг состояния вымени лактирующих коров в высокопродуктивных стадах / А. Ф. Колчина, А. С. Баркова, А. К. Липчинская // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения Г.А. Черемисова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер., Воронеж, 18–19 октября 2012. – Воронеж: Истоки, 2012. – С. 262–267.

69. Конеев, А. Оздоровление дойного стада от мастита / А. Конев // Молочное и мясное скотоводство. – 1997. – № 2. – С. 31–33.

70. Коновалов, Д.С. Сравнительная эффективность различных методов терапии клинических маститов у коров: дис. ... канд. вет. наук / Д. С. Коновалов. – Саратов, 2005 – 142 с.

71. Конопельцев, И.Г. Влияние озонированного рыбьего жира на молочную железу здоровых коров и на качество её секрета при остром катаральном воспалении / И.Г. Конопельцев, Е.В. Видякина // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж: Европолиграфия, 2005 – С. 103–106.

72. Копытин, В.К. Мастит у коров / В.К. Копытин, О.Г. Новиков // Ветеринария. – 1999. – № 2. – С. 12–14.

73. Косянчук, В.В. Взаимосвязь ультраструктурных изменений ткани вымени коров с цитобактериологическими изменениями его секрета / В. В. Косянчук, В. М. Карташова // Ветеринария. – 1991. – № 12. – С. 42–45.

74. Косянчук, В.В. Некоторые особенности течения мастита у коров / В. В. Косянчук // Ветеринария. – 1991. – № 8. – С. 40–42.

75. Красочко, П.А. Роль вирусов-возбудителей респираторных инфекций крупного рогатого скота в этиопатогенезе маститов / П. А. Красочко,

О. Г. Новиков, С.М. Грибко // Международный аграрный журнал. – 2001. – № 3. – С. 34–35.

76. Крюков, Н.И. Разработка и применение метаоксафура для лечения больных маститом коров : автореф. дис. ... канд. вет. наук / Н. И. Крюков. – Воронеж, 1999. – 22 с.

77. Кузьмин, Г.Н. Эффективность новых антимикробных препаратов при лечении мастита у коров / Г. Н. Кузьмин // Сб. науч. тр. Воронежского сельхозинститута. – Воронеж, 1990. – С. 49–54.

78. Латыпова, Г.М. Фармако-токсикологическая оценка мази йодилин-масти и её применение для профилактики и лечения маститов у коров: дис. ... канд. биол. наук / Г. М. Латыпова. – Казань, 2007 – 145 с.

79. Лебедева, М.Г. Характеристика иммунной системы коров с разным иммунным статусом / М. Г. Лебедева, А. Ф. Лебедев, А. А. Евглевский // Тезисы докладов науч.-практ. конф. КГСХА. – Кострома, 2003. – С. 145–147.

80. Логвинов, Д.Д. Болезни вымени у коров / Д. Д. Логвинов, С. Б. Солодовникова, А. Н. Сидоренко. – Киев, 1979. – 112 с.

81. Логвинов, Д.Д. Маститы и качество молока / Д. Логвинов // Молочное и мясное скотоводство. – 1992. – № 5/6. – С. 5–7.

82. Мамедли, А.Т. Усовершенствование методов диагностики скрытого мастита и меры борьбы с ним / А. Т. Мамедли // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж : Истоки, 2009. – С. 268–271.

83. Маслов, Д.Л. Мастометрин при лечении субклинического мастита у коров / Д. Л. Маслов, А.М. Семиволос // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы Междунар науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж: Европолиграфия, 2005. – С. 390–393.

84. Мещеряков, Н.П. Сравнительная экспериментальная фармакология и клиническое применение адаптогенов в ветеринарии: автореф. дис. ... д-ра вет. наук: 16.00.04, 16.00.01 / Н. П. Мещеряков. – Воронеж, 2004. – 40 с.

85. Милянковский, А.Г. Весан – антисептическое средство для обработки сосков / А. Г. Милянковский, А. В. Ревво // Ветеринария. – 1991. – № 2. – С. 51–53.
86. Минсельхозпрод России Наставление по диагностике, терапии и профилактике мастита у коров / Департамент ветеринарии. – М., 2000. – 11 с.
87. Миролюбов, М.Г. Лечение и профилактика при мастите у коров / М. Г. Миролюбов, О. Н. Преображенский // Ветеринария. – 1999. – № 10. – С. 49–51.
88. Миролюбов, М. Г. Лечение коров с гнойно-катаральным эндометритом / Н. Г. Миролюбов // Ветеринария. – 1998. – № 3. – С. 39–42.
89. Мисайлов, В.Д. Методические рекомендации по диагностике, терапии и профилактике субклинического мастита у коров в сухостойный период / Сост.: В. Д. Мисайлов, А. Г. Нежданов, В. А. Париков; ГНУ «Всероссийский НИВИ патологии, фармакологии и терапии», ГНУ «Всероссийский НИИ ветеринарной санитарии, гигиены и экологии». – Воронеж, 2005. – 11 с.
90. Модин, А.Н. Применение неодоксимаста для профилактики и терапии субклинического мастита у коров в период запуска и сухостоя: дис. ... канд. вет. наук / А. Н. Модин. – Воронеж, 2010 – 129 с.
91. Мутовин, В.И. Борьба с маститами коров / В. И. Мутовин. – М.: Колос, 1974. – 255 с.
92. Национальный стандарт Российской федерации. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий / Ч. 11 / Исследования общетоксического действия. – М., 20 октября 2009 г. № 460-ст. – 26 с.
93. Нежданов, А.Г. Морфо-физиологические основы лактации и болезни молочной железы сельскохозяйственных животных: учеб. пособие. / А. Г. Нежданов, В. И. Слободяник, А.В. Ходаков. – Воронеж: ВГАУ, 1996. – 66 с.
94. Нимацыренов, Г. Г. К вопросу диагностики скрытого мастита у коров / Г.Г. Нимацыренов // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию ГУ Краснодарской НИВС. – Краснодар, 2001. – Т. 2 – С. 98–100.
95. Нимацыренов, Г. Г. Мониторинг микрофлоры неспецифических маститов у коров Забайкалья и влияние на них бактериофунгицида и убералина нативного: Дис. ... канд. вет. наук / Г. Г. Нимацыренов. – Благовещенск, 2003. – 156 с.

96. Новиков, О.Г. Профилактика мастита у коров с помощью деполена / О. Г. Новиков, В. А. Париков // Материалы III Всерос. науч.-практ. конф. – Смоленск, 2001. – С. 79–81.

97. Новикова, С.В. Технология получения препарата «Септогель», его фармако-токсикологические свойства и эффективность применения при лечении мастита у коров : дис. ... канд. биол. наук / С. В. Новикова. – М., 2004. – 170 с.

98. Оксамитный, Н.К. Биологическая диагностика мастита / Н. К. Оксамитный, Э. Т. Мохамед // Ветеринария. – 1989. – № 7. – С. 50–52.

99. Парахин, А.В. Электропроводность кожи биологически активных точек молочной железы у коров и применение электропунктуры для диагностики субклинического мастита / А. В. Парахин // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж: Европолиграфия, 2005. – С. 282–284.

100. Париков, В. А. Состояние и перспективы научных исследований по борьбе с маститом у коров / В. А. Париков, В. Д. Мисайлов, А. Г. Нежданов // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж: Европолиграфия, 2005. – С. 3–8.

101. Париков, В.А. Эффективные отечественные препараты для профилактики и терапии мастита у коров / В. А. Париков, Н. Т. Климов, Н. В. Притыкин, // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж: Европолиграфия, 2005. – С. 375–378.

102. Париков, В.А. Мастит коров – основная проблема молочного скотоводства / В. А. Париков, Н. Т. Климов, Н. В. Притыкин // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных. Междунар. науч.-произв. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. А.А. Авророва, Воронеж, 22–23 июня 2006. – Воронеж: Научная книга, 2006 – С. 963–966.

103. Першин, С. С. Требования технического регламента на молоко и значение профилактики болезней молочной железы у коров в его выполнении / С. С. Першин, Н. И. Шумский, Н. Т. Климов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 421–423.

104. Петров, А. Н. Разработка и изучение механизмов действия гирудотерапии при мастите у коров: дис. ... канд. биол. наук / А. Н. Петров. – Мичуринск, 2000. – 148 с.

105. Подберезный, В.В. Влияние эндобактерина на иммунный статус организма и паренхиматозные органы у коров при мастите / В. В. Подберезный // С. -х. биология: серия биология животных. – 1994. – № 6. – С. 106–111.

106. Полянцев, Н.И. Лечение субклинического мастита / Н. И. Полянцев // Ветеринария. – 1997. – № 12. – С. 37–39.

107. Понамарев, В. С. Эффективность иммозима при лечении катарального мастита у коров / В. С. Понамарев, Б. С. Семенов, В. М. Прошкин // Ветеринария. – 1991. – № 2. – С. 55–57.

108. Понамарев, В.К. Взаимосвязь маститов и гинекологических болезней у коров / В. К. Понамарев // Материалы Междунар. науч.-практ. конф. ВНИВИПФиТ. – Воронеж, 2002. – С. 496–497.

109. Попов, Л. К. Скрытая форма мастита и гинекологические болезни у коров / Л. К. Попов // Ветеринария. – 1998. – № 4. – С. 39–40.

110. Попов, Л. К. Гирудотерапия при скрытом мастите коров / Л. К. Попов, А. Н. Петров // Ветеринария. – 1999. – № 10. – С. 36–37.

111. Попов, Л.К. Влияние скрытого мастита на молочную продуктивность коров разных генотипов / Л. К. Попов, Ю. Л.Попов, А. Ф. Федюшкин // материалы Междунар. конф., посвящ. 30-летию ВНИВИ патологии, фармакологии и терапии; Мичуринский гос. аграрный университет. – Воронеж, 2000. – 206 с.

112. Попов, Л.К. Эффективность применения настоя зверобоя при скрытом мастите у коров / Л. К. Попов, А. Н. Гаврин // Актуальные проблемы ветеринарной

патологии и морфологии животных: Междунар. науч.-произв. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. А.А. Авророва, Воронеж, 22–23 июня 2006. – Воронеж: Научная книга, 2006. – С. 968–970.

113. Попов, Л.К. Фитотерапия и гирудотерапия в ветеринарном акушерстве / Л. К. Попов, Н. А. Чернышева, А. Н. Тимофеев // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения Г.А. Черемисова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер., Воронеж, 18–19 октября 2012. – Воронеж: Истоки, 2012. – С. 388–402.

114. Притыкин, Н.В. Терапия субклинического мастита у коров в сухостойный период / Н. В. Притыкин, В. И. Михалёв, М. В. Бирюков // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж: Европолиграфия, 2005. – С. 380–381.

115. Реброва, Р.Н. Грибы рода *Candida* при заболеваниях негрибковой этиологии. – М.: Медицина, 1989. –123 с.

116. Решетка, М.Б. Распространение и профилактика мастита в сухостойном периоде у коров / М. Б. Решетка, И. С. Коба // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Д.А. Черемисинова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер., Воронеж, 18–19 октября 2012. – Воронеж, 2012. – С. 397–398.

117. Решетка, М.Б. Распространение и этиология мастита у коров / М. Б. Решетка, А.Н. Турченко, И. С. Коба // Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии и фармации: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Краснодар, 2012. – С. 113–115.

118. Рогожина, Н. В. Биопотенциал биологически активных точек у коров при разном функциональном и патологическом состоянии молочной железы / Н. В. Рогожина, Е. Н. Скребнева // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ.

конф., посвящ. 85-летию со дня рождения Г.А. Черемисова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер., Воронеж, 18–19 октября 2012. – Воронеж: Истоки, 2012. – С. 402–405.

119. Родин, И.А. Усовершенствование специфических лечебно–профилактических методов борьбы с маститом у коров / И. А. Родин, А. В. Перебора, С. А. Аксёненко // Профилактика и лечение болезней животных: Труды Кубанского государственного аграрного университета. – Краснодар, 2001. – Вып. 387(415).

120. Роман, Л.Г. Патогенетические механизмы и диагностико-терапевтический алгоритм контроля постлактационного мастита у коров: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Л. Г. Роман. – Новочеркасск, 2011. – 47 с.

121. Рубан, Ю. Селекция коров на устойчивость к маститам / Ю. Рубан, А. Варт // Молочное и мясное скотоводство. – 1991. – № 5. – С. 33–34.

122. Савостин, А.Н. Антимикробные препараты и мастит коров / А. Н. Савостин // Ветеринария. – 1983. – № 11. – С. 52–53.

123. Сафиуллов, Р.Н. Микробный пейзаж при мастите коров / Р. Н. Сафиуллов, М.А. Багманов, Р.К. Шаев // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 322–324.

124. Семиволос, А. М. Новый, безмедикаментозный метод лечения коров при субклиническом мастите, основанный на СВЧ–излучении / А. М. Семиволос // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения Г.А. Черемисова и 50-летию созд. Воронежской школы вет. акушер., Воронеж, 18–19 октября 2012. – Воронеж: Истоки, 2012. – С. 438–441.

125. Семина, Л.К. Использование гомеопатических средств при лечении мастита у коров / Л.К. Семина, Т.Г. Ворошилова, Е.А. Рыжакина // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репро–дуктивного здоровья животных: материалы Международной научно–практической конференции, посвященная

100-летию со дня рождения профессора В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 337–339.

126. Сидоркин, Е.А. Мастомицин для профилактики маститов у коров в сухостойный период / Е. А. Сидоркин, М. А. Улизко, О. С. Грицай // Ветеринария. – 2009. – № 2. – С. 20–21.

127. Симецкий, О.А. Ветеринарно-санитарные и лечебно-профилактические аспекты борьбы с маститами коров: автореф. дис. д-ра вет. наук / О. А. Симецкий. – М., 1980. – 50 с.

128. Слободняк, В. И. Иммунный статус у коров при субклиническом мастите / В. И. Слободняк // Ветеринария. – 1995. – № 10. – С. 34–38.

129. Слободяник, В. И. Локальные факторы защиты молочной железы коров от инфекции / В. И. Слободяник // Ветеринария. – 1998. – № 11. – С. 32.

130. Слободяник, В.И. Мастит и акушерская патология у коров / В. И. Слободяник // Ветеринария. – 1999. – № 9. – С. 36–38.

131. Слободяник, В.И. Иммуномодуляция защитных факторов организма коров / В. И. Слободяник // Ветеринария. – 2002. – № 2. – С. 29–34.

132. Слободяник, В.И. Иммунобиологические аспекты физиологии и патологии молочной железы коров / В. И. Слободяник, В. А. Париков, Н. Т. Климов. – Таганрог: Изд. центр Таганрог. гос. пед. ин-та, 2009. – 276 с

133. Слободяник, В.И. Иммуномодуляторы в ветеринарном акушерстве / В. И. Слободяник, Е.В. Зверев, С.П. Жуков // Международный вестник ветеринарии: Тематический выпуск «Новые аспекты биотехнологии репродукции животных». – СПб., 2008. – № 3. – С. 23–26.

134. Солдатов, А. П. Изменение активности некоторых ферментов при мастите коров / А. П. Солдатов, Н. И. Дубинская, В. Н. Остроухова // Докл. ВАСХНИЛ. – М., 1991. – № 7. – С. 39–41.

135. Соломатин, А. А. Содержание летучих жирных кислот и соматических клеток в секрете молочной железы здоровых и больных субклиническим маститом коров / А. А. Соломатин // Актуальные проблемы болезней органов размножения и

молочной железы у животных: материалы Междунар науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж: Европолиграфия, 2005. – С. 198–199.

136. Студенцов, А.П. Болезни вымени коров / А.П. Студенцов. – М.: Сельхозгиз, 1952. – 151 с.

137. Тарасевич, Л.Ф. Влияние инфекционного статуса на содержание соматических клеток в молоке коров / Л. Ф. Тарасевич // Бюлл. ВНИИ разведения и генетики с.-х. животных. – М., 1990. – Вып. 122. – С. 18–19.

138. Татарчук, О.П. Новые тенденции антибиотикотерапии / О. П. Татарчук // Ветеринария – 2004. – № 12. – С. 12–14.

139. Тетерев, И.И. Применение биогеля-10 при акушерско-гинекологических заболеваниях коров / И. И. Тетерев, А. В. Филатов // Ветеринария. – 2003. – № 12. – С. 12–13.

140. Трошин, А.Н. Фармакотерапия коров при мастите с использованием комплексного препарата уберцид: автореф. дис. ... канд. вет. наук / А. Н. Трошин. – Краснодар, 2003 – 18 с.

141. Тузов, А.И. Физиологические методы коррекции функций молочной железы при их нарушении у коров: автореф. дис. ... канд. биол. наук / А. И. Тузов. – Краснодар, 2002. – 21 с.

142. Турков, В. Г. Мастит и функция воспроизведения у коров / В. Г. Турков, М.В. Туркова, А.А. Соломатин // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, Воронеж, 27–29 мая 2009. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 367–369.

143. Турченко, А.Н. Перспектива решения акушерско-гинекологической патологии у коров на промышленной ферме / А. Н. Турченко, И. С. Коба, Е. Н. Новикова // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2012 – Вып. 1(34). – С. 194–196.

144. Уша, Б.В. Гистологические исследования вымени коров при мастите и лечение / Б. В. Уша, Е. А. Зайцев, Т. М. Яцура // Ветеринария. – 1991. – № 4. – С. 45–46.

145. Филиппова, О.В. Нетрадиционные способы лечения мастита у коров: дис. ... канд. вет. наук / О. В. Филиппова. – Оренбург, 2000. – 122 с.

146. Хазипов, Р. Б. Коррекция естественной резистентности прополисом при маститах коров / Р. Б. Хазипов, Р. Т. Маннапова // Сборник материалов по III Междунар. IX Всерос. науч.-практ. конф. по пчеловодству и апитерапии. – Саратов, 2001. – С. 125–127.

147. Хазипов, Р.Б. Лечение скрытых и клинически выраженных маститов коров препаратами прополиса, мастисан А и маститет форте на фоне лазерной терапии / Р. Б. Хазипов // Современные иммунологические проблемы развития животных при ассоциативных инфекционно-инвазионных заболеваниях и использование для их профилактики биологически активных продуктов пчеловодства. – М., 2001. – С. 227–229.

148. Хазипов, Р.Б. Восстановление супрессорных реакций в организме препаратами прополиса при маститах коров / Р. Б. Хазипов // Апитерапия сегодня: материалы Междунар. науч.-практ. конф. по апитерапии. – Рязань, 2002. – С. 79–80.

149. Хазипов, Р.Б. Иммунный статус, естественный микробиоценоз при маститах у коров и разные методы их коррекции на фоне лазеротерапии: автореф. дис. ... канд. вет. наук / Р. Б. Хазипов. – Уфа, 2004. – 24 с.

150. Хилькевич, Н.М. Опыт диагностики и лечения мастита / Н. М. Хилькевич, С. Х. Икаев // Ветеринария. – 1982. – № 4. – С. 44–45.

151. Хилькевич, Н. М. Профилактика и лечение мастита / Н. М. Хилькевич // Ветеринария. – 1987. – № 4. – С. 51–53.

152. Черепихина, Л. Динамика циркуляции патогенов мастита и антисептическая обработка вымени / Л. Черепихина // Молочное и мясное скотоводство. – 2007. – № 2. – С. 37–39.

153. Чернова, О. Ю. Особенности микрофлоры и содержания лизоцима в молоке при мастите коров / О. Ю. Чернова // Ветеринария. – 2001. – № 4. – С. 32–34.

154. Шабунин, С.В. Фармакотерапия и фармакопрофилактика болезней органов размножения и молочной железы у коров и свиней / С. В. Шабунин, Н. П. Мещеряков, В. А. Париков // Актуальные проблемы болезней органов

размножения и молочной железы у животных: материалы Междунар науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж : Европолиграфия, 2005. – С. 14–16.

155. Шаев, Р.К. Лечебная эффективность препарата «Экстракт плаценты с лещиной» при различных формах маститов у коров: дис. ... канд. вет. наук / Р. К. Шаев. – Казань, 2011. – 161 с.

156. Шакиров, О.Ф. Диагностика, лечение и профилактика мастита у лактирующих коров с использованием новых препаратов: дис. ... канд. вет. наук / О. Ф. Шакиров. – Персиановка, 2001. – 131 с.

157. Шахов, А.Г. Эколого-адаптационная стратегия защиты здоровья и продуктивности здоровья в современных условиях / А. Г. Шахов, В. С. Бузгана, О. Г. Новиков // Материалы науч.-практ. конф. – Воронеж, 2001. – С. 206.

158. Шипилов, В.С. Профилактика болезней молочной железы у коров первотелок / В. С. Шипилов, В. П. Копытин // Молочное и мясное скотоводство. – 1988. – № 2. – С. 56–61.

159. Ширяев, С.И. Разработка и эффективность комплексного метода фармакопрофилактики мастита и послеродовых болезней у коров : дис. ... канд. вет. наук / С. И. Ширяев. – Воронеж, 2010. – 130 с.

160. Шкиль, Н.А. Использование метода кондуктометрии для диагностики субклинических маститов у коров / Н. А. Шкиль, Г. Л. Верещагин, Н. Н. Шкиль // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 5–7 октября 2005. – Воронеж : Европолиграфия, 2005. – С. 226–228.

161. Шокуров, А.Е. Роль наследственности и паратипических факторов в заболеваемости маститом / А. Е. Шокуров, Г. М. Якушин // Селекция сельскохозяйственных животных на устойчивость к болезням и повышение резистентности в условиях промышленной технологии. – М., 1988. – Вып. 8. – С. 35–36.

162. Ширяев, С.И. Распространение и взаимосвязь патологий молочной железы и половых органов у коров / С. И. Ширяев // Инновационные технологии

и технические средства для АПК // материалы Межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых, Воронеж, 12–13 мая 2009. – Воронеж, 2009. – Ч. III. – С. 75–76.

163. Ширяев, С.И. Разработка и эффективность комплексного метода фармакопрофилактики мастита и послеродовых болезней у коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук / С. И. Ширяев. – Краснодар, 2010. – 24 с.

164. Юлдашев, Ф.Ф. О влиянии автоматизации доения на заболеваемость коров маститом / Ф. Ф. Юлдашев // Ветеринария. – 1995. – № 1. – С. 53–54.

165. Andersen, H. J. Mastitis Pathogens. Contagious Pathogens / H. J. Andersen, L. H. Pedersen, F. M. Aarestrup, M. Chriél // Journal of Dairy Science. Vol. 86. Iss. 4, April 2003, P. 1233–1239.

166. Andersen, H.J. Evaluation of the Surveillance Program of Streptococcus agalactiae in Danish Dairy Herds / H. J. Andersen, L. H. Pedersen, F. M. Aarestrup, M. Chriél // Journal of Dairy Science. Vol. 86. Iss. 4, April 2003, P. 1233–1239.

167. Aniulis, E. Prevalence and treatment of subclinical mastitis in cows / E. Aniulis, S. Japertas, J. Klimaite // Med. veter. 2003. R 59. No. 10. S. 872–875.

168. Berry, E. A. To dry cow treat or not? / E. A. Perry // Proceedings of the British Mastitis Conference 2000, Shepton Mallet, Institute for Animal Health/Milk Development Council, 2000. P. 37–43

169. Berry, E. A. The effect of selective dry cow treatment on new intramammary infections / E. A. Berry, J. E. Hillerton // J. Dairy Sci. 85. 2002. P. 112–121.

170. Boddie, R. L. Efficacy of Dodecyl aminoalkyl Glycine Teat Dip Against Staphylococcus aureus and Streptococcus agalactiae Mastitis / R. L. Boddie, S. C. Nickerson // Journal of Dairy Science. Vol. 69. Iss. 1, January 1986. P. 258–259.

171. Bradley, A.J. Study of the incidence and significance of intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period / A. J. Bradley, M. J. Green // J. Dairy Sci. 2000. Vol. 83. P. 1957–1965.

172. Bradley, A.J. Bovine mastitis: an evolving disease / A. J. Bradley // Vet J. 2002. Vol. 164. P. 116–128.

173. Cao, L.T. Efficacy of Nisin in Treatment of Clinical Mastitis in Lactating Dairy Cows / L. T. Cao, J. Q. Wu, F. Xie, S. H. Hu, Y. Mo // *Journal of Dairy Science*. Vol. 90. Iss. 8, August 2007. P. 3980–3985.

174. Erskine, R. J. Advances in the therapy for mastitis / R. J. Erskine, J. H. Kirk, J. W. Tyler, F. J. De Graves // *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 1993. Vol. 9. P. 499–517.

175. Erskine, R. J. Efficacy of Systemic Ceftiofur as a Therapy for Severe Clinical Mastitis in Dairy Cattle / R. J. Erskine, P. C. Bartlett, J. L. VanLente, C. R. Phipps // *Journal of Dairy Science*. 2002. Vol. 85. No. 10. P. 2571–2575.

176. Ferguson, J. D. Prevalence of Mastitis Pathogens in Ragusa, Sicily, from 2000 to 2006 / J. D. Ferguson, G. Azzaro, M. Gambina, G. Licitra // *Journal of Dairy Science*. 2007. Vol. 90. Iss. 12, December. P. 5798–5813.

177. Gill1, J.J. Efficacy and Pharmacokinetics of Bacteriophage Therapy in Treatment of Subclinical *Staphylococcus aureus* Mastitis in Lactating Dairy Cattle / J. J. Gill1, J. C. Pacan, M. E. Carson, K. E. Leslie, M. W. Griffiths1, P. M. Sabour // *Antimicrob. Agents Chemother.* September. 2006. Vol. 50. No. 9. P. 2912–2918.

178. Jevinova, P. The determination of oxytetracycline residues in milk after the medication of cows / P. Jevinova, E. Dudrikova, J. Sokol // *Folia veterinaria; Univ. of veterinary medicine. Kosice*, 2005. Vol. 49. No. 2. P. 99–103.

179. Jones, T. O. *Escherichia coli* mastitis in dairy cattle – a review of the literature / T. O. Jones // *Vet. Bull.* 1990. Vol. 60. P. 205–214.

180. Kaneko, K. Bovine Subclinical Mastitis Diagnosed on the Basis of Amyloid A Protein in Milk / K. Kaneko, N. Uchida, S. Kawakami // *J. Japan Veter. Med. Assn.* 2004. Vol. 57. No. 8. P. 515–518.

181. Kikkers, B. The incidence of mastitis treated with antibiotics in large-scale Hungarian Holstein-Friesian dairy farms / B. Kikkers, L. Ozsvari // *Acta veter. hung.* 2004. Vol. 52. No. 1. P. 19–32.

182. Klastrup, N. Bovine mastitis. Definition and guidelines for diagnosis / N. Klastrup // *Kiel, mitchwirt. Forschungsber*, 2002. Vol. 37. No. 3. P. 254–260.

183. Kossaibati, M. A. The costs of clinical mastitis in UK dairy herds / M. A. Kossaibati // *Cattle Practice*, 2000. Vol. 8. P. 323–328.

184. Kuzma, K. Detection of genes for enterotoxins and toxic shock syndrome toxin-1 in *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis / K. Kuzma, E. Malinowski, H. Lassa // *Bull. Veter. Inst. in Pulawy*. 2003. Vol. 47. No. 2. P. 419–426.

185. Larsen, H.D. Geographical variation in the presence of genes encoding superantigenic exotoxins and beta-hemolysin among *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Europe and USA / H. D. Larsen, F. M. Aarestrup, N. E. Jensen // *Veter. Microbiol.* 2002. Vol. 85. No. 1. P. 61–67.

186. Leitnera, G. Immunotherapy of mastitis / G. Leitnera, Y. Pinchasovb, E. Moragc, Y. Spanierc, S. Jacobyd, D. Eliauc, J.Pitcovskie // *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 203. Vol. 153. Iss. 3–4, 15 June 2013. P. 209–216.

187. Lohuis, J.A. Effect of dexamethasone on experimental *Escherichia coli* mastitis in the cow / J. A. Lohuis, W. Van Leeuwen, J. H. M. Verheijden // *J. Dairy Sci.* 1988. Vol. 71. P. 2782–2789.

188. Lohuis, J.A. Effect of steroidal anti-inflammatory drugs on *Escherichia coli* endotoxin-induced mastitis in the cow / J. A. Lohuis, W. Van Leeuwen, M. Verheijden // *J. Dairy Sci.* 1989. Vol. 72. P. 241–249.

189. Lohuis, J.A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen, a novel nonsteroidal anti-inflammatory drug in healthy and mastitic cows / J. A. Lohuis, T. Van Wervwn, A. Brand // *Proceedings of the International Symposium on Bovine Mastitis*, 1990. P. 266–269.

190. Malinowski, E. Etiological agents of dairy cows mastitis in western part of Poland / E. Malinowski, H. Lassa, A. Klossowska // *Pol. J. veter. Sci.* 2006. Vol. 9. No. 3. P. 191–194.

191. McDougalla, S. Efficacy of two antibiotic treatments in curing clinical and subclinical mastitis in lactating dairy cows / S. McDougalla // *New Zealand Veterinary Journal*, 1998. Vol. 46. Iss. 6. P. 234–245.

192. Mukherjee, R. The activity of milk leukocytes in response to a water-soluble fraction of *Mycobacterium phlei* in bovine subclinical mastitis / R. Mukherjee,

G. C. Ram, P. K. Dash // *Veterinary Research Communications*; Dordrecht. 2004. Vol. 28. No. 1. P. 47–54.

193. Nickerson, S.C. Effects of a recombinant granulocyte colony stimulating factor in lactating dairy cows / S. C. Nickerson, W. E. Owens, J. L. Watts // *J. Dairy Sci.* 1989. Vol. 72. P. 3286–3294.

194. Oliver, S. P. A future look at bovine mastitis: Implications of biotechnology / S. P. Oliver, K. R. Matthews, P. M. Torre // *Proceedings of the 29th Annual Meeting of the National Mastitis Council*, 1990. P. 133.

195. Oliver, S.P. Efficacy of Extended Ceftiofur Intramammary Therapy for Treatment of Subclinical Mastitis in Lactating Dairy Cows / S. P. Oliver, B. E. Gillespie, S. J. Headrick, H. Moorehead, L. P. Lunn, H. H. Dowlen, D. L. Johnson, K. C. Lamar, S. T. Chester, W. M. Moseley // *Journal of Dairy Science*, 2004. Vol. 87. Iss. 8, August 2004. P. 2393–2400.

196. Osterlundh, I. Effect of mammary secretions on functions of polymorphonuclear leukocytes in pigs / I. Osterlundh, H. Hoist, U. Magnusson // *Am. J. Veter. Res.* 2001. Vol. 62. No. 8. P. 1250–1254.

197. Owens, W. E. Antibiotic Treatment of Mastitis: Comparison of Intramammary and Intramammary Plus Intramuscular Therapies / W. E. Owens, J. L. Watts, R. L. Boddie, S. C. Nickerson // *Journal of Dairy Science*, 1988. Vol. 71. Iss. 11, November 1988, P. 3143–3147.

198. Owens, W. E. Comparison of Success of Antibiotic Therapy During Lactation and Results of Antimicrobial Susceptibility Tests for Bovine Mastitis / W. E. Owens, C. H. Ray, J. L. Watts, R. J. Yancey // *Journal of Dairy Science*, 1997. Vol. 80. Iss. 2, February 1997, P. 313–317.

199. Owens, W.E. Efficacy of Parenterally or Intramammarily Administered Tilmicosin or Ceftiofur Against *Staphylococcus aureus* Mastitis / W. E. Owens, S. C. Nickerson, C. H. Ray // *Journal of Dairy Science*, 1999. Vol. 82. Iss. 3, March 1999. P. 645–647.

200. Owens, W.E. Efficacy of Parenterally or Intramammarily Administered Tilmicosin or Ceftiofur Against *Staphylococcus aureus* Mastitis During Lactation /

W. E. Owens, S. C. Nickerson, C. H. Ray // *Journal of Dairy Science*, 2004. Vol. 87. Iss. 3, April 2004. P. 583–592.

201. Owens, W.E. Mastitis Therapy and Control | Medical Therapy Options / W. E. Owens, S. C. Nickerson // *Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition)*, 2011. P. 435–439.

202. Peeler, E.J. Study of clinical mastitis in British dairy herds with bulk milk somatic cell counts less than 150, 000 cells / ml / E. J. Peeler, M. J. Green, J. L. Fitzpatrick // *Veter. Rec.* 2002. Vol. 151. No. 6. P. 170–176.

203. Pol, M. Relationship Between Antimicrobial Drug Usage and Antimicrobial Susceptibility of Gram-Positive Mastitis Pathogens / M. Pol, P. L. Ruegg // *Journal of Dairy Science*, 2007. Vol. 90. Iss. 1, January 2007. P. 262–273.

204. Pyörälä, S. Efficacy of Two Therapy Regimens for Treatment of Experimentally Induced *Escherichia coli* Mastitis in Cows / S. Pyörälä, L. Kaartinen, H. Käck // *Journal of Dairy Science*, 1994. Vol. 77. Iss. 2, February 1994. P. 453–461.

205. Radkowski, M. The effect of polyphosphates on streptococci isolated from mastitis cases / M. Radkowski // *Pol. J. veter. Sci.* 2006. Vol. 9. No. 2. P. 135–138.

206. Radostits, O.M. Herd Health: Food Animal Production Medicine / O. M. Radostits, K. E. Leslie, J. Fetrow. Philadelphia, PA., Saunders, 1994. P. 233.

207. Shpige, N.Y. Efficacy of Cefquinome for Treatment of Cows with Mastitis Experimentally Induced Using *Escherichia coli* / N. Y. Shpige, D. Levin, M. Winkler, A. Saran, G. Ziv, A. Böttner // *Journal of Dairy Science*, 1997. Vol. 80. Iss. 2, February 1997. P. 318–323.

208. Spakauskas, V. Investigations of efficacy and toxicity of a new antiseptic gel for treatment of udder skin diseases / V. Spakauskas, I. Klimiene // *Veterinarija ir zootechnika / Lietuvos veterinarijos akad. Kaunas*. 2006. T. 34(56). P. 49-53.

209. Surbhi, L. General principles of Antimicrobial therapy / L. Surbhi, L. Christine, S. Randall // *Mayo Clinic Proceedings*, 2011. Vol. 86. Iss. 2, February 2011. P. 156–167.

210. Thornsberry, C. The Activity of a Combination of Penicillin and Novobiocin Against Bovine Mastitis Pathogens: Development of a Disk Diffusion Test /

C. Thomsberry, P. J. Burton, Y. C. Yee, J. L. Watts, R. J. Yancey Jr // *Journal of Dairy Science*, 1997. Vol. 80. Iss. 2, February 1997. P. 413–421.

211. Tyler, J.W. Immunization and immunotherapy for mastitis / J. W. Tyler, J. S. Cullor, D. C. Ruffin // *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 1993. Vol. 9. P. 537–549.

212. Valde, J. P. Cumulative risk of bovine mastitis treatments in Denmark, Finland, Norway and Sweden / J. P. Valde, L. G. Lawson, A. Lindberg // *Acta veter. scand.* 2004. Vol. 45. No. 3. P. 201–210.

213. Watts, J.L. Etiological agents of bovine mastitis / J. L. Watts // *Veterinary Microbiology*, 1988. Vol. 16. P. 41–66.

214. Wenz, J.R. Short Communication: Efficacy of Parenteral Ceftiofur for Treatment of Systemically Mild Clinical Mastitis in Dairy Cattle / J. R. Wenz, F. B. Garry, J. E. Lombard, R. Elia, D. Prentice, R. P. Dinsmore // *Journal of Dairy Science*, 2005. Vol. 88. No. 10.

215. Wenz, J. R. Communication: Efficacy of Parenteral Ceftiofur for Treatment of Systemically Mild Clinical Mastitis in Dairy Cattle / J. R. Wenz, F. B. Garry, J. E. Lombard, R. Elia¹, D. Prentice¹, R. P. Dinsmore¹ // *Journal of Dairy Science*, 2005. Vol. 88. Iss. 10, October 2005. P. 3496–3499.

216. Wilson, D.J. Bovine Mastitis Pathogens in New York and Pennsylvania: Prevalence and Effects on Somatic Cell Count and Milk Production / D. J. Wilson, R. N. Gonzalez, H. H. Das // *Journal of Dairy Science*, 1997. Vol. 80. Iss. 10, October 1997. P. 2592–2598.

217. Wilson, D. J. Comparison of Seven Antibiotic Treatments with No Treatment for Bacteriological Efficacy Against Bovine Mastitis Pathogens / D. J. Wilson, R. N. Gonzalez, K. L. Case, L. L. Garrison, Y. T. Groöhn // *Journal of Dairy Science*, 1999. Vol. 82. Iss. 8, August 1999. P. 1664–1670.

218. Ziva¹, G. Comparative efficacy of three antibiotic products for the treatment and prevention of sub-clinical mastitis during the dry period / G. Ziva¹, M. Storper¹, A. Sarana, 1981. Vol. 3. Iss. 2. P. 74–79.

