

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего образования
Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I

На правах рукописи

Фальков Владислав Анатольевич

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ РАСТВОРА НАНОСЕРЕБРА И БАЛЬЗАМА
«СЕРЕБРЯНАЯ ПОМОЩЬ» ПРИ ТЕРАПИИ МАСТИТА У КОРОВ**

4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель
доктор биологических наук, доцент
Павленко Ольга Борисовна

Воронеж 2025

СОДЕРЖАНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ	3
1	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1	Распространение мастита у коров	10
1.2	Экономический ущерб причиняемый маститами коров	16
1.3	Основные причины, вызывающие мастит у коров	17
1.4	Механизм развития мастита у коров	25
1.5	Лечение и профилактика мастита у коров	28
1.6	Заключение по обзору литературы	34
2	СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.2	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ	49
2.2.1	Степень и сезонность распространения мастита у коров в Липецкой области	49
2.2.2	Сравнительный статистический анализ физико–химических и биохимических свойств молока коров	55
2.2.3	Изучение условно–патогенной микрофлоры, выделенной из молочной железы коров, больных маститом	64
2.2.4	Токсикологическая оценка раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида	73
2.2.4.1	Острая токсичность	73
2.2.4.2	Хроническая токсичность	75
2.2.4.3	Изучение безвредности (переносимости) восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида на коровах	76
2.2.4.4	Воздействие раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) на ткани молочной железы	78
2.2.5	Влияние раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида и/или дистиллированной воды на ткани молочной железы	79
2.2.6	Изменения гематологического статуса коров под влиянием раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида	82
2.2.7	Определение оптимальной дозы восстановленного раствора наносеребра (1,0 %)	88
2.2.8	Влияние раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида на физико–химические свойства и качество молока	89
2.2.9	Сравнительная терапевтическая эффективность	92
2.2.10	Терапевтическая эффективность раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) и бальзама с наночастицами серебра «Серебряная помощь»	94
3.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	99
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102
	ПРИЛОЖЕНИЯ	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности. 21 января 2020 года была утверждена Доктрина продовольственной безопасности РФ. Успех ее осуществления напрямую зависит от наращивания поголовья здоровых животных. Молочная продуктивность коров значительно возросла за последние годы, что сделало молочную железу еще более подверженной заболеванию маститом, особенно субклиническому течению, которое у коров регистрируется повсеместно. Степень распространения его находится в прямой зависимости от условий кормления, содержания, эксплуатации животных, санитарного состояния окружающей среды, доильного оборудования, сезона года, морфофункциональных особенностей вымени, генетических факторов, состояния защитных сил организма, квалификации обслуживающего персонала (Ивашура А.И. 1998, Конопельцев И.Г. Шулятьев В.Н. 2007, Климов Н.Т. 2009, Gomes F, Henriques M. 2016, Камышанов А.С. 2021).

Важнейшей задачей ветеринарной фармакологии является разработка высокоэффективных, экологически безопасных средств и методов лечения болезней молочной железы коров, при этом лекарственные препараты не должны оказывать негативного действия на организм животных и на товарные качества молока (Алиев А.Ю., Федотов С.В., Белозерцева Н.С., 2021).

В связи с этим создание новых высокоэффективных препаратов для терапии субклинического мастита у коров, не оказывающих негативного влияния на получаемую продукцию, в настоящее время является актуальным (Heikkilä A–M, Liski E, Pyörälä S, Taponen S. 2018, Yang W–T, Ke C–Y, Wu W–T, Lee R–P, Tseng Y–H. 2019).

В настоящее время одна из быстро развивающихся областей современной нанотехнологии – создание и использование наноразмерных частиц различных материалов. Особое внимание в последнее время обращено на наночастицы серебра. Наночастицы серебра, как и другие наночастицы, характеризуются

уникальными свойствами, связанными с высоким отношением их поверхности к объему, что определяет большую эффективность их действия. Наиболее эффективны для уничтожения болезнетворных микроорганизмов частицы серебра размером 9–15 нм. Они имеют чрезвычайно большую удельную площадь поверхности, что увеличивает область контакта серебра с бактериями или вирусами, значительно улучшая его бактерицидные действия. Таким образом, применение серебра в виде наночастиц позволяет в сотни раз снизить концентрацию серебра с сохранением всех бактерицидных свойств, поскольку соединения серебра, обладая широким спектром антимикробной активности, во многом лишены недостатков, связанных с проблемой резистентности к ним патогенных микроорганизмов (Букина, Ю.А., Сергеева Е.А. 2012, Муха Ю.П., Еременко А.М., Смирнова Н.П., 2013).

Серебро обладает иммуномодулирующими свойствами, значительно повышает специфическую защиту организма, особенно при ослабленном иммунитете. Среди металлов серебро обладает наиболее сильным бактерицидным действием. При этом взаимодействие не самого металла, а его ионов с клетками микроорганизмов вызывает их гибель. Серебро проявляет высокую бактерицидную активность как по отношению к аэробным и анаэробным микроорганизмам (в том числе и к разновидностям, устойчивым к антибиотикам), так и к некоторым вирусам и грибам. Исследования показали, что чувствительность разных патогенных и непатогенных организмов к серебру неодинакова. Патогенная микрофлора намного более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная. Поэтому серебро действует избирательно, в большей степени уничтожая вредные микроорганизмы (Doer R., Bergner W. 2022). Исходя из вышеизложенного, сформулирована цель и поставлены задачи исследования.

Цель и задачи исследований. Целью настоящей работы явилось изучение использования раствора восстановленного наносеребра (1,0%) и бальзама

«Серебряная помощь» при лечении субклинического мастита у коров в период лактации.

Для достижения намеченной цели были поставлены следующие задачи:

- изучить степень распространения мастита у коров на предприятиях АПК Липецкой области;

- выяснить возможность применения регрессионного анализа физико-химических и биохимических показателей проб молока с целью диагностики патологических процессов в молочной железе;

- провести фармако-токсикологическую оценку, определить оптимальную дозу и влияние раствора восстановленного наносеребра (1,0%) с добавлением натрия хлорида на молочную железу коров;

- изучить терапевтическую эффективность применения раствора восстановленного наносеребра (1,0%) с добавлением натрия хлорида и бальзама «Серебряная помощь» при субклиническом мастите у коров в лактационный период.

Научная новизна. Впервые проведен сравнительный статистический анализ физико-химических и биохимических показателей проб молока, который позволяет систематизировать и обработать большой объем цифрового материала. Впервые проведена оценка острой и хронической токсичности раствора восстановленного наносеребра (1,0%) с добавлением натрия хлорида. Оценена степень раздражающего действия на паренхиму вымени клинически здоровых лактирующих коров. Изучена терапевтическая эффективность раствора восстановленного наносеребра (1,0%) с добавлением натрия хлорида и бальзама «Серебряная помощь» при субклиническом мастите у коров в период лактации. Научная новизна исследований защищена патентом РФ на изобретение № 2826779 «Способ лечения субклинического мастита у лактирующих коров» от 17.09.2024 г.

Теоретическая и практическая значимость работы. Расширено современное представление о лекарственных препаратах, применяемых при

лечении мастита у коров. Результаты, полученные в ходе проведения экспериментальных и клинических исследований, позволили рекомендовать раствор восстановленного наносеребра (1,0%) с добавлением натрия хлорида, проявляющего бактерицидные свойства к основным возбудителям мастита у коров, при терапии его в период лактации. Производству предложен эффективный способ лечения больных субклиническим маститом лактирующих коров, на основе сочетанного использования раствора восстановленного наносеребра (1,0%) с натрием хлорида и бальзама «Серебряная помощь», исключающий интрацистернальное введение антибиотиков, необходимость браковки молока в процессе лечения, после термической обработки использовать для выпойки молодняку.

Обоснованы критерии терапевтической оценки применения раствора восстановленного наносеребра (1,0%) с натрием хлорида и бальзама «Серебряная помощь», для лечения лактирующих коров, больных субклиническим маститом. Результаты экспериментальных исследований доказывают безвредность изучаемых препаратов для коров, что позволяет применять их без ограничений.

Предложен статистический анализ физико–химических и биохимических показателей проб молока, который позволяет систематизировать и обработать большой объем цифрового материала.

Научные результаты исследований внедрены в практику ветеринарных специалистов сельскохозяйственных предприятий различных организационно-правовых форм собственности Липецкой области при лечении коров, больных субклиническим маститом и в образовательный процесс ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I», ФГБОУ ВО Донской ГАУ при проведении лекций и лабораторно–практических занятий.

Методология и методы исследования. Методологической основой для выполнения научной работы послужили труды отечественных и зарубежных

исследователей в области ветеринарной медицины по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных, которые изучали закономерности проявления и лечения мастита у коров.

В работе использован комплексный подход, включающий общеклинические, гематологические, биохимические, фармакологические, токсикологические, микробиологические и статистические исследования.

Экспериментальные и клинические исследования проводились по традиционной методике планирования экспериментов с формированием подопытных и контрольных групп животных, в том числе клинически здоровых и с субклиническим маститом.

Объектом исследования служили лабораторные животные (беспородные белые мыши), здоровые и больные лактирующие коровы, молоко, кровь, растворы восстановленного наносеребра, бальзам «Серебряная помощь».

Предмет исследования – антимикробные, токсические, терапевтические свойства раствора восстановленного наносеребра с натрием хлорида и в сочетании с бальзамом «Серебряная помощь».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Маститы у коров широко распространены в условиях хозяйств Липецкой области, для диагностики патологических процессов в молочной железе использован регрессионный анализ физико–химических и биохимических показателей проб молока.

2. У лактирующих коров, с субклиническим маститом, применение раствора восстановленного наносеребра (1,0%) с натрием хлорида и бальзама «Серебряная помощь» обеспечивают высокую терапевтическую эффективность.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность выполненных исследований подтверждена значительным объемом фактического материала, полученного в лабораторных и производственных условиях. С использованием общеклинических, гематологических и биохимических,

бактериологических методов на современном сертифицированном оборудовании с последующей статистической обработкой результатов.

Результаты бактериологических, доклинических и клинических исследований вошли в отчеты по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Воронежский ГАУ» за 2022-2024 годы. Основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены: на V международной научно-практической конференции «Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции» (Воронеж, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию Прикаспийского зонального научно-исследовательского ветеринарного института - филиал ФГБНУ "ФАНЦ РД" «Перспективы развития современной ветеринарной науки» (Махачкала, 2022); Национальной научно-практической конференции «Теория и практика инновационных технологий в АПК» (Воронеж, 2023); Международной научно-практической конференции (белорусско-российский круглый стол) «Инновационные подходы в ветеринарии, генетике и селекции сельскохозяйственных животных» (Воронеж, 2023); Национальной научно-практической конференции, посвященной юбилею доктора ветеринарных наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Сулейманова Сулеймана Мухитдиновича «Современные проблемы и достижения ветеринарной морфологии и патологии в сохранении здоровья животных» (Воронеж, 2024).

Личное участие автора. Заключается в непосредственном участии соискателя во всех этапах работы над диссертационным исследованием. Все данные получены при личном участии соискателя, как на этапе постановки задач и разработки методических подходов к их выполнению, так и при наборе первичных фактических данных, статистической обработке и анализе полученных результатов научного исследования, написании и оформлении публикаций.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рецензируемых перечнем ВАК РФ, получен

патент «Способ лечения субклинического мастита у лактирующих коров» № 2826779 от 17.09.2024 г. Общий объем публикаций 2,1 п.л., из которых 1,8 п.л. принадлежат лично соискателю.

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 127 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, собственных исследований, заключения, практических предложений и списка использованной литературы. Работа сопровождается 15 рисунками и 22 таблицами. Список литературы включает 177 наименования (103 отечественных и 74 иностранных источников) и 4 приложения.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространение мастита у коров

Мастит крупного рогатого скота – это воспалительная реакция тканей молочной железы, вызванная механической, физической, химической травмой или инфекцией. Это считается наиболее распространенным заболеванием, приводящим к экономическим потерям в молочной промышленности из-за снижения надоев и низкого качества молока [6, 117, 151].

Заболевание коров субклиническим маститом регистрируется во всех регионах, варьируя в значительных пределах, так по данным Нидерквель В.А. [56], заболеваемость коров маститом в хозяйствах северной зоны Омска составила в среднем 32,3 %, центральной – 27,0 %, южной – 26,6 %, западной – 7,1 % и восточной – 7 % коров.

Масс А.А., Гончаренко Г.В., Васецкая А.И. [49] приводят данные исследования коров породы черно–пестрой в Харьковской области, в возрасте от 3 до 8 лет и среднем производительностью 4,8 тыс. кг молока за лактацию, у которых заболеваемость маститом составила 23,3% от общего количества животных.

В хозяйствах Восточного Казахстана за 2006-2010 г. заболеваемость маститами среди незаразных болезней у коров составляет от 28,4 до 38,7% [17].

О преобладании субклинической формы мастита у коров над клинически выраженной приводят данные многие ученые, так исследования Епанчицовой О.С. [78] показали, что в 2012 году на молочно-товарной ферме Омской области, субклинический мастит был диагностирован у 117 коров, что составило 23,8% к общему количеству исследованных животных.

В ходе клинического обследования животных в Краснодарском крае было установлено, что заболеваемость коров клиническими формами мастита

составляла 13,0–15,0 % от общего поголовья животных, а субклинический мастит регистрировался в 18,0–20,0% случаев [79].

В СПК «Емуртлинский» Тюменской области при исследовании 115 голов, было выявлено 67 больных коров, из них клинической формой мастита болело 29 голов, а субклинической – 38 [42].

Жуманов К.Т. [25] проводил исследования в хозяйствах Северного, Восточного, Южного и Западного регионов Республики Казахстан, при обследовании 585 животных в 5,34 % случаев диагностирована клиническая и в 23,4 % - субклиническая формы маститов.

Белкиным Б.Л. и соавторами [20] проводили исследования коров в пригородных хозяйствах Орловской области, установили 29,5% коров поражены маститом с преобладанием (22,4%) субклинической формы заболевания.

В трех стадах ведущих племенных заводов Омской области по разведению черно–пестрого скота были проведены массовые исследования Долгановым В.А. [77], лактирующих коров на заболевание маститом. Клинически выраженная форма мастита была установлена в среднем у 6,53 % (от 4,17 до 8,89 %) коров, скрытая (субклиническая) – у 22,47 % (от 17,78 до 26,67 %) коров.

Исследованиями проведенными в СПК «Пушкинский» и ГУСП ОПХ «Омское» СО РСХА Омской области в 2012-2013 гг. доказано, что клинически выраженная форма мастита встречалась в среднем у 6,1 % (от 5,0 до 7,14 %) коров, а скрытая (субклиническая) – у 14,6 % (от 11,9 до 17,5 %) коров [22].

Борхолоева А.В. [7] выявила субклинический мастит у лактирующих коров у 6,3% от общего количества обследованных животных на молочно–товарной ферме ООО «Хадайский» Баяндаевского района Иркутской области.

Динамику маточного поголовья и формы проявления болезней молочной железы у коров изучали Николаев С.В. и Глухова М.В. [27], на основании статистической отчетности хозяйств Кировской области. На фоне повышения численности коров отмечали и увеличение случаев заболеваемости их

субклиническим маститом. В 2017 году данную патологию вымени диагностировали у 26503 коров (30,5 %), в 2018 году – у 30498 (34,4 %), в 2019 году – у 32512 (35,9 %) [144].

О сезонности распространения мастита у коров приводят данные исследований Никитина М.В., Столбова О.А., Скосырских Л.Н [57] в хозяйстве СПК «Киладчевский» Ирбитского района Свердловской области, наибольшее количество случаев заболевания маститом зарегистрировано в зимний период – 9,7%, в летний – 8,7%, осенний – 8,2%. Весенний период характеризовался относительным спадом заболевания – 6,8%.

Исследования Осколковой М. В. [62] в зимне-весенний период (декабрь – март) коров голштинизированной чёрно-пёстрой породы, которые содержались в условиях СПК «Емуртлинский» Тюменской обл. показали, что наблюдалась прямая взаимосвязь между возникновением маститов и гинекологическими заболеваниями.

Жуков В.М. и Казанцева В.А. [24] провели анализ диагностики маститов у коров в учебном хозяйстве «Пригородное» ФГБОУ ВО Алтайский ГАУ в 2015 г., в период с мая по сентябрь маститы составили 37,0% заболеваемости животных от общего поголовья коров. Больных животных меньше всего было в июле (33,0%), и к сентябрю количество возросло до 41,0%.

В результате проведенных исследований Никитиной М.В. [58] и соавторами установлено, что мастит у крупного рогатого скота в СПК «Киладчевский» Ирбитского района широко распространен и в среднем составляет $8,33 \pm 0,127\%$, с пиками заболеваемости в январе 9,9% и в августе 9,7%.

Приводятся данные о влиянии содержания животных на заболеваемость маститом, так на молочных-товарных фермах и комплексах Минской и Гродненской областей Лучко И.Т. [46] было установлено, что при стойлово-пастбищном содержании животных клинический мастит регистрируется в среднем в 3,2% случаев, субклинический – в 15,4%, что на 0,8 и 12,1% ниже, чем при

круглогодичном стойлово–беспривязном содержании, где указанная патология отмечалась соответственно у 4,0 и 27,5% коров. При круглогодичном стойловом содержании лактирующих коров на молочных комплексах клинический мастит отмечали в среднем в 4,0% случаев, субклинический – 27,5%, а при стойлово-пастбищном – 3,2 и 15,4% соответственно [105].

При изучении документации и проведении клинического обследования 45698 коров в 4 хозяйствах района Липецкой области за 2020-2021 годы было установлено, что субклинический мастит у коров встречается за год в 20,3% случаев. При этом патологию молочной железы регистрировали не только в различные месяцы года, но и в различные физиологические периоды, так в послеродовом периоде наибольшее количество заболевших животных было выявлено в зимне-весенние месяцы [70].

О развитии мастита у коров в различные физиологические периоды сообщают Решетка М.Б. [80], которым было установлено, что мастит коров имеет широкое распространение в Краснодарском крае и составляет в среднем 39,3 % от поголовья ферм. В результате мониторинга состояния молочной железы у животных было установлено, что воспалением вымени приходится на первые 15 дней сухостоя [141].

По данным Белкина Б.Л. [20] воспаление вымени фиксировали: во время послеродового периода - у 38,05 % животных, в более поздние сроки лактации – у 28,11 % животных, во время запуска и сухостоя – у 35,84 % животных.

Авдеенко В.С., Федотов С.В., Белозерцева [74] выявили в среднем по хозяйству субклинический мастит у 24,1% коров и первотелок, а клинический мастит – в 8,14% случаев. Однако ими отмечена существенная тенденция низких показателей как субклинического, так и клинического мастита у коров и первотелок учхоза «Муммовское» МСХА-РГАУ им. К.А. Тимирязева.

О преимущественном поражении долей молочной железы сообщает Максимович Н.В. [48], в шести хозяйствах четырех районов Брестской и

Гродненской областей, распространенность субклинического мастита в обследованных хозяйствах в среднем составила 38,01 % с колебаниями в разных хозяйствах от 22,05 до 47,76 %. При этом из всех прореагировавших животных отмечено наибольшее количество коров с поражением одной доли вымени – в среднем 53,57 %. Поражение двух долей вымени отмечалось в 28,36 % случаев, трех долей – в 10,3 % случаев, наименьшее количество прореагировавших животных было выявлено с поражением четырех долей вымени – 7,74 %. Среди больных коров были отмечены животные с разнонаправленными сосками – 17,5 %.

По мнению многих авторов, отмечают преобладание клинической формы мастита над субклинической. Исследование Цыпленковой А.О. [96] проведены в хозяйстве Новоспасского района Ульяновской области. Частота проявления мастита в данном хозяйстве варьировала в пределах 5,2% от общего поголовья. Из 54 обследованных голов больных маститом в 2020 году было выявлено 2,1% с признаками субклинического мастита, у 3,1% поголовья наблюдалась клиническая форма мастита.

По данным Кузьминой Э.В. [42] при обследовании всех коров, были установлены животные, больные маститом – 90 голов, из них – клинической формой мастита болело 48 голов и субклинической – 42.

Из данных Долганова В.А. и др. [21], после отела клинический выраженный мастит был установлен в среднем у 12,5% (от 10,0 до 15,0%) коров, скрытый (субклинический) – у 7,5% (от 5,0 до 10,0%) коров.

Исследования выполнены Барковой А.С. и соавторами [26] на молочном комплексе учхоза «Уралец» в марте 2010г. Среди клинических маститов встречаются преимущественно катаральный и катарально-гнойный, что свидетельствует о галактогенном пути передачи инфекции. Хронические процессы в структуре патологии занимают 27,78 %.

По мнению Масс А.А. [49] основным заболеванием молочной железы у коров хозяйства является серозный мастит. Он наблюдался у 13 коров из 22 больных, в

то время как катаральный мастит наблюдался у 5 животных, а фибринозный – у 4 животных.

По данным Шехватова А.Г. [102] на коровах молочного комплекса ООО «Донское» Калачевского района Волгоградской области предродовой отек у коров зарегистрирован в 65 % случаях, с проявлением клинических форм маститов, таких как: серозного – 35,5 %; катарального – 28,4 %; фибринозного – 21,1 % и геморрагического – 14,9 %.

По данным Колчиной А.Ф. [37] в Свердловской области на заболеваемость коров клиническими маститами в стаде – 1, в среднем за анализируемый период составила 5,9 % в месяц. Колебания составляли от 3,7 % (в феврале) до 7,7 % (в мае). Клинически выраженные маститы коров в стаде – 2 имели близкий уровень и динамику: воспаление молочной железы составило в среднем 6,6 % в месяц, с колебаниями от 4,4 до 8,0 %.

Данные о материнской наследственности на устойчивость коров к маститу приводят Кулешова Е.А. и Бондаренко М.В. [43], которые провели исследования на стаде коров айрширской породы, за период наблюдений в стаде уровень заболеваемости маститом достигал 30,0 %. В стаде выявлены 7 маточных семейств. Большинство потомков в семействах удалены от родоначальниц на 6–8 поколений. Уровень заболеваемости маститом в семействах составил от 4,5 до 36,3 %. Выбыло из этих семейств по причине мастита за разные годы 27,8 % животных. Свободных от мастита семейств в стаде не установлено. Доля влияния семейства на маститоустойчивость коров составила $0,238 \pm 0,028$ и была достоверной. При установлении влияния генотипа матерей на заболеваемость дочерей маститом в 32 парах мать-дочь от здоровых матерей получено 15,0 % переболевших маститом дочерей, а от больных матерей 46,6 %, то есть получено в 3 раза больше больных дочерей. Коэффициент корреляции и регрессии в парах мать–дочь составил $0,136 \pm 0,024$.

1.2 Экономический ущерб причиняемый маститами у коров

Мастит является существенным тормозом, сдерживающим темпы по увеличению производства молока. Он имеет широкое распространение и наносит значительный экономический ущерб за счет снижения молочной продуктивности, ухудшения качества молока, гибели и отставания в росте новорожденных телят, расстройств воспроизводительной функции, преждевременной выбраковки животных и затрат на лечение. В обследуемых хозяйствах у переболевших маститом коров наблюдалось снижение удоя за период лактации в среднем на 419,0 кг от каждой переболевшей коровы, что наносит значительный экономический ущерб [31, 76, 86, 99, 129].

В среднем общие затраты из-за мастита крупного рогатого скота оцениваются в 147 долларов на корову в год, особенно из-за потерь производства молока и выбраковки, что составляет от 11,0% до 18,0% валовой прибыли на корову в год. Повреждение тканей молочной железы, приводящее к снижению выработки молока, составляет 70,0% от общих потерь [109, 111, 144].

Потери, вызванные субклиническим маститом, очень трудно поддаются количественной оценке, но эксперты сходятся во мнении, что на его долю приходится больше финансовых потерь в стаде, чем в клинических случаях. Напротив, хронический мастит – это воспалительный процесс, который длится в течение нескольких месяцев, с клиническими обострениями, возникающими через нерегулярные промежутки времени [112, 125, 143, 165].

Воспаление молочной железы и патология конечностей вызывает снижение молочной продуктивности и ухудшение качества молока получаемого молока. В настоящее время период хозяйственного использования молочных коров в нашей стране составляет 2–3 лактации. Выбраковка коров на крупных предприятиях может достигать до 31,0-32,0 % [38, 158].

С повышением удоев преждевременная выбраковка животных может возрасти более, чем в 2 раза. Наиболее продуктивные животные в связи с развитием патологий могут подвергаться выбраковке из стада уже со второй лактации. Выход телят составляет 74 на 100 коров. Для увеличения продуктивности в рационах могут применяться различные научно обоснованные способы кормления. Из обследованных животных на молочных фермах и комплексе мастит выявлен у 22,6 % животных; у 20,3% коров наблюдалась субклиническая форма мастита, а 2,3% – клиническая [38, 112, 113, 135].

1.3 Основные причины, вызывающие мастит у коров

Мастит – воспаление молочной железы, возникает в ответ на воздействие факторов внешней и внутренней среды при снижении резистентности организма животных и осложнении инфекцией. Мастит является полиэтиологичным (вызывается несколькими возбудителями) и полифакторным (в его возникновении играют роль несколько факторов) заболеванием. Вначале заболевания мастит в основном развивается асептически, а затем воспалительный процесс, как правило, протекает с участием микрофлоры, которая может самостоятельно вызвать патологию молочной железы или наслаивается на другие этиологические факторы. Мастит может возникнуть в любое время производственного цикла коровы: в период лактации, запуска, сухостойного периода, после отела. Переболевание маститом не создает у коров устойчивости к повторному заболеванию. Чаще воспаление вымени возникает при низкой ветеринарно-санитарной культуре в хозяйствах по производству молока, нарушении технологии машинного доения, кормления и содержания, отсутствии моциона. Все это облегчает проникновение возбудителей в молочную железу, снижается общая резистентность организма животных и молочной железы в частности. Из вымени коров при мастите выделено

около 140 видов различных микроорганизмов, вирусов и грибов [20, 32, 142, 176, 177].

Известно, что существует несколько факторов риска, связанных с заболеваемостью маститом крупного рогатого скота, которые играют значительную роль, включая патоген, хозяина и факторы окружающей среды. Все эти факторы были приняты во внимание в программах борьбы с маститом [113, 147, 163].

По данным Lakew BT, Fayera T, Ali YM [154] бактериальная внутримышечная инфекция (IMI) считается основной причиной мастита крупного рогатого скота. Многие виды бактерий были идентифицированы как возбудители мастита крупного рогатого скота. Эти бактериальные инфекции можно разделить на 2 типа в зависимости от бактериального происхождения – инфекционные и экологические [159].

Возбудители мастита коров по доминирующему механизму заражения делят на контагиозные (*S. uberis*, *S. agalactiae*) и попадающие в вымя преимущественно из внешней среды (*S. Uberis*, *A. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*) [47].

По мнению Kibebew K. [148] контагиозный мастит относится к маститу, который может передаваться от коровы к корове, особенно во время доения. Инфекционные патогены, такие как золотистый стафилококк и стрептококк *agalactiae*, и менее распространенные виды, такие как *Mycoplasma bovis* и *Corynebacterium*, живут на вымени коровы и коже сосков, колонизируя и прорастая в сосковый канал.

В настоящее время известно свыше 40 видов стафилококков, из которых наиболее часто мастит у коров, это коагулазопозитивные *S. aureus* и коагулазонегативные *S. chymogenes*, *S. hyicus*, *S. simulans*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. xylosus*. Золотистый стафилококк обнаруживают на коже и слизистых оболочках коров, в молоке, доильных установках, на одежде и коже работников ферм. В

неблагополучных хозяйствах инфекция в короткое время охватывает значительную часть поголовья (до 40,0 % и выше) и служит важнейшей причиной субклинического мастита коров [145, 160, 174].

Клинический выраженный мастит проявляется лишь спорадически, причем у коров, в отличие от овец и коз, гангренозная форма очень редка. Коагулазонегативные стафилококки входят в состав нормальной микрофлоры кожи, ротовой полости и половых органов жвачных. Они длительно сохраняют жизнеспособность и размножаются в подстилке и органических субстратах, что затрудняет борьбу с ними. Коагулазонегативных стафилококков считают самой частой причиной субклинического мастита (особенно у первотелок и на фермах, оздоровленных от инфекции *S. agalactiae* и *S. aureus*). У коров с ослабленным иммунитетом они могут вызывать клиническую форму мастита [47, 114].

S. agalactiae – облигатный паразит молочной железы, передающийся при контакте инфицированных коров с восприимчивыми животными. Обширную группу потенциальных возбудителей мастита составляют стрептококки, проникающие в вымя коров преимущественно неконтагиозным путем – *S. uberis*, *S. durans*, *S. salivarius*, *A. viridans*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum* и *L. lactis*. Они распространены повсеместно в окружающей среде, а их носителями являются многие виды животных. Чаше всего они проникают в молочную железу после отела, вызывая субклинический мастит. Воспаление молочной железы наиболее часто вызывают колиформные бактерии (*Escherichia*, *Klebsiella* и *Enterobacter*), реже представители родов *Serratia*, *Pseudomonas* и *Proteus*. Они широко распространены в окружающей среде, пищеварительном тракте животных и людей, часто контаминируют их кожный покров. Обычно грамотрицательные бактерии проникают в вымя через сосковый канал коров. Инфекция колиформных бактерий в вымени, как правило, носит краткосрочный характер например, *E. coli* элиминируется за 3–10 дней, а клебсиеллы – за 1 ... 3 нед. *Serratia sp.* и *Pseudomonas sp.*, напротив, могут сохраняться в молочной железе несколько лактаций. Хотя

грамотрицательные бактерии редко поражают свыше 5,0% четвертей вымени коров стала, но у большинства (до 80,0 %) заболевших животных развивается клинический мастит. Считают, что эти бактерии ответственны за 40,0% случаев клинического мастита. Более того, последние чаще, чем мастит другой этиологии, сопровождаются системными нарушениями [2, 17, 22, 28, 47, 77, 84, 102, 119].

По данным Долганова В.А. и др. [21], от больных коров и были изолированы культуры пяти семейств: *Enterobacteriaceae* – 26,3%, *Streptococcaceae* – 5,3%, *Enterococcaceae* – 21,0%, *Micrococcaceae* – 42,1%, *Bacillaceae* – 5,3%. Обращает на себя внимание наличие в пораженных четвертях вымени постоянных обитателей ЖКТ животных: *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, что свидетельствует о неудовлетворительном условии кормления, содержания и несоблюдения ветеринарно-санитарных правил, таким образом, в этиологии маститов играет главную роль кокковая микрофлора которая была выделена в 68,4% случаев из молока [107].

Сходные данные приводит Лютикова А.В. [77], она обратила внимание на наличие в пораженных четвертях вымени постоянных обитателей желудочно-кишечного тракта животных: *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum*, что свидетельствует о неудовлетворительных условиях кормления, содержания животных, несоблюдении ветеринарно-санитарных правил (недостаточный контроль за санитарным состоянием доильных установок, подготовкой вымени к доению, процессу доения) [130].

Основным этиологическим фактором, приводящим к воспалительным процессам в молочной железе коров, является условно-патогенная и патогенная микрофлора, видовой состав которой представлен как отдельными видами возбудителей, так и в ассоциациях. Из выделенной микрофлоры чаще всего регистрировались *Staphylococcus vitulinus* – 62,5%, *Streptococcus faecalis* – 20,0%, *Escherichia coli* – 20,0%, *Klebsiella* – 20,0%, *Proteus vulgaris* и *Lactobacterii* – 12,5% [46, 57, 67, 103, 127].

По данным Коба И.С. [36] основной причиной возникновения мастита является условно-патогенная микрофлора, которая выделяется в ассоциациях с наложением патогенного гриба *C. albicans*.

Основными микроорганизмами, вызывающими заболевания молочной железы: *Staphylococcus aureus* (42,8 %), *Streptococcus spp.* (34,1 %), *E. coli* (10,2 %) и *Bac. subtilis* (12,9 %). При этом в пробах присутствовали как монокультуры (42,8 % случаев), так и ассоциации из 2–3 видов микробов (57,2 % случаев) [44, 56, 63, 104].

Паневник В.В. и Супрович Т.М. [72] из своих исследований выявили что, бактерии *Staphylococcus Aureus* и *Echerichia Colli*, или *Staphylococcus Aureus* и *Streptococcus Agalactiae*, *Echerichia Colli* и *Streptococcus Agalactiae* при клиническом мастите высевались у 16 (72,7%), а при субклинических случаях 17 случаях (37,0%). Другие бактерии *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Agalactiae* и *Echerichia Colli* наблюдалась довольно редко, а именно в двух случаях (4,3%) при субклиническом и в одном при клиническом – (4,6%).

Иванюк В.П. [28] выделил 47 культур микроорганизмов, которые в 63,9 % случаев представлены грамположительными кокками, в 31,9 % – представителями семейства *Enterobacteriaceae* и *Ps. aeruginosa* и 4,2 % – грибами рода кандиды. Чаще всего в секрете молочной железы выделяли монокультуры (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Micrococcus*).

Возбудителями различных форм мастита коров является условно-патогенная микрофлора: 36,0% – стрептококки, 28,0% – стафилококки, 14,0% – эшерихии, 11,0% – энтерококки, 4,0% – синегнойная палочка и протей [97].

По данным Белкина Б.Л. и других соавторов [20], одними из основных инфекционными агентами мастита коров являются золотистый стафилококк и стрептококки разных видов (65,0% и 25,0%, соответственно).

Исследованиями Куртяка Б.М. [45] доказано, что всего три вида микроорганизмов – *S. aureus*, *S. epidermidis* и *E. coli* выделены из всех исследуемых проб молока вызывают мастит у коров.

Епанчицева О.С. со своими соавторами [78] отмечает, что при исследовании проб молока было выделено девять видов микроорганизмов: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus sci. ssp. carnaticus*, *Staphylococcus arietiae*, *Serratia odorifera*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, принадлежащих к 5 родам: *Staphylococcus*, *Serratia*, *Escherichia*, *Proteus*, *Streptococcus*. Три пробы были стерильными. Микрофлора была представлена, преимущественно, микроорганизмами *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* [131, 171].

По данным Терентьевой Н.Ю. [94] возбудителями маститов коров являлись микроорганизмы видов *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*.

Жуманов К.Т. [25] свидетельствует об этиологической роли культур стафилококков, стрептококков, эшерихий, диплококков, клебсиелл и микоплазмы в заболевании коров маститом.

Руденко П.А. и Руденко А.А. [82] изолировали представителей родов *Streptococcus sp. p.*, *Staphylococcus sp. p.*, *Lactobacillus sp. p.* и *Escherichia sp. p.* – 25,7 %; 20,8 %; 18,3 % и 9,6 % соответственно. Установили, что маститы у коров вызываются не одним патогеном, а микробными ассоциациями, в состав которых входит от 2 до 7 изолятов. Грибы рода *Candida* варьировали на уровне 102 КОЕ.

В этиологии патогенеза молочной железы микробный фактор не является единственным. По данным Максимовича Н.В. [48] установлено, что способствующими факторами возникновения мастита у коров могли быть патология соскового канала и сфинктера соска: развитие патологического процесса вокруг сфинктера соскового канала привело к нарушению его функционирования и, как следствие, беспрепятственному проникновению в канал соска патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Причиной развития патологии соскового канала

и сфинктера соска могло быть нарушение условий эксплуатации животных, т. е. погрешности в машинном доении коров, неудовлетворительные условия содержания животных. Немаловажное значение в развитии патологии молочной железы имеют морфологические данные вымени (форма вымени, равномерность развития долей, форма сосков). Эти факторы определяют пригодность молочной железы к машинному доению. В данном случае неправильная форма молочной железы (козья форма), неравномерно развитые доли молочной железы, неправильная форма сосков (конические, каплевидные, крючковидные), наличие дополнительных сосков (полимастия), наличие новообразований на сосках (папилломы) являлись предрасполагающими факторами развития мастита у коров. Факторами, предрасполагающими к возникновению мастита у коров, являются неправильная форма молочной железы, сосков, наличие дополнительных сосков (полимастия), наличие новообразований на вымени и сосках (папилломы) [115, 172].

Нидерквель В.А. [56] выявил причины возникновения маститов - это зафиксированы короткие стойла, весенне-летние маститы зачастую возникают на фоне большого количества желудочно-кишечных заболеваний, связанных с резкой сменой рациона, большим количеством в нем сочных кормов. В ряде случаев в результате высокой температуры окружающей среды и перегрева животных. Маститы коров осенне-зимнего периода в хозяйствах Омской области неразрывно связаны с особенностями климата, а именно: низкой температурой, сквозняками и загазованностью коровников. Установлено, что первотелки чаще болеют маститами. Основная причина данного явления кроется в недостаточном развитии животных ко времени оплодотворения и неправильной подготовке молочной железы к первой лактации. Немаловажная роль в развитии маститов отводится нарушению технологии доения. Несовершенство ряда систем доильных аппаратов, неправильная их эксплуатация, некачественная санитарная обработка вымени перед доением зачастую сопровождается развитием мастита [61].

В возникновении данного заболевания играет нарушение условий содержания животных (низкая температура воздуха в душном помещении, высокая влажность, загазованность и холодный пол), а также отсутствие моциона, эксплуатации машинного доения и времени его молокоотдачи [62].

Никитиной М.В. [58] и ее соавторами при анализе этиологических факторов установлено, что в данном хозяйстве наблюдается травматизм вымени в момент группирования стада и частых перегонов, а также нарушение зоогигиенических параметров содержания животных – сквозняки, сырость, низкие температуры, и бактериальная обсемененность помещения.

К причинам возникновения мастита можно отнести и неправильно проводимые запуск, и после отёла раздой коровы, когда остатки молока продолжительно остаются в вымени [26, 75].

Сиренко С.В. [86] отмечает, причиной воспалительных заболеваний маститов могут стать заболевания: наследственная предрасположенность, непригодность коров к машинному доению из-за неправильной формы сосков или вымени, слабость сфинктеров сосков, гинекологические заболевания, нарушение кормления, отравление нитратами и нитритами, карбамидом, интоксикация и другие болезни.

По данным Сафронова С.Л. [86] и других авторов, при возникновении даже небольших травм происходит инфицирование молочной железы, особенно – при нарушении правил санитарной обработки доильного оборудования, молочной железы и стойл.

Кулешова Е.А. [43] установила, что восприимчивость и резистентность коров к маститам наследуются как со стороны отца, так и со стороны матери. Отбор отдельных животных, устойчивых к маститу, менее эффективен, чем оценка семейств по устойчивости к маститу входящих в них коров [19].

О взаимосвязи патологических состояний органов репродуктивной системы коров и молочной железы сообщают Камышанов А.С. [32] и Шкиль Н.Н. [103].

1.4 Механизм развития мастита у коров

Развитие мастита в субклинической и клинической форме зависит от многих факторов: резистентности организма коровы, вирулентности и патогенности микроорганизмов, силы и продолжительности действия на животное predisposing факторов, которые чаще всего являются пусковым механизмом возникновения заболевания. В ответ на действие комплекса чрезвычайных раздражителей (отрицательных факторов) в молочной железе наступает расстройство ее функций. Нарушается выведение альвеолярного молока в молочные ходы и цистерну. Увеличивается внутритканевое давление, нарушается крово- и лимфоток, из-за скопления недоокисленных продуктов обмена усиливается порозность кровеносных сосудов, в результате этого в воспалительном очаге накапливается жидкая часть крови с высоким содержанием белков, повышается гидрофильность тканей вымени, в результате чего образуется воспалительная инфильтрация, определяющая форму мастита [20, 101, 117, 126].

Многими исследованиями установлено, что в начале заболевания развивается асептический воспалительный процесс, который затем осложняется микрофлорой. Но при этом надо помнить и исключать так называемое «раздражение», в основе которого лежит специфическая молекулярная организация поверхностной мембраны клетки, макромолекулы которой обладают рецепторными свойствами – способностью реагировать на действие раздражителя изменением своей структуры. В этом задействованы физико–химические и биохимические процессы. Для раздражения характерны отсутствие скрытого периода и быстрое стихание после устранения вызывающей причины. Данная патология молочной железы, вызванная внешними факторами (микротравмы при нарушении правил и технологий доения), возникает в тканях за счет изменения состава внутренней среды, поступления токсических продуктов из пищеварительного тракта и матки при субинволюции или эндометрите.

Однако, вопрос о так называемом «раздражении» вымени окончательно не решен. По мнению Парикова В.А. и др. (2005) [51], одни этот процесс называют «раздражением», а другие «нарушением секреции», третьи – отождествляют со скрытым маститом. Авторы, изучая этот процесс в динамике, установили, что раздражение кратковременно (6–24 ч) характеризуется повышением щелочности молока (рН до 7–7,3) и количеством соматических клеток (до 1–2 млн/мл) [5].

Таким образом, важно своевременно разобраться мастит – это заболевание или раздражение вымени, так как под влиянием отрицательных факторов (нарушение правил машинного доения, гигиены кормления и содержания и др.) раздражение переходит в асептическое воспаление – скрытый мастит. Это ведет к снижению резистентности. В верхушке соска и соскового канала накапливаются условнопатогенные возбудители, которые проникают в сосковую и надсосковую цистерны и вызывают инфекционный процесс. Наиболее частыми возбудителями являются стафилококки, но могут быть и другие виды микробов. При проникновении микроорганизмов в молочную железу сосковый канал, чаще поражается одна доля. Инфицирование вымени происходит и гематогенным путем при воспалительных процессах в кишечнике, органах половой системы и др., кроме этого микроорганизмы гематогенно приносятся в вымя при пиемии, септицемии, туберкулезе, ящуре, бруцеллезе и других инфекционных болезнях. Чаще поражается та доля вымени, которая больше продуцирует молока. Лимфогенно микроорганизмы проникают через раны, трещины, ссадины и другие повреждения кожи вымени и сосков [5, 108, 145].

По данным МакЛеннан М.В. [47] субклинический мастит, вызванный *S. agalactiae*, сопровождается интенсивным повышением концентрации соматических клеток в молоке, снижением его качества и надоев. Обширную группу потенциальных возбудителей мастита составляют стрептококки, проникающие в вымя коров преимущественно неконтагиозным путем. Они распространены повсеместно в окружающей среде, а их носителями являются

многие виды животных. Чаше всего они проникают в вымя после отела, вызывая субклинический мастит. Без специфического лечения инфекция принимает персистентный характер. Грамотрицательные бактерии мастита наиболее часто вызывают колиформные бактерии, реже представители родов *Serratia*, *Pseudomonas* и *Proteus*. Они широко распространены в окружающей среде, пищеварительном тракте животных и людей, часто контаминируют их кожный покров. Колиформные бактерии более приспособлены для существования в молочной железе, чем *Sezzatia sp.* и *Pseudomonas sp.*, поскольку могут использовать лактозу в качестве источника энергии, а также развиваться при низкой концентрации кислорода. Обычно грамотрицательные бактерии проникают в молочную железу через сосковый канал коров [116, 133, 146].

При воспалительном процессе под действием микроорганизмов происходит распад белков молока, изменяется рН среды, появляются сгустки и хлопья. В дальнейшем изменения зависят от тяжести поражения воспалительного процесса. При своевременно принятых мерах и незначительных поражениях физиологические процессы и структура ткани молочной железы восстанавливаются, в противном случае может заканчиваться атрофией доли (четверти) молочной железы [5].

Анализ данных Бала С.С. [4] показал зависимость формы течения мастита от спектра исходных биологических характеристик возбудителя. Для микрофлоры молока коров с клинической формой мастита характерно выделение штаммов с гемолитической активностью и более высоким уровнем антилактоферриновой активности. При субклинической форме заболевания микрофлора была, как правило, представлена микроорганизмами, обладающими факторами персистенции в 100,0% случаев и с более высокими средними значениями антилизоцимной и антиинтерфероновой активностей.

Результаты исследований показывают, что большую роль в развитии воспаления молочной железы у коров играют некоторые штаммы

микроорганизмов. Однако это не является единственным фактором. Генетический анализ по гену лактоферрин позволил установить, что увеличение в стаде животных с гетерозиготным генотипом приводит к уменьшению содержания соматических клеток в молоке, и как следствие, к увеличению их устойчивости к маститу [10, 118].

1.5 Лечение и профилактика мастита у коров

Для этиотропной терапии при субклиническом мастите предложено много препаратов, среди которых наиболее широкое применение получили антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны и их сочетания. При терапии маститов преимущественно применялись такие антибиотики, как пенициллин, стрептомицин, эритромицин, неомицин, мономицин, экмоновоциллин, бициллин-3 и бициллин-5 и другие, так и их комплексные соединения: мастисан – А, В, Е, мастицид, аэродит, мастаэрозоль, масталон, септомаст, эримаст, эроксимаст диеномаст, линдомаст и др. [6, 99, 134, 139].

Борьба с маститами коров требует комплексного применения антимикробных препаратов в лактационный (Ампиклокс, Синулокс или Линкоцин форте S) и сухостойный (Орбенин DC или EDC) периоды. Такой подход позволяет стабилизировать в стаде эпизоотическую ситуацию, максимально повысить уровни здоровья и продуктивности коров, а также качества молока [87, 110].

Мирончик С.В. [54] показывает эффективность нового противомаститного комбинированного внутрицистернального ветеринарного препарата «Цефосульбокар», на основе антибиотика III поколения – цефалеперазона, ингибитора бета-лактамаз – сульбактама, а также антиоксиданта и провитамина – бетакаротина [173].

Гадзевич О.В. [2] приводит данные исследования высокой активности амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой относительно 89,5% выделенных стафилококков.

Сиренко С.В. и Сафронов С.Л. [86] применяли противомикробный препарат «Дифумаст», который более эффективен, чем «Мастисан А».

Наиболее высоким терапевтическим эффектом из средств химиотерапии обладает лактобай [28].

Комаров В.Ю. [39, 40] рекомендует применять препараты «Диоксомаст», «Адимаст» и «Сухостин», которые обеспечивают высокую терапевтическую эффективность у коров, больных маститом, в разные периоды лактации.

Руденко П.А. [82] доказал, что высокую эффективность при терапии маститов имеют энрофлоксацин, цефалексин, норфлоксацин, кобактан и офлоксацин. Наиболее эффективным антимикотическим средством оказался интраконазол, который показал активность ко всем 11 (100,0 %) изолированным грибам.

Масс А.А. [49] предлагает комплексное лечение клинически больных коров противомаститным средством «Клоксерат плюс МС» в сочетании с антибиотиком "Норостреп" и вакцинации всего поголовья молочного стада вакциной «Стартвак».

О применении Тетра-Дельта интерцистернально и Нитокс 200 внутримышечно и цефтимагпри – 90,0%–ной лечебной эффективности за тот же период лечения позволяет использовать молоко для пищевых целей без ограничения сообщает Никитина М.В. [58].

Для повышения эффективности терапии мастита необходимо комбинировать антибактериальные препараты с кортикостероидами и ферментами. Высокий результат может быть получен при внутримышечном введении антибактериальных препаратов и местном применении сульфаниламидов [19, 120].

О положительном терапевтическом эффекте сочетанного применения антибиотикотерапии с бактериофагом сообщает Талипов Р.А. [90].

При сочетанной патологии Терентьева Н.Ю. [94] рекомендует для лечения острых послеродовых эндометритов и маститов применять антибиотики фторхинолового ряда.

Однако применение антибиотиков для терапии мастита у коров не всегда обеспечивали положительный лечебный эффект. Причиной низкого лечебного эффекта является наличие у микроорганизмов естественной или приобретенной резистентности к антибиотикам [2, 128].

Серьезным недостатком антибиотикотерапии мастита является обязательная браковка молока из леченных долей вымени, т.к. антибиотики длительное время выделяются с секретом леченых долей и могут попадать в общий удой, вызывая у потребителей молока дисбактериозы, аллергические реакции [37, 175].

Конопельцевым И.Г. [41] разработан новый способ лечения коров с маститом – озонотерапия. Он основан на сочетанном применении озонированных подсолнечного рафинированного масла изотонического раствора натрия хлорида.

Черненко В.В. [100] апробирована схема лечения (Масти Вейксим + Цефтонит), что привело к выздоровлению 75,0 % коров, больных субклиническим маститом.

Данилов М.С. [18] предложил альтернативные методы лечения субклинического мастита у коров препаратами на основе лекарственных растений *Achillea millefolium*, *Thymus serpyllum*, *Artemisia absintium*, *Menta piperita*, *Plantago major*, *Leonorus guinguelobatus*, который получен путем их перколяции в органическом экстрагенте. Экстракт эмульгирован в растительном масле с добавлением компонентов, способствующих проникновению действующих веществ к очагу воспаления в молочной железе. Препарат обладает антибактериальным и противовоспалительным действием и применяется путем втирания в воспаленные доли вымени.

Татарникова Н.А [91] применяет препарат биоинфузин в комплексе с ПДЭ.

Шкиль Н.Н. [103] показал высокую лечебную эффективность серебросодержащего препарата арговит в сравнении с антибактериальным препаратом спектромаст.

Другим направлением поиска эффективных способов лечения коров при субклиническом мастите относится применение средств физиотерапии, рефлексотерапии [98].

Грига Э.Н. [93] применяет ципрометронид в сочетании с импульсным низкочастотным током, а также с низкоинтенсивным лазерным излучением для лечения коров с острым маститом и указывает, что самый высокий результат получен там, где внутрицистернально применяли препарат ципрометронид совместно с импульсным низкочастотным током в области поясницы, вымени и бедра.

Лучший терапевтический эффект лазерного облучения четвертой вымени с субклиническим состоянием отмечен при направлении луча лазера в область зеркала вымени коров (88,8%). Для лечения коров больных субклиническим маститом можно использовать настои лекарственных трав (листа толокнянки и др.) сыворотка крови и молока реконвалесцентов субклинического мастита коров позволяет вылечить от 75,0 до 90,0% четвертей вымени пораженных субклиническим маститом [20, 156, 157].

Основная работа по профилактики мастита у коров должна вестись в направлении по предотвращению попадания патогенной микрофлоры в молочную железу животных [155].

Поэтому при использовании разработанного Решетка М.Б. [80] профилактического средства заболеваемость коров маститом снижается до 10,0% или в 3,4 раза.

В программе по борьбе с маститами коров должное внимание необходимо уделять состоянию молочной железы коров, своевременно выявлять её патологии, проводить их соответствующее лечение и профилактику [48, 54].

Профилактика инфекционного мастита коров складывается из общих и специфических мероприятий. Проведение последних должно, прежде всего, учитывать физиологическое состояние животных и предотвращение циркуляции инфекционных агентов мастита среди восприимчивых коров [98, 170].

В настоящее время для профилактики мастита в сухостойный и послеродовый периоды широко используют технологию одномоментного запуска коров с помощью антимикробных препаратов пролонгированного действия. С этой целью ветеринарным специалистам животноводческих хозяйств предложены такие препараты, как Орбенин ДС, Орбенин ЕДС, Орбенин Драй, Мамифорт Секадо, Орбесил, Бровамаст С, Боваклокс ДС, Байоклокс ДС, Клоксерат Плюс, Нафпензал ДС и др. Выбор эффективного препарата как для лечения больных коров, так и для профилактики мастита должен быть основан на результатах исследования микрофлоры, выделенной из секрета вымени больных коров, и определения ее устойчивости к антибактериальным средствам [84, 168].

Общие профилактические мероприятия (подбор животных при формировании молочного стада, гигиена доения, условия содержания, селекция животных, устойчивых к маститу и др.) выполняются с участием агрономической, инженерной, селекционной, генетической и других служб [99, 153].

Отбор и подбор родительских пар по гену лактоферрин может быть одним из важных шагов на пути целенаправленного обеспечения хозяйств высокопродуктивными стадами крупного рогатого скота с генетической устойчивостью к маститам [10].

По данным Кулешова Е.А. и Бондаренко М.В. [43], отбор отдельных животных устойчивых к маститу менее эффективен, чем оценка и отбор устойчивых к заболеванию семейств. Выявление и выведение из стада восприимчивых к маститу коров, дает возможность повысить маститоустойчивость в следующих поколениях.

Длительная инсоляция, долгое пребывание на открытом воздухе, свежий корм укрепляют естественную резистентность не только на летний, но и на последующие осенний и зимний периоды [56].

Способ для последоильной обработки сосков молочной железы коров, включает использование нового средства, которое содержит следующие компоненты: водный раствор диоксида хлора (90,0 мг/л), глицерин, ксантановая смола и дистиллированная вода. Использование средства для последоильной обработки сосков молочной железы коров обеспечивает высокую профилактическую эффективность и обеспечивает более длительную гигиеническую защиту сосков у коров [39].

В целях проведения мероприятий по профилактике маститной патологии у коров, необходимо обращать особое внимание на своевременное предупреждение отеков молочной железы, как в предродовой, так и молозивный период, исключать микробный фактор и при этом применять соответствующие средства и способы профилактики. В результате многолетних производственных и экспериментальных исследований установлено, что комплексный препарат Пульсовит обладает более выраженной осмотической активностью, обеспечивая интенсивный отток экссудата в послеродовом периоде. Профилактирует развитие воспалительного процесса в молочной железе, а за счет стабильных антимикробных свойств снижает инфицированность и распространение маститной инфекции [102].

В ОАО «Агрообъединение «Кубань» проведена работа по оптимизации борьбы с распространением маститов, включавшая в себя мероприятия по улучшению технологических процессов в различных группах животных. Среди них можно выделить следующие: – внедрение системы контроля за работой операторов доильного оборудования, что позволяет минимизировать человеческий фактор распространения маститов от больных коров к здоровым; – правильно отрегулированные системы микроклимата и навозоудаления – необходимый фактор для препятствования распространения возбудителей мастита; – усиление

борьбы с заболеваниями новотельной группы, что способствует сохранению резистентности организма к возбудителям мастита; – соблюдение правильной технологии запуска, профилактики мастита в период сухостоя, правильное кормление в транзитном периоде, как неотъемлемых условий устойчивости скота не только к здоровью вымени, но и к остальным заболеваниям, характерным для новотельной группы [75].

1.6 Заключение по обзору литературы

Заболевание субклиническим маститом коров в разные времена года может варьировать от 3,0% до 45,0 %, что показывает высокую степень заболевания, в сравнение с клиническими формами. Высокая степень поражения молочной железы наносит большой экономический ущерб животноводству. Согласно литературных данных, приведенных выше, а также практического опыта, позволяет отметить что, в хозяйствующих субъектах на возникновение субклинического мастита у крупного рогатого скота влияют многие биологические и технологические факторы, не только на территории Российской Федерации, но и во многих странах мира [85, 166].

Высокий процент заболеваемости маститом в стадах объясняется нарушением технологических факторов, которые способствует возникновению заболевания. Первой причиной в возникновении мастита у коров, обусловлены нарушения, связанные с работой доильного зала, где необходимо регулярно следить за подачей давления в вакуумную систему, частотой работы пульсатора, своевременной замене сосковой резины, что является основополагающими факторами в работе доильного зала, которое позволяет снизить заболеваемость коров маститом в стаде.

А так же кроме того, огромное значение имеет соблюдение ветеринарно-санитарных и зоогигиенических правил как в доильном зале, так и в

животноводческих корпусах. Приведенные факторы недостаточно контролируются в хозяйствах, в большинстве случаев связаны с человеческим фактором и во многом зависят от ответственности работников животноводческих ферм и специалистов [167].

Основным путем передачи возбудителя мастита остается – лактогенный [169].

На основании выше сказанного можно сделать вывод, что в распространении мастита основную роль выполняют различные микроорганизмы – возбудители.

К основным факторам, способствующим возникновению маститов относятся также: возраст, лактация, физиологическое состояние, продуктивность, морфометрические показатели вымени, наличие острых и хронических инфекционных и инвазионных заболеваний. Также ведутся исследования по изучению генетической предрасположенности к маститу. Стоит отметить, что большинство исследований направлено на изучение корреляции между фенотипическими факторами и генетическими. Несмотря на изменчивость фенотипических факторов, их влияние на заболеваемость в разы меньше, по сравнению с биологическими и механическими этиологическими факторами. Проведение экспериментов по изучению предрасположенности к маститу коров является основным показателем при формировании программ профилактики и проведении селекционной работы в хозяйствах.

По мнению многих авторов, основная роль в возникновение маститов приходится на патогенные микроорганизмы. При воздействии механических факторов, дальнейшее развитие воспалительного процесса обусловлено участием микроорганизмов. Известно более 140 возбудителей, которые в свою очередь усложняют лечение и требуют разработки современных методов лечения. Проведение лечения субклинической формы мастита при отсутствии возбудителя присущей данной форме усложняет разработку схемы профилактики лечения.

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы говорит о том, что исследования многих ученых направлены на выявление патогенного возбудителя мастита у коров и поиска новых методов лечения и профилактики его, исключающих применение антибиотиков, а также факторов передачи возбудителей молочной железы крупного рогатого скота.

Современные исследования сосредоточены на изучение устойчивости микроорганизмов к различным лекарственным средствам. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам имеет генетическую предрасположенность и тщательное изучение их генома является перспективным направлением для ветеринарии в целом.

Молочная железа коров обладает большим арсеналом факторов, обеспечивающих неспецифическую резистентность. Её обуславливает анатомическое строение, гуморальный, клеточный иммунитет, поэтому проведение лечебно-профилактических мероприятий должны быть комплексными, для оказания целенаправленного эффекта на все элементы патогенеза мастита у коров.

В настоящее время применяемые противомаститные препараты действуют только на патогенные микроорганизмы, такое лечение способствует одностороннему этиопатогенезу. При мастите часто отмечаются рецидивы и переход воспалительного процесса в хроническую форму, поэтому важно исследовать структуру первичной и вторичной заболеваемости коров [37, 150].

Наиболее распространенные методы лечения мастита - это применение биологически активных веществ, неорганических соединений, трансдермальных средств, иммуномоделирующих, биологических препаратов, использование противомаститных вакцин и кормовых добавок, а также должно быть включено в комплекс мероприятий подбор родительских пар с целью получения потомков без потерь продуктивных и функциональных качеств [74]. Несмотря на множества

методов борьбы с маститом, проблема лечения данной патологии остаётся актуальной [149].

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в 2021-2024 годах на кафедре акушерства, анатомии и хирургии, лаборатории Центра биотехнологических исследований ПИШ «Агроген» Воронежского ГАУ, «Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал ФГБНУ ФРАНЦ», ОГБУ "Липецкая областная ветеринарная лаборатория", КХ «Речное» Хлевенского района и ООО «КолоСС» МТФ Рогожино Задонского района Липецкой области.

Материалом для исследования служили лактирующие здоровые и больные субклиническим маститом коровы голштинской (черно-пестрой масти), симментальской и голштино-фризской пород в возрасте от 3 до 7 лет с различным уровнем продуктивности, периода лактации. Исследования проводили несколькими этапами в различные сезоны.

Фальков В.А. говорит: «С целью выяснения распространения субклинического мастита среди лактирующих коров с 2021 по 2024г. в хозяйствах Липецкой области исследовано 2200 пробы паренхимного (альвеолярного) молока от 550 лактирующих коров. Исследования дойного поголовья проводили один раз в месяц. Коров на субклинический мастит обследовали в различные сезоны года на разных стадиях лактации. Для выявления субклинического мастита у коров использовали диагностикум Kenotest (СИД Лайнс–Бельгия) согласно инструкции. Одновременно проводили анализ амбулаторного журнала и ежемесячных актов исследования поголовья на мастит» [69, 70]. Диагностику состояния молочной железы осуществляли согласно «Мастит у коров : методические указания» (М., 2000) [51].

Проведен сравнительный статистический анализ физико-химических и биохимических показателей 2022 проб молока без биохимических признаков

субклинического кетоза (ацетон < 0,17 мМ/дм³, β-гидроксибутират < 0,2 мМ/дм³), полученные от коров 1–4 лактаций (Колосс МТФ Рогожино).

Отобранные пробы молока были разделены на 4 группы в зависимости от периода лактации коров: I группа – от 21 до 90 дня, II группа – от 91 до 180 дня, III группа – от 181 до 270 дня, IV группа – от 271 до 300 дня (I группа соответствовали периоду раздоя, II-IV группы – периоду стабильной лактации). Из 2022 проб молока для сравнительного анализа по содержанию соматических клеток (тыс/см³) были отобраны результаты 1011 проб с 25 по 75 перцентиль в каждой из групп.

Анализ молока проведен согласно Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» [95] в лаборатории селекционного контроля качества молока АО «Агроплем», (Свидетельство №776815801000 от 09.08.2019).

Статистический анализ включал расчет средних значений (*M*, *mean*), медианы, среднего квадратического отклонения (*SD*, *standard deviation*, стандартного отклонения), ошибки средней величины (*SE*, *standard error*), коэффициента вариации.

Величину среднеквадратического отклонения (*CKO*, *SD* – *standard deviation*) рассчитывали по формуле:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}, \quad (1)$$

Где, x_i – i показатель, $\bar{x}$ – среднее арифметическое, n – количество проб.

Коэффициент вариации (*CV*) рассчитывали по формуле:

$$CV = \frac{SD}{\bar{x}} \cdot 100\%, \quad (2)$$

Где, *SD* – среднее квадратическое отклонение, $\bar{x}$ – среднее арифметическое.

Ошибку среднего (*SE* - *standard error*) рассчитывали по формуле:

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}, \quad (3)$$

Где, *SD* – среднее квадратическое отклонение, n – количество проб [16, 23].

Для оценки влияния возраста коров и периода лактации на биохимические и физико-химические показатели молока провели двухфакторный дисперсионный анализ. Апостериорные сравнения проведены с помощью критерия t–Стьюдента для независимых выборок с учетом поправки Бонферрони (Bonferroni) [16, 23].

В работе использован раствор восстановленного серебра (1,0 %) в коллоидной форме, который представляет собой жидкость зеленовато-серого цвета, без запаха, который растворяли в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида (Гротекс ООО РФ) и дистиллированной воде. Способ получения включает растворение нитрата серебра, удаление нитрат-ионов и восстановление ионов серебра 1,0 % раствором глюкозы в ультразвуковом поле (ООО «Аква-Нанотех», г. Воронеж).

Бактериологические исследования в отношении основных микроорганизмов, присутствующих в секрете молочной железы при его воспалении выполнены в условиях лаборатории Центра биотехнологических исследований ПИШ «Агроген» Воронежского ГАУ. Отбор проб молока (секрета молочной железы) и микробиологические исследования у коров проводили согласно «Методическим указаниям по бактериологическому исследованию молока и секрета молочной железы коров» [52]. С этой целью с соблюдением правил асептики, от 10 коров, больных маститом и не подвергавшихся обработке этиотропными средствами, взяли 20 проб молока. Идентификацию выросших штаммов микроорганизмов проводили согласно методических указаний «Идентификация микроорганизмов и определение чувствительности их к антибиотикам с применением автоматизированной системы для биохимического анализа» осуществляется согласно методическим указаниям МУК 4.2.2886-11(2011) [30]. У выделенного видового состава определяли чувствительность к антибактериальным препаратам (АБП) диско–диффузионным методом. В диско–диффузионном методе в качестве носителя АБП использовали бумажный диск. Образование зоны подавления роста происходило в результате диффузии АБП из носителя в питательную среду. В

определенных пределах величина диаметра зоны подавления роста обратно пропорциональна МПК (минимальной подавляющей концентрации) («Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам») [60].

Доклиническое исследование восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с растворенными в нем натрия хлорида осуществляли согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Хабриев Р.У., 2005.) [83].

Исследование токсичности проводили на здоровых половозрелых аутбредных беспородных белых мышах–самцах, живой массой 20,0 – 22,0 грамма. Животные во время опыта находились в одинаковых условиях, получали идентичный корм и имели свободный доступ к воде. На первом этапе исследований была проведена оценка острой токсичности экспериментального раствора. Влияние разовой дозы определяли при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении. Для этого сформировали 4 группы мышей (2 подопытных и 2 контрольных) по 15 в каждой. Комплектацию групп осуществлялось по принципу аналогов. Животным подопытных групп, соответствующим способом вводили изучаемый раствор в дозе 1,0 мл каждому, контрольным – физиологический раствор. За мышами наблюдали в течение 14 суток, первые 6 часов животные находились под постоянным наблюдением [59, 83].

На втором этапе исследований провели токсикологическую оценку экспериментального раствора при длительном его применении. Для этого мышам подопытной группы (n=10) в течение 14 дней интрабрюшинно его инъецировали в дозе 1,0 мл, животным контрольной (n=10) группы применяли физиологический раствор в идентичном количестве [83].

Взвешивание лабораторных животных всех групп проводили до кормления перед началом эксперимента, на 1–е, 3–и, 7–е и 14–е сутки от начала опыта. Интоксикацию организма экспериментальных животных оценивали по

клинической картине и выживаемости. При этом учитывали изменение поведения и двигательной активности, массы тела, аппетита и жажды, характера фекальных масс, состояния волосяного и кожного покрова, окраски слизистых оболочек, частоты дыхательных движений. Через 14 дней по окончании опыта, экспериментальных животных наркотизировали эфиром, проводили декапитацию и оценивали макроскопические изменения внутренних органов [59, 83].

При оценке хронической токсичности дополнительно часть мышей ($n=7$) подвергали эвтаназии через сутки после последней инъекции. Во время декапитации получали кровь, которую собирали в пробирки с антикоагулянтом и проводили морфологические исследования на гематологическом анализаторе URIT-3020 (URIT-Китай) [83].

Оценку безвредности (переносимости) восстановленного раствора с наночастицами серебра (1,0 %) проводили в условиях ООО «КолоСС» отделение Рогожино Задонского района Липецкой области на 12 клинически здоровых лактирующих коровах. Для чистоты опыта животных отбирали не раньше 21 дня после отела, не находящихся на гормональной схеме синхронизации, не стельных. Были отобраны три опытных группы животных по 4 головы в каждой. Животные первой группы служили группой отрицательного контроля. Коровам второй группы интрацестернально вводили в терапевтической дозе 1,0 мл разведенного 1:4 на теплом стерильном изотоническом растворе натрия хлорида (Гротекс ООО РФ) (4,0 мл) с соблюдением правил асептики, в дозе 5,0 мл один раз в сутки в течение 3 дней. Коровам третьей группы вводили в дозе 3,0 мл растворенного в теплом стерильном изотоническом растворе натрия хлорида (2,0 мл) в день на протяжении 3 дней. Препарат вводили после доения, предварительно проводя механическую очистку кожи вымени. Действие препарата на организм оценивали по клиническому состоянию животного и результатам лабораторного исследования гематологических и биохимических показателей. Пробы крови брали перед началом опыта и через 7 и 14 суток после курса применения раствора с

наночастицами серебра. Гематологические показатели определяли на гематологическом анализаторе «URIT-3020» (URIT-Китай), а также общепринятыми методами.

Наравне с изучением антимикробного эффекта, токсикологических свойств у средства, предназначенного для борьбы с маститом коров, изучали параллельно и раздражающее воздействие на паренхиму вымени. Известно, что у рекомендуемого противомаститного препарата оно не должно продолжаться более 72 часов, после однократного интрацистернального введения.

Изучение величины раздражения растворов с наносеребром (1,0 %) на ткани вымени провели на клинически здоровых лактирующих коровах. Фальков В.А. говорит: «Для опыта отобрали 10 здоровых коров по принципу пар-аналогов черно-пестрой породы. Испытуемую дозу раствора с соблюдением правил асептики применяли внутрицистернально пятикратно в здоровые доли молочной железы. Контролем служили симметричные здоровые доли молочной железы, в которые раствор не вводили. О действии раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) на ткани молочной железы судили по наличию (отсутствию) местной воспалительной реакции, изменению органолептических свойств секрета, изменению содержания соматических клеток в секрете, которое определяли по методу Прескотта – Брида в следующие сроки: до введения и через 24, 48, 72, 96 и 240 ч после интрацистернального введения. Растворы и другие фармакологические средства, которые использовали в данном эксперименте и в последующих, предварительно нагревались до температуры 38...39°C. Верхушку соска соответствующей доли молочной железы до введения лекарственного средства предварительно обрабатывали тампоном, смоченным 70° спиртом. В установленные сроки в опытах на раздражение молочной железы отбирали из экспериментальных четвертей вымени пробы секрета для проведения его оценки» [63, 65, 73].

Для определения действия на ткани молочной железы растворов восстановленного наносеребра (1,0 %) на стерильном изотоническом растворе натрия хлорида (Гротекс ООО РФ) и/или на дистиллированной воде проведены исследования на 18 здоровых лактирующих коровах. По принципу аналогов было сформировано 3 группы по 6 голов (одинакового возраста, продуктивности и периода лактации). Животным опытных групп интрацистернально в дозе 5,0 мл в течение 5 дней вводили раствор восстановленного наносеребра (1,0 %), разведенного в 4 раза теплым стерильным изотоническим раствором натрия хлорида ((Гротекс ООО РФ) (группа I)) и/или дистиллированной водой (группа II) с соблюдением правил асептики, животным контрольной группы аналогично вводили стерильный 0,9 % раствор хлорида натрия. Верхушку соска соответствующей доли молочной железы до введения препаратов предварительно обрабатывали тампоном, смоченным 70° спиртом [65].

В ходе опыта учитывали состояние молочной железы и характер секрета согласно методическим указаниям «Мастит у коров : методические указания» (М., 2000) [51]. О действии растворов наносеребра на ткани молочной железы коров судили визуально по наличию (отсутствию) местной воспалительной реакции и изменению свойств секрета вымени путем постановки реакции с экспресс-тестом Kenotest (СИД Лайнс-Бельгия). Количество соматических клеток (СК) подсчитывали с помощью счетчика «DeLaval DCC» (DeLaval Швеция) до введения и через 24 ч, 48 ч, 72 ч и 120 ч. Через 5 и 7 дней после последнего введения определяли влияние растворов с наночастицами серебра (1,0 %) на физико-химический состав и качество молока по ГОСТ Р 52054–2003 «Молоко натуральное коровье – сырье. Технические условия» [15]. Массовые доли содержания жира и белка, СОМО, плотность, кислотность, соматические клетки, КМАФнМ в молоке от подопытных коров определяли до и после выздоровления с помощью комбинированной аналитической системы для оценки качества сырого молока торговой марки “Bentley Instruments”, модель Bentley FTS 400, в условиях

областного государственного бюджетного учреждения «Липецкая областная ветеринарная лаборатория».

Исследования по изучению влияния раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) на гематологический статус у лактирующих коров проводили на 18 коровах: 12 коров, больных субклиническим маститом и 6 клинически здоровых. Из которых сформировали 3 группы: 1 – опытная, 2 – опытная и 3 – контрольная, от которых были отобраны пробы крови из под хвостовой вены до утреннего кормления, до введения и на 8 день, после введения препарата. Коровам первой и второй опытных групп интрацистернально вводили 1,0 мл разведенного раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) 1:4 на теплом стерильном изотоническом растворе натрия хлорида (4,0 мл) с соблюдением правил асептики, в дозе 5,0 мл один раз, животные третьей группы служили контролем. Коров опытных групп распределили в зависимости от тяжести патологического процесса. За животными вели ежедневное наблюдение. Лабораторные исследования проводили с применением установленных методик, морфологический состав крови определяли на гематологическом анализаторе «URIT-3020» (URIT-Китай).

Фальков В.А. говорит: «Для изучения оптимальной лечебной дозы раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) и кратности применения отобрали 30 лактирующих коров, больных субклиническим маститом. Из них сформировали 3 группы по принципу пар-аналогов численностью по 10 голов каждая. В группы включили коров одинакового возраста, продуктивности, периода лактации. Животным опытных групп внутрицистернально вводили раствор восстановленного наносеребра (1,0 мл), разведенного в соотношении 0,5:4,5; 1,0:4,0; 2,0:3,0 на теплом стерильном изотоническом растворе натрия хлорида с соблюдением правил асептики. В ходе опыта учитывали состояние долей молочной железы и характер секрета. Результаты лечения учитывали

путем постановки реакции молока из леченых долей Kenotest (СИД Лайнс–Бельгия) на 10–е сутки после введения препарата» [73].

Для изучения сравнительной терапевтической эффективности заявленного способа лечения коров, больных маститом, для опыта сформировали по принципу пар-аналогов две группы по 10 голов каждая. В группы включили коров одинакового возраста, продуктивности, периода лактации с одинаковым количеством пораженных долей молочной железы. В качестве базового препарата был выбран АРГУМИСТИН®0,005% (ЭКОХИМТЕХ РФ), который используют при лечении субклинической формы мастита у крупного рогатого скота. Коров первой группы, больных маститом, лечили с препаратом АРГУМИСТИН® 0,005% (ЭКОХИМТЕХ РФ), который вводят интрацистернально, предварительно освободив пораженную долю от содержимого и обработав сосок 70° спиртовым раствором или специальными салфетками, в дозе 10,0 мл на долю вымени, 1-2 раза/сут после доения. Процедуру повторяли 3 раза. Животных второй группы, больных субклиническим маститом, лечили путем применения интрацистернально раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) (1,0 мл), разведенного 1,0 : 4,0 на теплом стерильном изотоническом растворе натрия хлорида (4,0 мл) с соблюдением правил асептики в пораженные доли в дозе 5,0 мл рабочего раствора в течение 3–5 дней до выздоровления. Результаты лечения учитывали спустя 5, 7, 10, 12 суток после последнего введения путем постановки реакции с Kenotest (СИД Лайнс–Бельгия). Раздражение молочной железы исключали путём повторного исследования секрета через 3 дня после предыдущего исследования. Для постановки реакции с Kenotest (СИД Лайнс–Бельгия) первые три струйки выдаивали в отдельную посуду, а затем из каждой доли молочной железы по 2,0 мл молока выдаивали в соответствующие луночки лопатки и при помощи пипетки-автомата добавляли 2,0 мл готовый раствор Kenotest (СИД Лайнс–Бельгия) [14].

Эффективность проведенной терапии оценивали по количеству выздоровевших животных и долей молочной железы, числу интрацистернальных

введений препаратов, срокам выздоровления. Обязательную перепроверку, полученных данных, проводили через 15 дней после окончания опыта.

Для повышения эффективности способа лечения субклинического мастита у лактирующих коров с применением раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) добавили бальзам с наночастицами серебра «Серебряная помощь». Для опыта сформировали 2 группы животных по 10 голов. Коровам первой группы (10 голов, 14 пораженных долей) раствор восстановленного наносеребра (1,0 %) (1,0 мл), разведенный 1:4 на теплом стерильном изотоническом растворе натрия хлорида (4,0 мл) с соблюдением правил асептики вводили в пораженные доли в дозе 5,0 мл в течение 3–5 дней до выздоровления, коровам второй группы (10 голов, 14 пораженных долей) раствор + бальзам с наночастицами серебра «Серебряная помощь» (Сертификат соответствия РОСС RU.32001.04 ИБФ1.ОСП28.63684, ООО «Аква – Нанотех», г. Воронеж), который тонким слоем применяли наружно в виде растираний один раз в сутки, в течение 3–5 дней. У всех животных пробы секрета отбирали из пораженных долей с соблюдением правил асептики и антисептики до нанесения бальзама (вторая группа, первой не наносили) и на десятый день после втирания. Определение бактерицидной активности кожи осуществляли путем посевов–отпечатков с поверхности кожи и затем рассчитывали индекс бактерицидности по формуле, провели бактериологические посевы с кожи вымени коров. Бактерицидные свойства кожи вымени определяли по методике Н.Н. Клемпарской и О.Г. Алексеевой [33, 34] в модификации А.А. Гинзбург [11, 12, 13, 53].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью анализа, который включал расчет средних значений (M , mean), медианы, среднего квадратического отклонения (SD , standard deviation, стандартного отклонения), ошибки средней величины (SE , standard error), коэффициента вариации (KB , CV) [16, 23], с использованием соответствующих программ Statistica (версия 8). Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), достоверность различия

результатов оценивали по t – критерию Стьюдента. Результаты считали достоверными при $P < 0,05$. Текстовую часть материала и графическую обрабатывали в редакторах Microsoft Word и Microsoft Excel.

Название анатомических структур и образований приведены в соответствии с Международной (Парижской) анатомической и гистологической номенклатурой (М.А.У., М.Н., М.Е.У., 1994), уточненной на международных конгрессах, русские эквиваленты – по 5-ой редакции Международной ветеринарной анатомической номенклатуры.

Гематологические и бактериологические, доклинические исследования проведены совместно с сотрудниками лаборатории Центра биотехнологических исследований ПИШ «Агроген» Воронежского ГАУ, «Северо – Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал ФГБНУ ФРАНЦ», ОГБУ "Липецкая областная ветеринарная лаборатория", за что автор выражает им свою признательность и благодарность.

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях: О.Б. Павленко, В.А. Фальков (2021). О.Б. Павленко, С.М. Сулейманов, В.А. Фальков (2022), О.Б. Павленко, В.А. Фальков (2023), О.Б. Павленко, В.И. Зимников, Л.В. Ческидова, В.А. Фальков (2024), О.Б. Павленко, В.Ю. Сулин, В.И. Зимников, А.В. Мартынова, В.А. Фальков, Г.Н. Блинецова (2024), О.Б. Павленко, В.А. Фальков (2024), О.Б. Павленко, В.А. Фальков, Пилюгина Е.А. (2024), О.Б. Павленко, В.А. Фальков (2024); в патенте О.Б. Павленко, Г.Н. Данилова, И.С. Горелов, В.А. Фальков (2024), которые содержат уточненные, расширенные и новые сведения.

2.2.1 Степень и сезонность распространения мастита у коров в Липецкой области

В результате проведенных исследований было установлено, Фальков В.А. утверждает: «что численность коров в 14 районах Липецкой области в 2020 году составила в среднем 25108 голов и в 2021 году – 25124 головы, соответственно за год было обследовано дойных коров в 2020 году – 22553 коровы, а в 2021 году – 178770 коров, что на 20,8% меньше, выявлено с клинической и субклинической формой мастита в 2020 году всего 7775 коров, а в 2021 году – 8354 коровы, что на 579 коров больше» [70]. Результаты представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Коровы, заболевшие клиническим и субклиническим маститом в 2020 году в районах Липецкой области

№ п/п	Районы	Наличие коров за отчетный период	Обследовано дойных коров за год	Выявлено больных маститом коров	%, заболевших животных	Выбраковано коров с атрофией вымени	%, выбракованных животных
1	Грязинский	874	9633	515	5,3	0	-
2	Данковский	410	4944	72	1,5	0	-
3	Добринский	1936	1936	304	15,7	134	6,9
4	Добровский	4466	41765	2254	5,4	138	3,1
5	Долгоруковский	1964	19744	1204	6,1	0	-
6	Елецкий	500	417	-	-	-	-
7	Задонский	1544	1379	73	5,3	2	0,1
8	Лебедянский	2483	26857	1481	5,5	33	1,3
9	Липецкий	3816	46306	772	1,7	94	2,5
10	Становлянский	1765	18440	38	0,2	0	-
11	Тербунский	2716	28324	300	1,1	15	1,0
12	Усманский	682	7445	295	3,4	-	-
13	Хлевенский	545	5561	425	7,6	4	1,0
14	Чаплыгинский	1407	12802	1382	10,8	98	7,0

Таблица 2 – Коровы, заболевшие клиническим и субклиническим маститом в 2021 году в районах Липецкой области

№ п/п	Районы	Наличие коров за отчетный период	Обследовано дойных коров за год	Выявлено больных маститом коров	%, заболевших животных	Выбраковано коров с атрофией вымени	%, выбракованных животных
1	Грязинский	873	4724	403	8,5	0	-
2	Данковский	312	2282	19	0,8	0	-
3	Добринский	1909	2715	367	13,5	68	3,6
4	Добровский	4450	33753	2271	6,7	134	3,0
5	Долгоруковский	1991	15417	712	4,6	0	-
6	Елецкий	500	3439	32	0,9	7	1,4
7	Задонский	1773	13460	819	6,1	18	0,1
8	Лебедянский	2464	19406	1003	5,2	88	3,6
9	Липецкий	4108	35977	1351	3,8	136	3,3
10	Становлянский	1655	11830	176	1,5	0	-
11	Тербунский	2728	20601	254	1,2	5	0,2
12	Усманский	400	3675	127	3,5	0	-
13	Хлевенский	545	1492	100	6,7	0	-
14	Чаплыгинский	1416	9939	720	7,2	42	3,0

При этом заболеваемость коров маститом в 2020 году составила в среднем по области 5,3 %, в 2021 году 5,0 %. В Чаплыгинском, Хлевенском, Долгоруковском, Данковском районах заболеваемость коров маститами снизилась, в Усманском, Тербунском и Лебедянском осталась на прежнем уровне, а в Становлянском, Липецком, Задонском, Добровском и Грязинском районах заболеваемость коров маститами возросла по сравнению с 2020 годом. Показатели выбраковки коров с атрофией вымени в 2020 и 2021 годах остались на примерно одинаковом уровне [70].

Таким образом частота заболевания молочной железы у коров имеет распространение от 1,5% до 15,7% случаев (в среднем 5,3%). При этом в 33,0% случаев встречается раздражение вымени, в 20,5% – субклинический и в 10,1% – клинический мастит.

При изучении сезонности и физиологического периода в распространении субклинического мастита у коров было установлено, что при клиническом обследовании 4 хозяйств района Липецкой области за 2020–2021 годы, общее количество обследованного поголовья составило 3816 голов, в январе заболевание у лактирующих коров выявляли у 5,16% животных (150 голов), в феврале – у 7,39% (211 головы), в марте – у 5,98% (187 голов), затем заболеваемость снизилась, не регистрировали в летние месяцы июль-август, вновь отмечали рост заболеваемости с сентября и в декабре, что составило 2,44% (79 головы). Таким образом, патологию молочной железы регистрировали не только в различные месяцы года, но и в различные физиологические периоды, так в лактационном, послеродовом периоде и сухостое наибольшее количество заболевших животных было выявлено в зимне-весенние месяцы [70]. Результаты обследования животных за год по району представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распространение субклинического мастита коров в зависимости от времени года и физиологического периода

№	Месяц года	Обследовано коров	Обследовано в период лактации	Выявлено больных	Обследовано коров в запуске	Выявлено больных коров в запуске	Обследовано на 7-10 день после отела	Выявлено больных коров на 7-10 день после отела	Выявлено с атрофией вымени
1	январь	3816	2906	150	511	9	383	28	16
2	февраль	3816	2852	211	625	7	325	25	14
3	март	3816	3123	187	501	5	185	18	7
4	апрель	3816	3156	30	457	2	193	6	10
5	май	3816	3274	15	384	1	125	6	33
6	июнь	3816	3329	4	377	0	105	3	5
7	июль	3816	3302	-	401	0	113	2	-
8	август	3816	3218	-	424	0	173	3	1
9	сентябрь	3816	3103	3	499	1	214	6	-
10	октябрь	3816	2980	30	611	1	225	5	-
11	ноябрь	3816	3027	63	454	2	334	8	1
12	декабрь	3816	3244	79	399	4	165	14	8
	За год	45698		772	5643	32	2540	124	94

Наибольшая заболеваемость животных субклиническим маститом отмечается в январе, феврале и марте, это можно объяснить тем, что этот период является стрессовым для животных. В это время у большинства животных происходят отелы, отмечаются сквозняки, стоит холодная погода. При этом снижаются адаптационные резервы организма. Чувствительность молочной железы к действию болезнетворных факторов значительно возрастает в последние дни беременности и в начале лактации, т.к. в это время с молочной железой происходят значительные функциональные изменения [70].

О сезонности распространения мастита у коров приводят данные Никитина М.В., Столбова О.А. и Скосырских Л.Н [57] ими установлено, что мастит у крупного рогатого скота широко распространён на молочном комплексе. Наибольшее количество случаев заболевания маститом зарегистрировано в зимний период – 9,7%, в летний – 8,7%, осенний – 8,2%. Весенний период характеризовался относительным спадом заболевания – 6,8%. О преобладании субклинической

формы мастита у коров приводят данные многие исследователи [17, 19, 27, 43, 49, 50, 55, 56, 58].

Многие авторы, отмечают преобладание клинической формы мастита над субклинической. По данным Цыпленковой А.О. [96] наиболее преобладающей формой мастита является катаральный. На долю, которого приходится – 51,8%. Основной причиной возникновения мастита является не удовлетворительные условия содержания и механические травмы молочной железы. По данным Барковой А.С. [26] среди клинических маститов встречаются преимущественно катаральный и катарально-гнойный, что свидетельствует о галактогенном пути передачи инфекции. Хронические процессы в структуре патологии занимают 27,78 % [26].

О преимущественном поражении одной доли вымени приводит данные Максимович Н.В. [48], распространенность субклинического мастита среди обследованных коров составила 38,01 % (при этом в 53,57% случаев отмечено поражение одной доли вымени), клинического – 2,31 %. В 13,01 % случаев выявлены коровы с атрофией долей вымени.

О распространении мастита у коров в зависимости от содержания приводит данные исследования Лучко, И.Т. [46], было установлено, что при стойлово-пастбищном содержании животных клинический мастит регистрируется в среднем в 3,2% случаев, субклинический – в 15,4%, что на 0,8 и 12,1% ниже, чем при круглогодовом стойлово-беспривязном содержании, где указанная патология отмечалась соответственно у 4,0 и 27,5% коров. Мастит регистрируется у 30,0% коров дойного стада и варьирует в пределах 7,8% – 32,7%. При круглогодовом стойловом содержании лактирующих коров на молочных комплексах клинический мастит отмечался в среднем в 4,0% случаев, субклинический – 27,5%, а при стойлово-пастбищном – 3,2 и 15,4% соответственно [162].

Мастит может возникнуть в любое время производственного цикла коровы: в период лактации, запуска, сухостойного периода, после отела. Переболевание

маститом не создает у коров устойчивости к повторному заболеванию. Воспаление вымени фиксировалось: во время послеродового периода – у 38,05 % животных, в более поздние сроки лактации – у 28,11 % животных, во время запуска и сухостоя – у 35,84 % животных [20, 138]. О распространении мастита в различные физиологические периоды приводит данные исследования Решетка М.Б [80], в результате мониторинга состояния молочной железы у животных было установлено, что воспалением вымени приходится на первые 15 дней сухостоя [161].

При средней продолжительности эксплуатации коров 2,3–2,8 лактации для получения молока, начиная от 121 дня лактации по 200, занимает пик раздоя. Именно в этот период молочная железа продолжает интенсивную выработку молока и является наиболее уязвимой для развития воспалительного процесса. Во вторую лактацию объём вымени и молока становится больше, соответственно риск заболевания маститом повышается [58].

О влиянии материнской наследственности на устойчивость коров к маститу доложили Кулешова Е.А. и Бондаренко М.В. [43], они провели исследования на коровах айрширской породы. Ими установлено, что доля влияния семейства на маститоустойчивость коров составила $0,238 \pm 0,028$ и была достоверной. При установлении влияния генотипа матерей на заболеваемость дочерей маститом в 32 парах мать–дочь от здоровых матерей получено 15,0 % переболевших маститом дочерей, а от больных матерей 46,6 %, то есть получено в 3 раза больше больных дочерей. Коэффициент корреляции и регрессии в парах мать–дочь составил $0,136 \pm 0,024$. Выявление и выведение из стада восприимчивых к маститу коров, дает возможность повысить маститоустойчивость в следующих поколениях [136].

Таким образом, проанализировав данные заболеваемости крупного рогатого скота маститом, можно заключить, что наличие данной патологии отмечается в течение всего года и различные физиологические периоды, в послеродовом периоде и максимальном периоде лактации, при этом происходит изменение

физико–химических и биохимических свойств молока коров. В следующем опыте выяснили существует ли зависимость от возраста и периода лактации физико–химических и биохимических свойств молока с целью прогноза и диагностики патологического состояния вымени [20, 70, 80, 137].

2.2.2 Сравнительный статистический анализ физико–химических и биохимических свойств молока коров

Проведен сравнительный статистический анализ физико–химических и биохимических показателей 2022 проб молока без биохимических признаков субклинического кетоза (ацетон $< 0,17$ мм/дм³, β -гидроксибутират $< 0,2$ мм/дм³), полученные от коров 1–4 лактаций (Колосс МТФ Рогожино) [88].

Анализ содержания соматических клеток (СК) в молоке ($\cdot 10^3/\text{см}^3$) в зависимости возраста животных и периода лактации. Для оценки влияния числа и периода лактации на содержание в молоке условно здоровых коров СК проведен двухфакторный дисперсионный анализ. Результаты статистического анализа содержания СК в молоке коров выявили различия средних значений в зависимости от возраста и периодов лактации (таблица 4).

Таблица 4 – Соматические клетки в молоке ($\cdot 10^3/\text{см}^3$) в зависимости номера и периода лактации ($M \pm SD$)

Номер лактации (возраст)	период лактации (дни), группы			
	I	II	III	IV
	21÷90	91÷180	181÷270	271÷300
1 лактация	53,20±9,439	56,46±5,175	54,13±5,357	61,29±5,656
2 лактация	56,14±5,261	75,36±6,849	72,49±6,116	83,08±6,098
3 лактация	46,80±8,594	89,04±9,424	99,64±5,369	138,00±4,485
4 лактация	74,06±5,547	106,60±5,000	115,89±2,149	142,40±2,280

Примечание: статистическая значимость различий (при $p < 0,05$)

Независимо от периода лактации содержание соматических клеток в молоке коров–первотелок было минимальным (таблица 4). Максимально большее количество соматических клеток обнаружено: в молоке коров 4 лактации в сравнении с аналогичным показателем молока коров-первотелок в период раздоя на 39,0% ($p=0,0001$, $t_{расч}=4,03 > t_{крит}=1,68$), в периоды стабильной лактации – на 89,0% ($p=0,0001$, $t_{расч}=4,23 > t_{крит}=1,69$), на 114,0% ($p=0,0014$, $t_{расч}=4,22 > t_{крит}=1,86$) и на 231,0% ($p=0,006$, $t_{расч}=3,11 > t_{крит}=1,83$), соответственно (таблица 4).

Независимо от возраста животных содержание соматических клеток в молоке коров в период раздоя было минимальным (таблица 4). Проведенный статистический анализ показал, что у коров-первотелок IV периода лактации (271÷300 дни доения) среднее количество СК= $61,29 \pm 5,656 \cdot 10^3/\text{см}^3$) на 15,0% достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем коров 1 лактации в период раздоя ($p=0,019$, $t_{расч}=2,34 > t_{крит}=1,97$ (таблица 4, рисунок 1).

По результатам дисперсионного анализа установлено, что оба фактора достоверно влияли на содержание в молоке соматических клеток: доля влияния номера лактации составила 20,5% при $p<0,01$, доля влияния периода лактации – 14,7% при $p<0,05$ (таблица 5).

Таблица 5 – Двухфакторный дисперсионный анализ средних значений содержания соматических клеток в молоке ($\cdot 10^3/\text{см}^3$) в зависимости номера и периода лактации

Источник вариации	Сумма квадратов отклонений, SS	Степени свободы, df	Средний квадрат, MS	Fрасч.	P значение	Влияние фактора, %
Период доения	4772,487	3	1590,829	6,340	0,013	14,726
Номер лактации	6651,915	3	2217,305	8,837	0,005	20,525
Остаточная	2258,113	9	250,901			
Итого	13682,515	15				

Среднее количество СК в заключительном периоде стабильной лактации (IV период, 271÷300 дни доения) по сравнению с периодом раздоя также было больше: у коров второй лактации на 48,0% ($p=0,015$, $t_{расч}=2,41 > t_{крит}=1,76$), третий лактации – на 195,0% ($p=0,008$, $t_{расч}=2,69 > t_{крит}=1,75$), четвертой лактации – на 92,0% ($p=0,034$, $t_{расч}=2,21 > t_{крит}=1,94$) (таблица 6, рисунок 1) [88].

Таблица 6 – Регрессионный анализ количества соматических клеток ($\cdot 10^3/\text{см}^3$) в молоке коров в зависимости от номера и периода лактации

Период лактации, группы	Лактация				
	1	2	3	4	среднее
I	53,20	56,14	46,80	74,06	57,55
II	56,46	75,36	89,04	106,60	81,86
III	54,13	72,49	99,64	115,89	85,54
IV	61,29	83,08	138,00	142,40	106,19
IV/I, %	15,21	47,99	194,87	92,26	84,52
УР	$y=2,1947x+50,783$	$y=7,7956x+52,276$	$y=28,42x+22,32$	$y=21,43x+56,165$	$y=14,96x+45,386$
R^2	0,6132	0,788	0,9573	0,9619	0,9379

УР – уравнение регрессии, R^2 – коэффициент детерминации

По результатам регрессионного анализа выявлена линейная зависимость содержания СК от номера и периода лактации (таблица 6, рисунок 1). Установлено, что линейная зависимость среднего количества СК в молоке коров 3 и 4 лактации усиливается, о чем свидетельствует высокий коэффициент детерминации (0,9573 и 0,9619, соответственно) и более высокий коэффициент регрессии (28,42 и 21,43, соответственно) (таблица 6, рисунок 1).

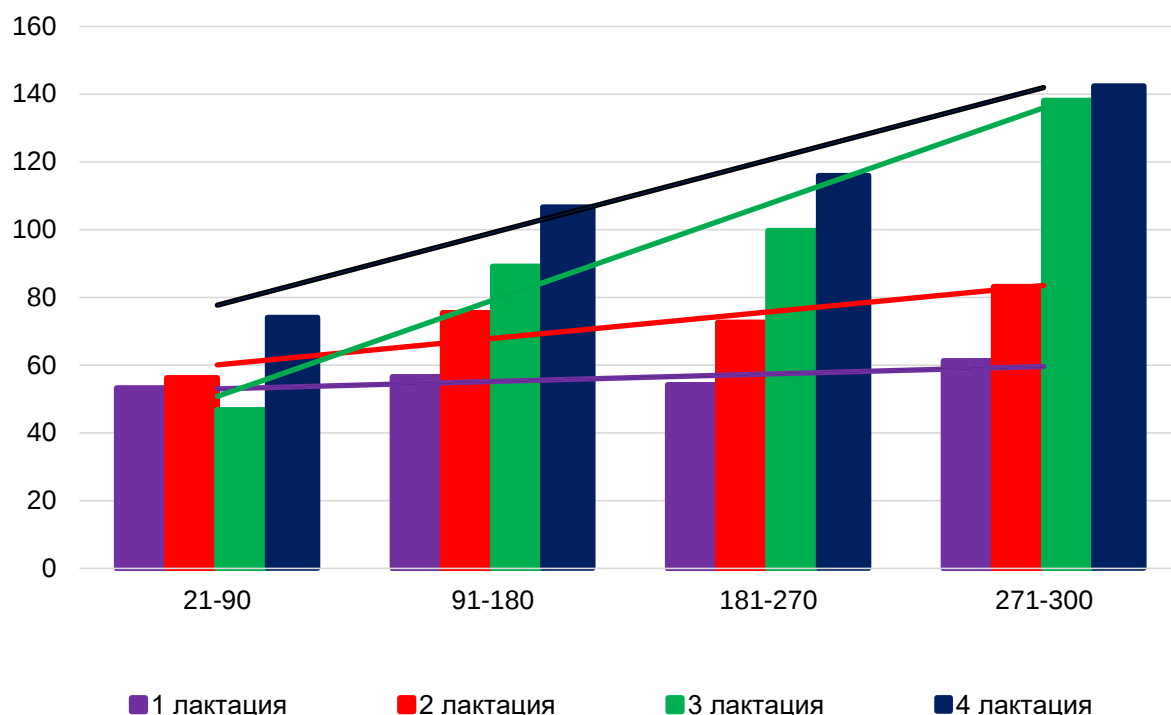


Рисунок 1 – Линии регрессии и среднее содержание соматических клеток в молоке ($\cdot 10^3/\text{см}^3$) коров в зависимости от номера и периода лактации

Таким образом, по результатам проведенного анализа можно заключить следующее:

1. минимальное содержание СК – в молоке коров-первотелок независимо от периода лактации и в первый период с 21÷90 дни независимо от номера лактации;
2. максимальное число СК обнаружено у коров 3 и 4 лактации в периоды стабильного доения, что увеличивает риск развития субклинического и клинического мастита и ставит задачу профилактики этой патологии и выяснения причин повышенного содержания СК.

Анализ суточного удоя животных в зависимости номера и периода лактации. Суточный удой был коров максимален в период раздоя (в среднем составил 35,55 л) и на 41,0% достоверно ниже ($p=0,0007$, $t_{\text{расч}}=27,06 > t_{\text{крит}}=13,902$) в заключительном периоде стабильной лактации (271÷300 дни доения) (таблица 7, рисунок 2).

Таблица 7 – Регрессионный анализ суточного удоя (л) коров в зависимости от номера и периода лактации

Период лактации, группы	Лактация				
	1	2	3	4	среднее
I	29,48	36,85	38,47	36,61	35,35
II	30,03	31,28	32,52	33,67	31,87
III	26,07	26,08	25,55	23,78	25,37
IV	22,56	21,23	19,00	20,80	20,90
IV/I, %	-23,48	-42,39	-50,61	-43,19	-40,89
УР	y=-	y=-	y=-	y=-	y=-
	2,4726x+33,219	5,2067x+41,879	6,5375x+45,227	5,7328x+43,046	4,9874x+40,843
R ²	0,8512	0,999	0,9991	0,9448	0,9879

УР – уравнение регрессии, R² – коэффициент детерминации

Установлена линейная зависимость среднесуточного удоя с высокими коэффициентами детерминации ($R^2 > 0,9$) у коров 2 – 4 лактации (таблица 7, рисунок 2).

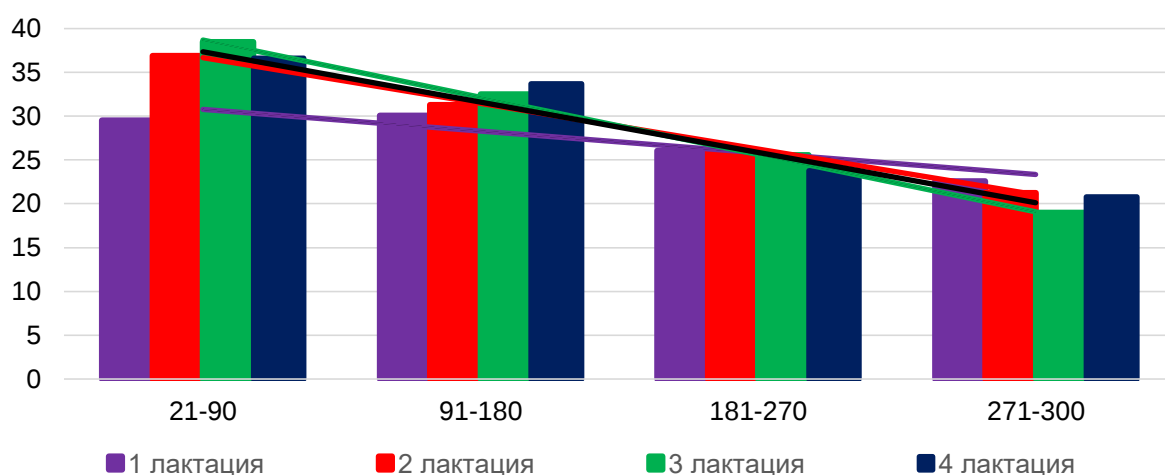


Рисунок 2 – Линии регрессии и средние показатели суточного удоя (л) коров в зависимости от номера и периода лактации

Таким образом, при исключении из статистического анализа начального периода раздоя (4÷20 дни доения) кривая лактации из нелинейной трансформируется в линейную зависимость с максимальными коэффициентами детерминации. У первотелок линия лактации при этом имела в 2 и более раз низкий коэффициент регрессии (т.е. у первотелок исходно минимальные среднесуточные надои и минимальные снижения лактации по сравнению со среднесуточными надоями коров 2–4 лактации в соответствующие периоды).

Сравнительный анализ содержания жира, общего белка, лактозы в зависимости числа лактации (возраста) и периода. Жирность молока первотелок была достоверно ниже в первые два периода лактации (в 21÷90 и 91÷180 дни доения) по сравнению с коровами 2–4 лактации и, в среднем, оставалась относительно постоянной на всем протяжении лактации (таблица 8).

Таблица 8 – Регрессионный анализ жирности молока (%) коров в зависимости от номера и периода лактации

Период лактации, группы	Лактация				
	1	2	3	4	среднее
I	3,92	4,47	4,70	4,56	4,41
II	4,15	4,27	4,31	4,45	4,30
III	3,81	3,87	3,97	3,83	3,87
IV	3,88	3,67	3,72	3,94	3,80
IV/I, %	-0,99	-17,76	-20,93	-13,49	-13,78
УР	y=-	y=-	y=-	y=-	y=-
	0,045x+4,049	0,2785x+4,76	0,3292x+4,99	0,247x+4,811	0,2249x+4,65
	6	67	73	6	63
R ²	0,1599	0,9775	0,9918	0,7682	0,9161

УР – уравнение регрессии, R² – коэффициент детерминации

Жирность молока коров 2–4 лактации имела линейную зависимость к снижению на 13,0–20,0% с относительно высокими коэффициентами детерминации (таблица 8, рисунок 3).

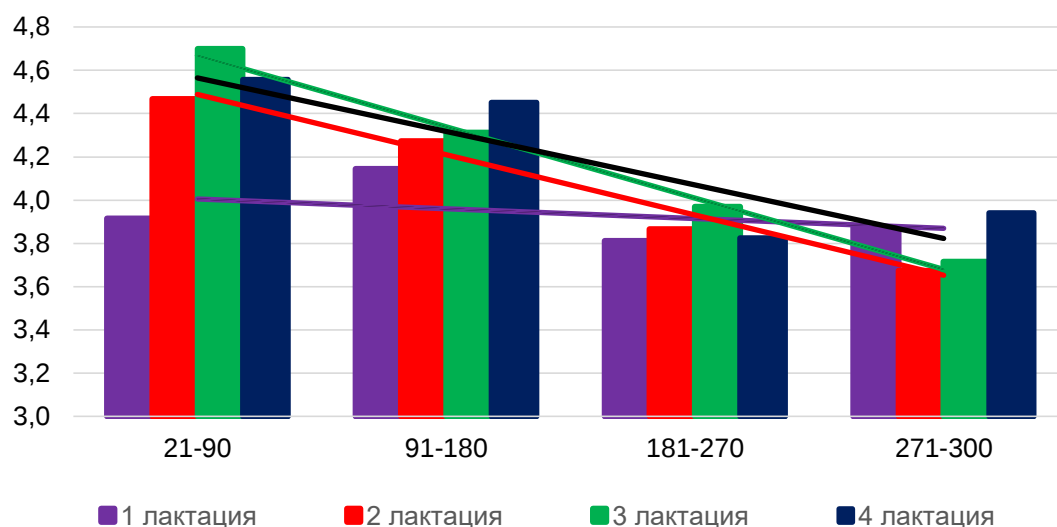


Рисунок 3 – Линии регрессии и средние показатели жирности молока (%) коров в зависимости от номера и периода лактации

Содержание общего белка в молоке коров имела общую линейную закономерность к повышению на 9,0–17,0% с максимальным коэффициентом детерминации ($R^2=0,98$) у первотелок и минимальным – у коров 4 лактации (таблица 9, рисунок 4) [88, 89, 92, 152].

Таблица 9 – Регрессионный анализ содержания общего белка (%) в молоке коров в зависимости от номера и периода лактации

Период лактации, группы	Лактация				
	1	2	3	4	среднее
I	3,35	3,41	3,28	3,39	3,36
II	3,58	3,65	3,47	3,61	3,58
III	3,76	3,72	4,00	3,80	3,82
IV	3,88	3,72	3,86	3,70	3,79
IV/I, %	15,72	9,20	17,80	9,13	12,91
УР	$y=0,1751x+3,204$	$y=0,1011x+3,3745$	$y=0,2281x+3,0813$	$y=0,1126x+3,3454$	$y=0,1542x+3,2513$
R^2	0,9801	0,7641	0,768	0,6922	0,8561

$УР$ – уравнение регрессии, R^2 – коэффициент детерминации

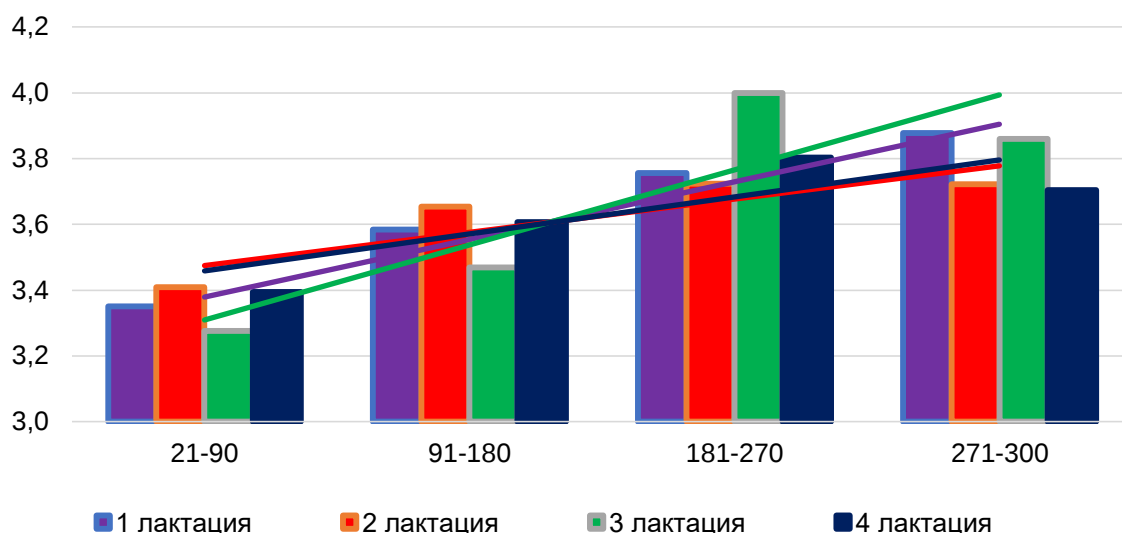


Рисунок 4 – Линии регрессии и среднее содержание общего белка (%) в молоке коров в зависимости от номера и периода лактации

Содержание лактозы максимально в период раздоя коров независимо от номера лактации и имела общую линейную закономерность к снижению на 2,0–7,0% с относительно высокими коэффициентами детерминации (таблица 10, рисунок 5).

Таблица 10 – Регрессионный анализ содержания лактозы (%) в молоке коров в зависимости от номера и периода лактации

Период лактации, группы	Лактация				
	1	2	3	4	среднее
I	5,00	4,89	4,86	4,89	4,91
II	4,95	4,83	4,86	4,84	4,87
III	4,93	4,81	4,81	4,74	4,82
IV	4,90	4,78	4,52	4,78	4,74
IV/I, %	-2,09	-2,25	-7,01	-2,22	-3,38
УР	$y = -0,0335x + 5,0278$	$y = -0,035x + 4,9155$	$y = -0,108x + 5,0329$	$y = -0,0426x + 4,9189$	$y = -0,0548x + 4,9738$
R^2	0,9502	0,955	0,7232	0,7052	0,9771

$УР$ – уравнение регрессии, R^2 – коэффициент детерминации

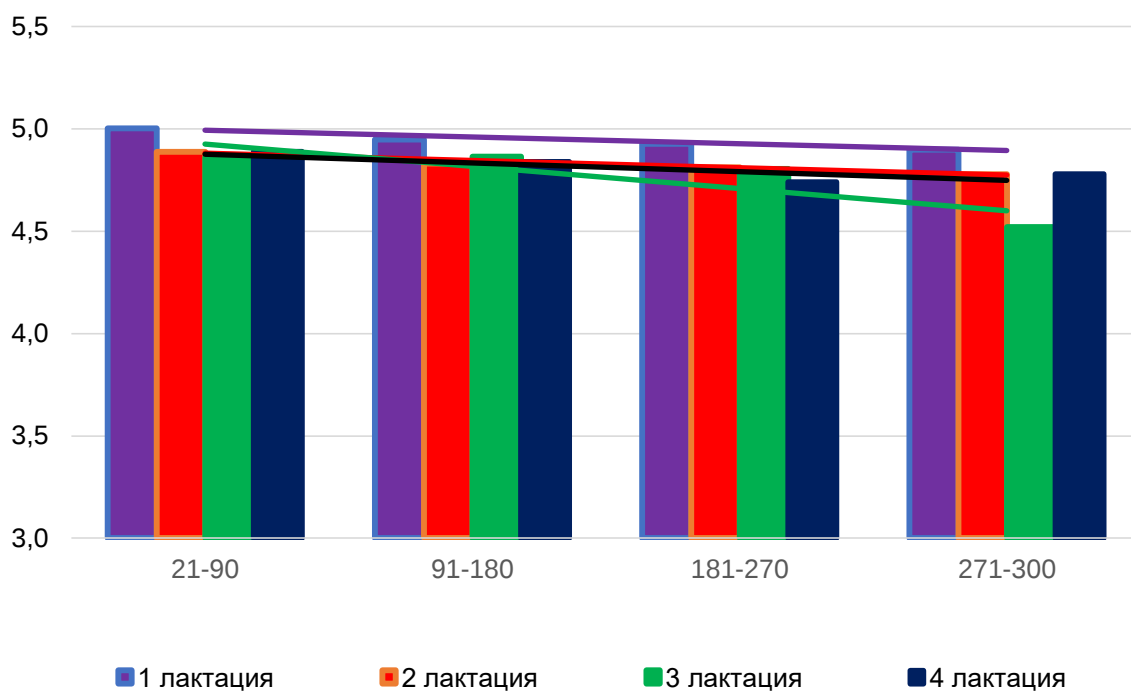


Рисунок 5 – Линии регрессии и среднее содержание лактозы (%) в молоке коров в зависимости от номера и периода лактации

По результатам двухфакторного дисперсионного анализа было установлено, что содержание соматических клеток (СК) в молоке зависит от возраста животных и периода лактации. В молоке здоровых коров–первотелок и животных 2 лактации среднее количество СК относительно постоянно на всем протяжении лактации и достоверно ниже аналогичного показателя коров 3 и 4 лактаций в разгар лактационного периода. Полученные уравнения регрессии содержания СК в молоке коров в зависимости от возраста и периода лактации могут быть использованы как интегративные прогностические критерии в оценке функционального состояния животных.

Полученные нами результаты сравнительного анализа среднесуточного удоя животных с исключением начального периода раздоя (4÷20 дни доения) позволили установить детерминированные линейные зависимости молочной продуктивности коров от их возраста и периода лактации, что можно использовать в дальнейшем для планирования производительных характеристик стада.

По результатам регрессионного анализа были уточнены изменения в содержании жира, белка и лактозы в молоке коров в разные периоды лактации. В молоке коров 2–4 лактаций установлены общие детерминированные линейные зависимости снижения содержания жиров и лактозы от максимальных значений в начале интенсивного раздоя, до минимальных – в завершающем периоде лактации. Среднее содержание белка в молоке, напротив, характеризовалось минимальным содержанием в начале лактации и постепенным увеличением в форме линейной регрессии на протяжении лактационного периода. Полученные уравнения регрессий позволяют количественно оценивать и прогнозировать биохимические особенности молока коров в зависимости от их возраста и периода лактации [88].

2.2.3 Изучение условно–патогенной микрофлоры, выделенной из молочной железы коров, больных маститом

При изучении условно–патогенной микрофлоры у коров, больных маститом, проведено комплексное микробиологическое обследование проб секрета молочной железы. При микробиологическом исследовании проб секрета молочной железы, полученных от 10 больных коров, как клиническим так и субклиническим маститом и симметричных здоровых долей, было установлено, что в микробном составе микроорганизмов преобладали смешанные формы над монокультурами и составляли 86,5% против 13,5% [64, 69].

В виде монокультур чаще всего регистрировали *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Степень бактериальной обсемененности молока, полученном от больных маститом коров, при этом колебалась от $2,1 \times 10^6$ КОЕ г/(см³) до $3,0 \times 10^6$ КОЕ г/(см³). В секрете молочной железы, полученном из симметричных долей вымени показатели бактериальной обсемененности составляли не более $5,0 \times 10^5$ КОЕ г/(см³). Количество соматических клеток в секрете молочной железы, полученном от коров, больных маститом составляло в среднем от $1,0 \times 10^6$ кл/г(см³)

до $1,5 \times 10^6$ кл/г(см³), в молоке, полученном из здоровых долей вымени от $1,1 \times 10^5$ кл/г(см³) до $7,1 \times 10^5$ кл/г(см³) [64, 69].

При микробиологическом исследовании проб молока полученных от коров с субклинической формой мастита выделили микроорганизмы родов *Streptococcus* (*Str. disgalactiae*, *Str.agalactiae*) – в 81,0 % проб, *Staphylococcus* (*St. aureus* *St. epidermidis*) – в 13,2 % проб и *E.coli* – в 5,8% проб (рисунок 6).

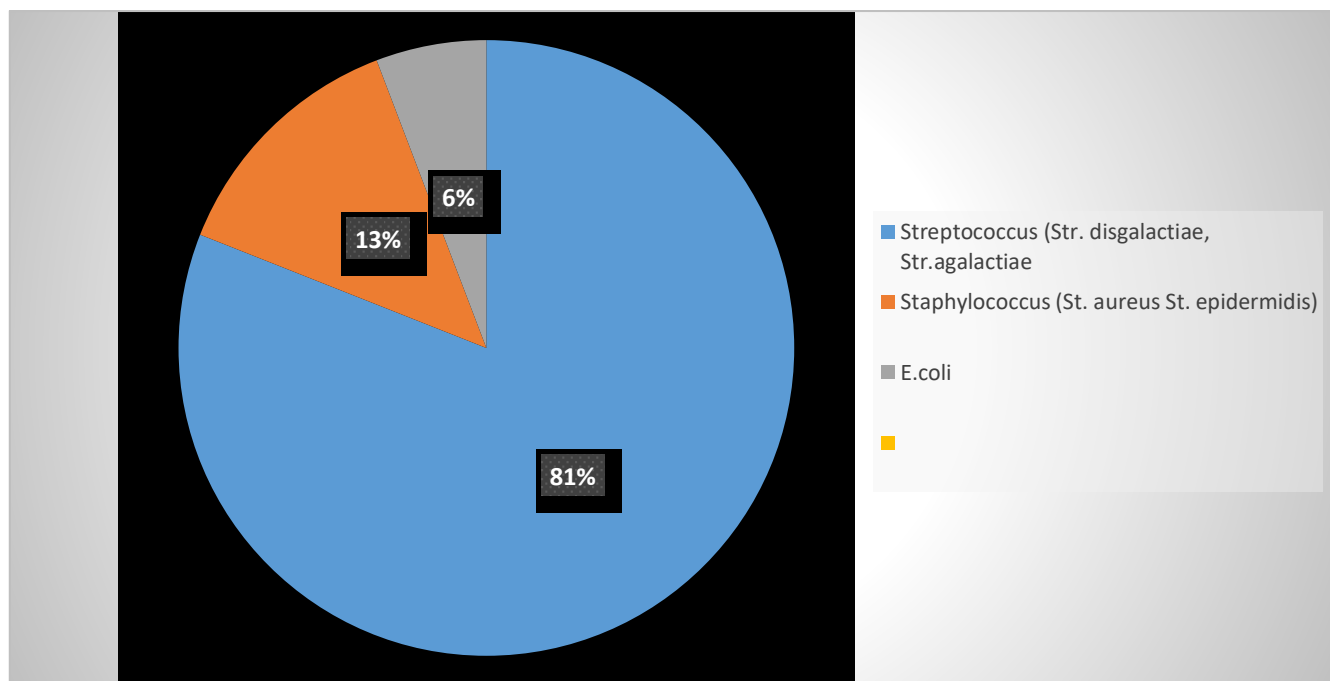


Рисунок 6 – Микрофлора секрета молочной железы коров, больных маститом (субклиническая форма).

При клинической форме мастита изолировали микроорганизмы родов *Staphylococcus* (*St. aureus* *St. epidermidis*) – в 63,2 % проб, *Streptococcus* (*Str. disgalactiae*, *Str.agalactiae*) – в 22,0 % проб и *E.coli* – в 14,8% проб секрета молочной железы (рисунок 7).

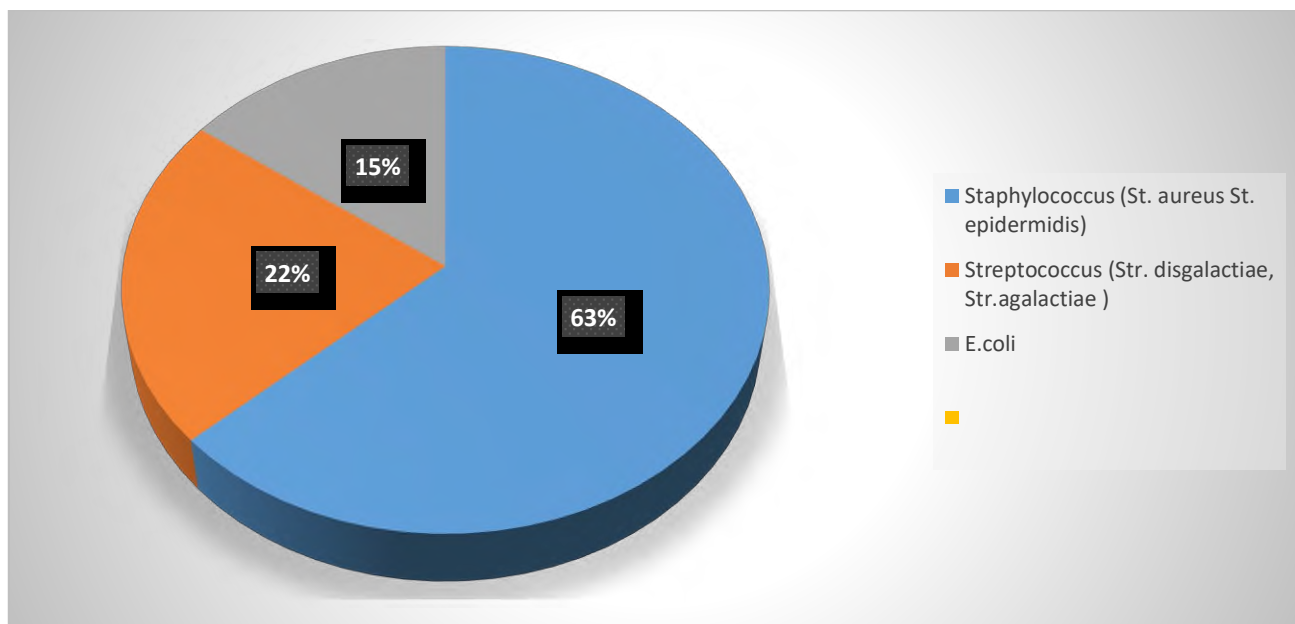


Рисунок 7 – Микрофлора секрета молочной железы коров, больных маститом (клинический).

Таким образом, наиболее часто встречаемой условно–патогенной микрофлорой, выделенной из молочной железы коров являются представители родов *Staphylococcus* (*St. Aureus*, *St. epidermidis*) и *Streptococcus* *Str. disgalactiae*, *Str. agalactiae*) в среднем 38,2% и 51,5% случаев соответственно.



Рисунок 8 – Кокковые формы микроорганизмов из секрета вымени коров.

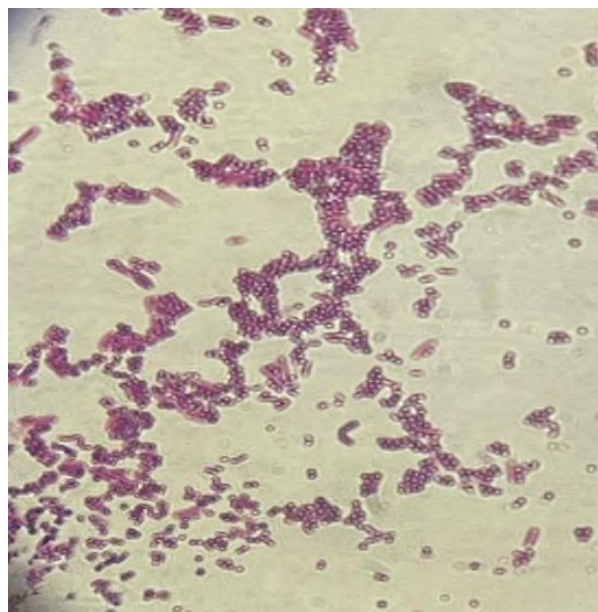


Рисунок 9 – Кокковые формы микроорганизмов из секрета вымени коров. Ок. 10, об. 90.

Далее из 10 проб молока коров, больных субклиническим маститом, было изолировано 15 штаммов микроорганизмов, из которых 11 (73,3%) было отнесено к стафилококкам и 4 (26,7%) к стрептококкам (рисунки 8, 9, таблица 11).

Таблица 11 – Бактериологическое исследование секрета молочной железы коров

Показатели	Количество микроорганизмов в молоке, больных субклиническим маститом коров (КОЕ/мл), штаммы, выделенных микроорганизмов (%),
Степень микробной контаминации, КОЕ/мл	$1,43 \times 10^6 \pm 0,067$
Микрофлора, %:	100,0
<i>Staph. aureus</i>	43,30
<i>Staph. epidermidis</i>	30,0
<i>Str. agalactiae</i>	26,7

По величине зон задержки роста испытуемых культур на поверхности мясопептонного агара все штаммы подразделили на 3 группы: чувствительные, чувствительные при увеличенной экспозиции, резистентные. Чувствительными штаммами к испытуемому антибиотику считали те, которые имели зону задержки роста диаметром от 15,0 до 25,0 мм и более, чувствительными при увеличенной экспозиции – до 15,0 мм. Штаммы, у которых отсутствовала зона задержки роста вокруг бумажного диска (носителя АБП), относили к резистентным к данному антибактериальному препарату.

Материалы по определению чувствительности выделенных из молока штаммов микроорганизмов к испытуемым антибиотикам представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Микрофлора секрета из долей, пораженных субклиническим маститом и ее чувствительность к антибиотикам

Антибиотик	Чувствительность культур		
	<i>Staph. aureus</i>	<i>Staph. epidermidis</i>	<i>Str. agalactiae</i>
стрептомицин	ч	у	р
Тетрациклин	ч	ч	ч
бензилпенициллин	ч	ч	ч
ампициллин	ч	ч	ч
цефтриаксон	ч	ч	ч
ципрофлоксацин	ч	у	ч
доксциклин	ч	ч	ч
цефтазидим	ч	р	р

Примечание: ч – чувствительные, у – чувствительный при увеличенной экспозиции, р – резистентные

Установлено, что культуры золотистого стафилококка были чувствительны к тетрациклину, бензилпенициллину, ампициллину, цефтриаксону, ципрофлоксацину и чувствительны к стрептомицину, доксицилину, цефтазидиму.

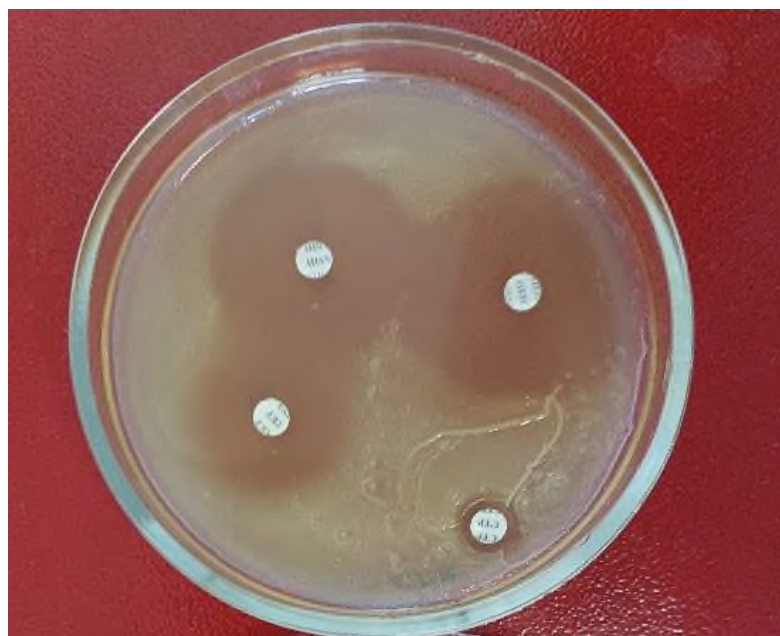


Рисунок 10 – Микрофлора из секрета пораженных долей и её чувствительность.

Исследованные культуры эпидермального стафилококка (*Staph. epidermidis*) имели чувствительность к тетрациклину, бензилпенициллину, ампициллину, цефтриаксону и доксициклину, малочувствительны к стрептомицину и

ципрофлоксацину и нечувствительны к цефтазидиму. Стрептококк агалактийный (*Str. agalactiae*) имел высокую чувствительность к бензилпенициллину, ампициллину, цефтриаксону доксициклину и был резистентным к стрептомицину и цефтазидиму (рисунок10).

Из 11 испытанных штаммов 10 (90,9%) оказались чувствительными ко всем испытываемым антибиотикам, особенно низкая чувствительность у стафилококков была к цефтазидиму – антибиотику из группы цефалоспоринов III поколения. Среди испытанных штаммов стрептококков только 1 изолят (25,0%) был нечувствителен к цефтазидиму. Остальные штаммы стрептококков были малочувствительны к стрептомицину, чувствительны к тетрациклину и ципрофлоксацину, ампициллину, цефтриаксону, доксицилину.

Следует отметить, что ни один из штаммов стафилококков, стрептококков, выделенных из пораженных долей вымени, не обладал высокой чувствительностью к стрептомицину. Низкая чувствительность патогенной микрофлоры к этому антибиотику, очевидно, обусловлена длительным их применением при лечении животных, больных как клиническим, так и субклиническим маститом.

Штаммы стафилококков, стрептококков, выделенные из секрета пораженных долей вымени, оказались наиболее чувствительными к тетрациклину, бензилпенициллину, ампициллину, цефтриаксону, ципрофлоксацину. Это объясняется тем, что бензилпенициллин ветспециалисты хозяйств применяют не часто для лечения больных животных, а тетрациклин назначают редко при незаразных болезнях органов пищеварения и дыхательной системы.

Результаты анализа чувствительности грамположительных кокков, изолированных из молока коров, к различным группам антибактериальных препаратов показал, что рациональное использование антибиотиков для санации молочной железы требует практически индивидуального подхода, что как технически, так и экономически практически не выполнимая задача.

Из секрета пораженных долей молочной железы коров выделена микрофлора, в основном представленная грамположительными кокками, которые были чувствительны к тетрациклинам, бета-лактамным антибиотикам и фторхинолонам [64, 67, 69].

Возникновение и расширение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам делает необходимым наличие альтернативных противоинфекционных средств, среди которых представляют интерес препараты с наночастицами серебра [67].

Одним из перспективных направлений клинической фармакологии является применение препаратов, содержащих наночастицы серебра. В последнее десятилетие наблюдается экспоненциальный рост в фундаментальных и прикладных областях науки, связанный с синтезом наночастиц (НЧ) благородных металлов, изучением их свойств и практическим применением. НЧ серебра обладают редким сочетанием ценных физико-химических качеств. Миниатюрный размер наночастиц серебра составляет от 1 до 100 нм. Размер позволяет наночастицам проникать через клеточную оболочку вируса. Антибактериальный эффект наночастиц серебра в основном обусловлен замедленным высвобождением свободных ионов серебра из наночастиц, которые служат средством переноса ионов. Ионы серебра имеют положительный заряд и поглощаются отрицательно заряженной поверхностью бактерий. Проникнув сквозь мембрану микроорганизма, они уничтожают его [3, 8, 9, 64, 65, 106].

Фальков В.А. говорит: «Основанием для организации и выполнения данного этапа научных исследований послужили сведения о том, что первым этапом антимикробного воздействия стабильных наночастиц серебра на микроорганизмы является разрушение мембраны и проникновение наночастиц внутрь клетки. Показано сохранение стабильности наночастиц и их антимикробного действия на протяжении двух лет» [3, 8, 9, 64, 65, 106].

Норкин А.Г. утверждает: «Ag–раствор к золотистому стафилококку бактерицидный эффект проявлял уже через 24 часа. Экспериментальные серебросодержащий раствор является потенциальными антимикробными агентами при мастите у коров бактериальной природы. В эксперименте на музейных штаммах микроорганизмов показал, что бактерицидные свойства раствора наносеребра (2000 ррт) на водной основе проявляются через 24 часа, а в разведениях 1:10 и 1:100 – через 48 часов после совместной инкубации с *E. coli*. Растворы наносеребра, а также в комбинации с глицерином, бактерицидный эффект к золотистому стафилококку проявляли через 24 часа, а к раствору наносеребра в разведении 1:10 – через 48 часов. Бактерицидные свойства раствор наносеребра, приготовленный с добавлением натрия хлорида и трипсина, в нативном виде и растворенном в 2 раза, в отношении полевых штаммов *S. aureus* и *E. coli* проявляет через 24 часа. Добавление трипсина к раствору наносеребра с растворенным натрием хлорида обуславливает его бактерицидный эффект к *S. aureus* через 20 минут. Следовательно бактерицидные свойства раствора наносеребра, приготовленного с добавлением натрия хлорида, в нативном виде и растворенном в двое проявились одинаково через 24 часа как в отношении *S. aureus*, так и *E. Coli*» (Норкин А.Г., 2022г.) [27, 59].

Полученные данные Норкиным А.Г. мы взяли за прототип.

Воспалительный процесс в молочной железе провоцируется немикробными механическими (царапины, раны, ушибы вымени, микротравмы из-за неправильного процесса машинного доения), физическими (слишком высокие или низкие температуры, повышенная влажность в коровнике), химическими (раздражающие и токсические вещества) факторами и микробиологическими факторами, которые могут сами провоцировать заболевание или отягощать его течение. При многократном или продолжительном воздействии раздражающих факторов появляется асептическое воспаление, открываются ворота для проникновения инфекционных агентов, возникает септический мастит [27, 59].

Чаще воспаление вымени возникает при низкой ветеринарно-санитарной культуре в хозяйствах по производству молока, нарушении технологии машинного доения, кормления и содержания, отсутствии моциона. Все это облегчает проникновение возбудителей в молочную железу, снижается общая резистентность организма животных и молочной железы в частности [68, 71, 168]. Основной причиной мастита коров служит проникновение в вымя и размножение в нем бактерий. Возбудители мастита коров по доминирующему механизму заражения делят на контагиозные (*S. uberis*, *S. agalactiae*) и попадающие в вымя преимущественно из внешней среды (*S. Uberis*, *A. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*) [30]. Из секрета пораженных долей вымени выделено более 130 видов различных микроорганизмов [29, 35, 71]. При исследовании условно-патогенной микрофлоры у коров, больных маститом, как клиническим так и субклиническим, установлено, преобладание смешанных форм над монокультурами, в секрете молочной железы выделяли монокультуры (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Micrococcus*). Из представителей ассоциированного течения встречались следующие ассоциации: *Staphylococcus aureus* + *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* + *E. coli* + *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* + *E. coli* + *Enterococcus faecalis* + *Candida*, *E. coli* + *Enterococcus faecalis* [24, 50, 121, 122, 124, 132, 140 164].

По результатам проведенных испытаний установлено, что наиболее часто встречаемой условно–патогенной микрофлорой, выделенной из молочной железы коров являются *Staphylococcus* (*St. Aureus*, *St. epidermidis*) и *Streptococcus* (*Str. disgalactiae*, *Str.agalactiae*) в среднем 38,2% и 51,5% случаев соответственно, при субклиническом мастите коров – 73,3% случаев стафилококки и в 26,7% – стрептококки.

2.2.4 Токсикологическая оценка раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида

2.2.4.1 Острая токсичность. Важным моментом, предшествующим клиническому использованию любого лекарственного средства, является оценка его биологической безопасности и определение наличия нежелательных или не предвиденных эффектов от применения, которые устанавливаются на этапе доклинических испытаний.

Результаты оценки острой токсичности изучаемого раствора при внутрижелудочном введении, показали, что в течение первых 10...15 минут после манипуляции, животные как подопытной, так и контрольной групп были незначительно угнетены, затем проявляли рефлекс умывания, а двигательная активность и аппетит у них полностью возвращались по истечению первого часа. Влияние разовой дозы при внутрибрюшинном введении испытуемого раствора показало следующее: в начале эксперимента средняя масса мышей подопытной группы составляла $21,5 \pm 0,4$ г, мышей контрольной группы – $20,5 \pm 0,6$ г. Масса у животных подопытной группы в течение опыта достигла на 14-й день введения раствора $22,2 \pm 0,7$ г, а масса мышей в контрольной группе была $20,9 \pm 0,5$ г. (рисунок 11).

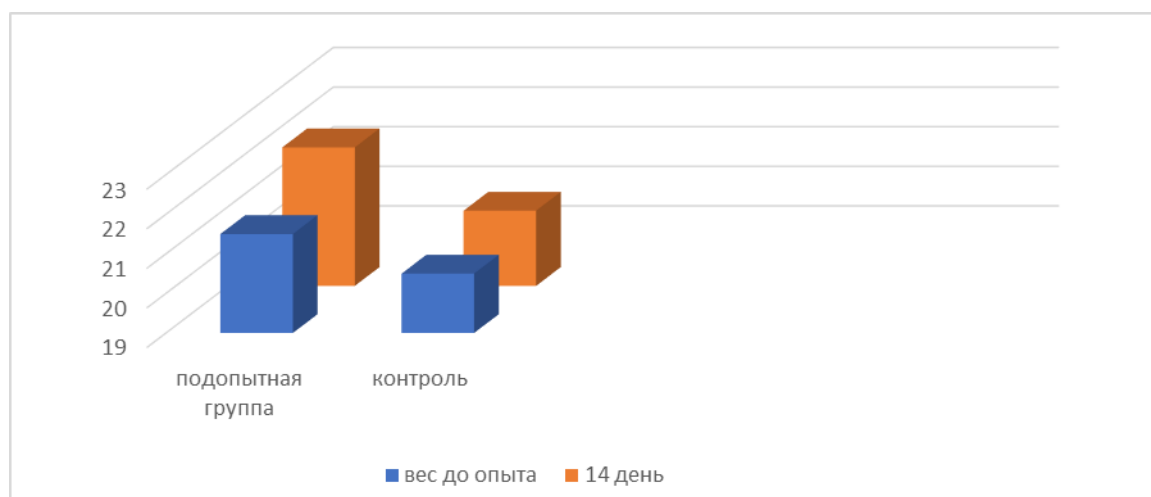


Рисунок 11 – Изменение массы тела в подопытной и контрольной группе мышей.

При однократном внутрибрюшинном введении восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида установили, что у мышей подопытной группы в первый час отсутствовал аппетит, наблюдали снижение двигательной активности, животные сидели, сгорбившись, глаза были полузакрыты. У единичных мышей наблюдали кратковременную отдышку. У животных контрольной группы отмечалась схожая картина. При наблюдении за мышами в течение 14 дней, после однократного введения исследуемого раствора, летального исхода не наблюдали. Результаты исследования крови от животных подопытных и контрольных групп показали, что изучаемые величины не имели достоверных отличий. Вместе с тем, наиболее значимую разницу у подопытных в сравнении с животными контроля отмечали в сторону увеличения по количеству лейкоцитов (на 20,0%), тромбоцитов (на 20,0%), и снижения эритроцитов (на 10,2%). Таким образом, однократное внутрижелудочное и внутрибрюшинное применение максимально разрешенного объема для введения (1,0 мл) восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида, не вызывало летального исхода, что в пересчете составило 20 000 мг/кг массы одной особи.

При длительном назначении исследуемого средства, после каждой инъекции у подопытных животных наблюдали непродолжительное угнетение, и отсутствие аппетита в первые 30...60 минут, затем двигательная активность полностью восстанавливалась и животные начинали поедать корм. Динамика изменений массы тела у мышей в подопытной и контрольной группах не имела достоверного отличия, однако у двух мышей, из каждой опытной группы, через 7 дней после начала эксперимента наблюдали снижение массы тела более чем на 5,0% от исходной. У мышей, подвергнутых эвтаназии через первые сутки и 14 дней после последней инъекции, каких-либо макроскопических изменений со стороны внутренних органов установлено не было, они занимали свою топографическую нишу, слизистые были розовыми и блестящими. Таким образом, при длительном

применении раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида не оказывает негативного влияния на организм.

Сходные данные по исследованию раствора наносеребра в комбинации натрием хлорида и с трипсином получил Норкин А.Г. [59]. Морфология крови через сутки после последней инъекции испытуемого раствора и через две недели после последней инъекции не имела достоверного отличия.

2.2.4.2 Хроническая токсичность. При оценке хронической токсичности дополнительно часть мышей подвергли эвтаназии через сутки после последней инъекции. Во время декапитации получали кровь, которую собирали в пробирки с антикоагулянтом и проводили морфологические исследования. Сравнивая гематологические показатели, выяснили, что у мышей в подопытной группе через сутки после последней инъекции испытуемого раствора наблюдался более выраженный анизоцитоз эритроцитов – на 1,9% ($P < 0,001$). Морфология крови через две недели после последней инъекции не имела достоверного отличия.

Таким образом, переносимая доза восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида составляет более 20000 мг/кг массы тела, что в соответствии с ГОСТом 12.1.007–76 (более 5000 мг/кг) позволяет отнести его к 4 классу опасности. Применение раствора в течение двух недель вызывает незначительные обратимые морфологические изменения в крови (анизоцитоз эритроцитов), без каких-либо макроскопических изменений внутренних органов.

При исследовании водного раствора с содержанием наноразмерных (10–15 нм) частиц серебра в концентрации 2000 ррт/л с добавлением натрия хлорида и трипсина на лабораторных животных Норкин А.Г.[59] получил сходные данные, что однократное внутрижелудочное и внутрибрюшинное применение максимально разрешенного объема для введения (1,0 мл) раствора наносеребра с добавлением натрия хлорида и трипсина, не вызывало летального исхода, что в пересчете составило 40000 мг/кг массы одной особи.

2.2.4.3 Изучение безвредности (переносимости) восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида на коровах. В результате проведенных клинических исследований установлено, что восстановленный раствор с наночастицами серебра (1,0 %) в терапевтической дозе 1,0 мл и трехкратно превышающей терапевтическую дозу 3,0 мл не оказывает воздействия на клиническое состояние животного. На протяжении всего эксперимента у опытных животных не выявлено изменений общего клинического статуса по сравнению с коровами контрольной группы, показатели температуры, пульса и дыхания находились в пределах физиологической нормы [66].

Через 7 дней после интрацестерального введения раствора с наночастицами серебра (1,0 %) в дозе 3,0 мл в крови коров 3 группы по сравнению с контролем отмечали увеличение количества эритроцитов на 4,5% и гемоглобина – на 5,4% ($P < 0,01$). Во второй группе изменения были менее выражены (рисунок 12).



Рисунок 12 – Некоторые морфологические показатели крови коров опытных групп (2 и 3).

Раствор с наночастицами серебра (1,0 %) оказывал стимулирующее действие на лейкопоз. Так, через 7 дней после введения препарата у животных второй и третьей группы отмечали рост лейкоцитов на 8,5% ($P < 0,05$) и 8,2% соответственно.

Аналогичная динамика прослеживается и через 14 дней после введения препарата: увеличение количества лейкоцитов на 10,1% ($P<0,05$) и на 7,1% соответственно, лимфоцитов – на 5,5% ($P<0,05$) и 4,5% ($P<0,05$) соответственно [66].

Введение раствора с наночастицами серебра (1,0 %) способствовало повышению концентрации общего белка у коров опытных групп через 7 дней в среднем на 1,6% ($P<0,05$), а через 14 дней – на 2,3% ($P<0,005$). При этом отмечали снижение уровня α -глобулинов на 5,3% и 4,5% соответственно.

Стоит отметить, что концентрация мочевины и креатинина у животных второй группы через 7 дней после введения препарата была выше контроля на 23,7%, 30,8% ($P<0,02$). Через 14 дней показатели соответствовали нормативным значениям, следовательно, указанные диапазоны изменений изучаемых показателей укладывались в референсные значения для данного вида животных. Не было отмечено изменения содержания в крови холестерина, глюкозы, общего кальция и неорганического фосфора [66] (рисунок 13).

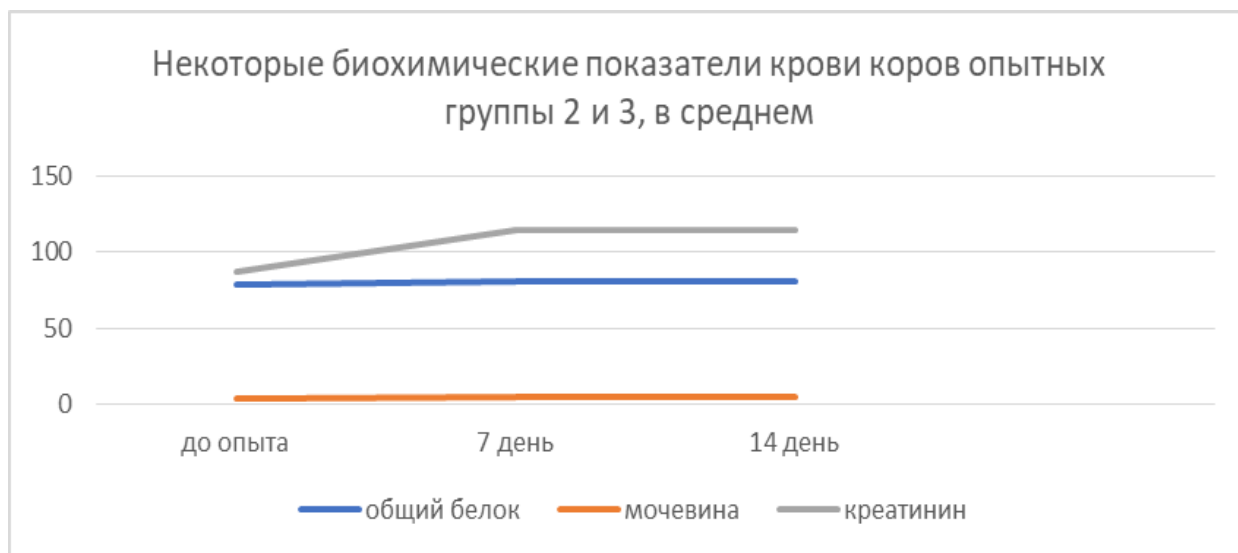


Рисунок 13 – Некоторые биохимические показатели крови коров опытных групп (2 и 3).

Таким образом, при изучении переносимости (безвредности) раствора с наночастицами серебра не выявлено токсического действия препарата на организм животных. Изменения морфологических и биохимических показателей крови коров, которым внутрицистернально вводили раствор с наночастицами серебра

(1,0 %) в однократной и трехкратной условно–терапевтической дозе, не выходили за пределы референсных значений и связаны с наличием в препарате наночастиц серебра, оказывающих стимулирующее влияние на гемопоэз, обмен веществ и иммунитет.

На основании выше изложенного можно сделать заключение, что изучение безвредности(переносимости) восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида не оказывает токсического влияния на организм животных [66].

2.2.4.4 Воздействие раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) на ткани молочной железы. Фальков В.А. говорит: «Изучив безвредность восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида, в следующем опыте изучили действие восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида на ткани здоровой молочной железы. Проведены исследования действия раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) на ткани здоровой молочной железы при применении раствора в соотношении 1:4. Полученный в ходе опыта цифровой материал обобщен в таблице 13.

Таблица 13 – Соматические клетки в молоке здоровых коров ($M \pm m$)

Состояние долей вымени	Количество долей	Содержание соматических клеток (тыс./мл)					
		до введения раствора	После интрацестерального введения раствора спустя, ч				
			24	48	72	96	240
Здоровая (опытная гр) (n=10)	10	280,0 $\pm$ 0,066*	300,0 $\pm$ 0,084	228,0 $\pm$ 0,077	192,0 $\pm$ 0,075	156,0 $\pm$ 0,035	122,0 $\pm$ 0,044*
Здоровая (контроль) (n=10)	10	250,0 $\pm$ 0,072*	260,0 $\pm$ 0,055	232,0 $\pm$ 0,077	244,0 $\pm$ 0,063	266,0 $\pm$ 0,038	214,0 $\pm$ 0,047*

Примечание * - статистическая значимость различий (при $p < 0,05$) до введения раствора; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Подсчет количества соматических клеток в 1,0 мл секрета до введения раствора показал, что в секрете здоровых долей вымени среднее содержание клеток не превышало 280,0 тыс./мл [65, 73].

Интрацистернальное применение испытуемого раствора ни в одном случае не вызывало местной воспалительной реакции и изменения органолептических свойств секрета. На протяжении опыта количество соматических клеток в секрете здоровых опытных и контрольных долей вымени оставалось в пределах нормы ($p > 0,05$), хотя абсолютное их содержание снизилось по отношению к исходному уровню. Таким образом, раствор восстановленного наносеребра (1,0 %), не оказывает раздражающего действия на молочную железу и может быть рекомендован для интрацистернального введения [65, 73].

2.2.5 Влияние раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида и/или дистиллированной воды на ткани молочной железы

Фальков В.А. говорит: «Для определения действия на ткани молочной железы растворов восстановленного наносеребра (1,0 %) проведены исследования на 18 здоровых лактирующих коровах. По принципу аналогов было сформировано 3 группы по 6 голов (одинакового возраста, продуктивности и периода лактации). Животным опытных групп интрацистернально в дозе 5,0 мл в течение 5 дней вводили раствор восстановленного наносеребра (1,0 %), разведенного в 4 раза теплым стерильным изотоническим раствором натрия хлорида (группа I) или дистиллированной водой (группа II) с соблюдением правил асептики, животным контрольной группы аналогично вводили стерильный 0,9 % раствор хлорида натрия» [73].

Известно, что у противовоспалительного препарата раздражающее действие не должно продолжаться более 72 часов после интрацистернального введения [51]. Результаты по изучению влияния растворов восстановленного наносеребра (1,0 %) на ткани молочной железы, разведенных на стерильном

изотоническом растворе натрия хлорида и/или на дистиллированной воде, представлены в таблице 14. В результате проведенного исследования было установлено, что интрацистернальное введение животным опытной группы I раствора восстановленного наносеребра (1,0 %), разведенного теплым стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, не вызвало существенного повышения количества соматических клеток в течение всего опыта. В первые сутки после применения препарата количество соматических клеток возросло на 19,0 %, а к концу эксперимента было ниже на 7,0 % по сравнению с исходными данными. Полученные результаты в опытной группе II не позволили перейти к дальнейшему испытанию раствора наносеребра, т. к. было зарегистрировано сильное раздражение тканей молочной железы, количество соматических клеток после введения препарата через 24 ч было увеличено в 2,3 раза, а через 72 ч – в 4,1 раза. Эксперимент был остановлен [73]. Результаты исследований представлены в таблице 14.

Таблица № 14 – Соматические клетки в молоке здоровых коров после интрацистернального введения растворов восстановленного наносеребра (1,0 %), тыс./мл ($M \pm m$)

Группа животных	До введения	После введения через, ч			
		24	48	72	120
Опытная группа I(n=6)	420,0 $\pm$ 0,057	500,0 $\pm$ 0,099	470,0 $\pm$ 0,069	420,0 $\pm$ 0,077	390,0 $\pm$ 0,054
Опытная группа II(n=6)	380,0 $\pm$ 0,086	860,0 $\pm$ 0,065*	1232,0 $\pm$ 0,074*	1550,0 $\pm$ 0,099*	—
Контрольная группа(n=6)	410,0 $\pm$ 0,088	450,0 $\pm$ 0,084	450,0 $\pm$ 0,078	430,0 $\pm$ 0,076	420,0 $\pm$ 0,052

Примечание: * $p < 0,002$ —0,001 — относительно исходного значения

Данные, полученные от животных контрольной группы показали, что интрацистернальное введение 0,9 % раствора хлорида натрия не вызвало существенного изменения содержания соматических клеток в секрете молочной железы на протяжении эксперимента [73].

Таким образом, раствор восстановленного наносеребра (1,0 %), разведенного теплым стерильным изотоническим раствором натрия хлорида в 4 раза, при интрацистернальном введении в дозе 5,0 мл в течение 5 дней не оказывает раздражающего действия на ткани молочной железы здоровых лактирующих коров [73].

Сходные данные по изучению раздражающего действия на ткани молочной железы приводит Норкин А. Г. (2022) [27, 59], который использовал раствор наносеребра, полученный помещением в дистиллированную воду двух электродов (один из которых выполнен из серебра) и пропусканием между электродами переменного электрического тока в присутствии катализатора, роль которого выполнял аммиачный раствор (NH_3) и перекисный раствор (H_2O_2) [59]. Исследуемый нами препарат отличается тем, что раствор восстановленного наносеребра представляет собой коллоидную форму восстановленного серебра – это мельчайшие частицы металлического серебра нано размеров, которые на своей поверхности несут активные ионы, полученные из нитрата серебра комбинированным физико–химическим способом. Способ получения включает растворение нитрата серебра, удаление нитрат–ионов и восстановление ионов серебра 1,0 % раствором глюкозы в ультразвуковом поле.

Таким образом, интрацистернальное введение раствора восстановленного наносеребра (1,0 %), разведенного теплым стерильным изотоническим раствором натрия хлорида животным опытной группы I не вызвало существенного повышения количества соматических клеток в течение всего опыта. А у животных во опытной группе II эксперимент был остановлен, т.к. зарегистрировано сильное раздражение тканей молочной железы, увеличение количество соматических клеток [73].

2.2.6 Изменения гематологического статуса коров под влиянием раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида

Для того, чтобы определить, как влияют препараты, содержащие частицы наносеребра, необходимо изучить состав крови, т.к. она является внутренней средой для всех органов и тканей, наиболее полно отражает разнообразные процессы, происходящие в организме. Уровень обменных процессов, протекающих в организме и физиологическое состояние коров влияют на морфологический состав крови, её физико–химические свойства, а также на продуктивность животного.

Установлено, что в обследуемой контрольной группе клинически здоровых коров (n=6) анализируемые гематологические показатели были в пределах референсных диапазонов. В первый забор крови среднее количество эритроцитов составило $6,36 \pm 0,209 \cdot 10^{12}/л$ (среднее $\pm$ ошибка средней), лейкоцитов – $9,45 \pm 0,464 \cdot 10^9/л$, тромбоцитов $377 \pm 47,16 \cdot 10^9/л$, гематокрит $27,88 \pm 0,877\%$, концентрация гемоглобина в среднем – $9,08 \pm 0,236 г\%$ (таблица 15).

Таблица 15 – Гематологические показатели здоровых коров (n=6)

Стат.показатели Гем.показатели	Эозинофилы, EOS, %	Нейтрофилы, GRA, %	Лимфоциты, LIM, %	Лейкоциты, WBC, *10 ⁹ /л	Эритроциты, RBC, *10 ¹² /л	Гемоглобин, HGB, г/%	Гематокрит, HCT, %	средний объем эритроцита, MCV, фл	содержание Hg в эритроците MCHC	Тромбоциты, PLT, *10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч
18.01.2024											
среднее	3,0	35,33	61,33	9,45	6,36	9,08	27,88	44,95	32,60	377,83	0,62
медиана	3	34	62,5	9,16	6,44	8,95	27,38	45,1	32,5	384	0,6
СКО	0,632	5,046	5,354	1,136	0,512	0,578	2,148	1,540	0,434	115,533	0,075
ошибка	0,258	2,060	2,186	0,464	0,209	0,236	0,877	0,629	0,177	47,166	0,031
КВ	21,08	14,28	8,73	12,03	8,05	6,36	7,71	3,43	1,30	30,58	12,21
мин	2	30	54	7,96	5,48	8,4	25,54	42,4	32,1	203	0,5
макс	4	42	67	10,81	6,84	10	31,3	46,8	33,1	518	0,7
п	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
25.01.2024											
среднее	3,83	35,67	60,50	9,84	6,11	8,52	27,12	45,48	31,40	388,75	0,63
медиана	3,5	34	61,5	9,995	6,235	8,45	26,95	45,425	31	387,25	0,6
СКО	1,472	6,314	5,992	1,058	0,270	0,337	1,376	1,439	1,183	70,556	0,052
ошибка	0,601	2,578	2,446	0,432	0,110	0,138	0,562	0,588	0,483	28,804	0,021
КВ	38,399	17,703	9,904	10,755	4,425	3,959	5,074	3,165	3,768	18,150	8,154
мин	2	27	54	8,51	5,68	8,2	24,96	43,1	30,3	277	0,6
макс	6	44	70	10,95	6,35	9	28,8	47,5	33,4	464	0,7
п	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
норма	3,0-8,0	15,0-65,0	45,0-75,0	4,0-12,0	5,0-10,0	8,0-15,0	24,0-46,0	40,0-60,0	30,0-36,0	100-800	0,6-0,8

При повторном анализе крови здоровых коров большинство анализируемых гематологических показателей, за исключением процентного содержания эозинофилов, количества лейкоцитов и тромбоцитов в среднем изменилось менее чем на 6,5% по сравнению с результатами исходного (первого) анализа (рисунок 14, таблица 15).

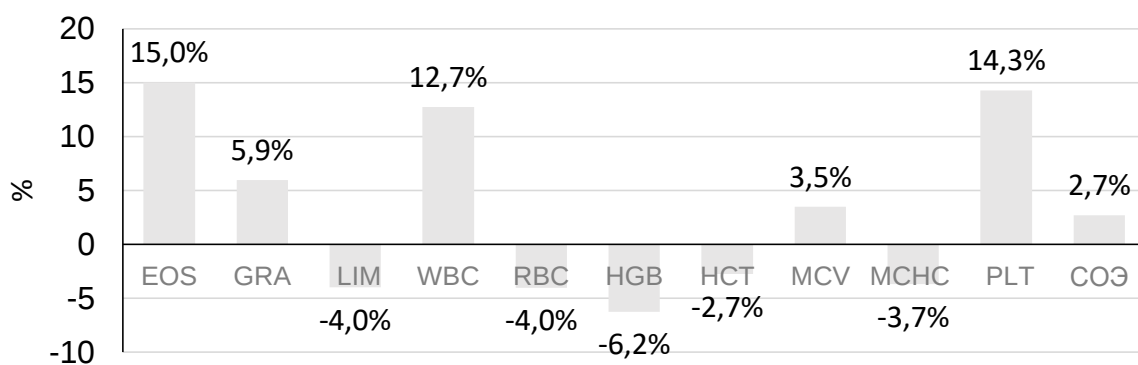


Рисунок 14 – Относительное изменение гематологических показателей здоровых коров (в % от первого забора крови)

Обозначения: EOS – эозинофилы, GRA – нейтрофилы, LIM – лимфоциты, WBC – лейкоциты, RBC – эритроциты, HGB – гемоглобин, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцита, MCHC – содержание Hb в эритроците, PLT – тромбоциты, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа достоверных различий между относительным содержанием эозинофилов ($p=0,23$, $F_{\text{факт.}}=1,62 < F_{\text{крит.}}=4,96$ для $p=0,05$), количеством лейкоцитов ($p=0,73$, $F_{\text{факт.}}=0,12 < F_{\text{крит.}}=4,96$ для $p=0,05$) и тромбоцитов ($p=0,84$, $F_{\text{факт.}}=0,03 < F_{\text{крит.}}=4,96$ для $p=0,05$) первой (18.01.2024) и второй (26.01.2024) проб крови контрольной группы животных не установлено.

Таким образом, по результатам анализа гематологических показателей в двух последовательных пробах крови здоровых коров можно сделать заключение об однородности контрольной выборки.

Среди больных коров ($n=12$) исходно (до введения препарата) были выделены 2 опытные группы животных, имеющие достоверное различие дисперсий ($p=0,0004$, $F_{\text{факт.}}=26,18 < F_{\text{крит.}}=21,04$ для $p=0,001$) и средних значений (критерий Манна-Уитни $U_{\text{факт.}}=0 < U_{\text{крит.}}=2$ для $p=0,01$) по количеству лейкоцитов: $8,98 \pm 0,544 \cdot 10^9/\text{л}$ у коров 1 группы и $14,04 \pm 0,888 \cdot 10^9/\text{л}$ у коров 2 группы и по степени тяжести патологического процесса, протекающего в молочной железе (таблица 16).

Таблица 16 – Гематологические показатели больных коров до введения препарата (n=6+6)

Стат.показатели Гем.показатели	Эозинофилы, EOS, %	Нейтрофилы, GRA, %	Лимфоциты, LIM, %	Лейкоциты, WBC, *10 ⁹ /л	Эритроциты, RBC, *10 ¹² /л	Гемоглобин, HGB, г%	Гематокрит, HCT, %	средний объем эритроцита, MCV, фл	содержание Hg в эритроците MCHC	Тромбоциты, PLT, *10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч
ОГ1(n=6)											
среднее	2,88	31,50	65,63	9,44	6,12	9,33	28,62	46,85	32,59	416,00	0,59
медиана	3	30,5	68	9,26	6,21	9,3	28,41	45,75	32,4	391	0,6
СКО	1,126	7,131	7,070	0,666	0,378	0,729	2,101	3,786	1,328	94,467	0,099
ошибка	0,398	2,521	2,500	0,236	0,134	0,258	0,743	1,338	0,470	33,399	0,035
КВ	39,17	22,64	10,77	7,06	6,18	7,81	7,34	8,08	4,08	22,71	16,87
мин	1	23	54	8,48	5,68	8	25,64	43,9	31,2	297	0,5
макс	4	43	73	10,61	6,6	10,2	31,64	55,7	35,2	543	0,8
п	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
ОГ2(n=6)											
среднее	3,00	31,00	66,75	14,04	6,16	8,68	26,72	43,70	32,43	380,50	0,70
медиана	3,0	31,5	66	14,74	6,01	8,5	26,69	44,4	32,5	356	0,7
СКО	0,82	18,815	19,738	1,777	0,596	0,350	0,735	4,976	0,957	191,968	0,082
ошибка	0,408	9,407	9,869	0,888	0,298	0,175	0,368	2,488	0,478	95,984	0,041
КВ	27,22	60,69	29,57	12,65	9,66	4,04	2,75	11,39	2,95	50,45	11,66
мин	2	10	46	11,42	5,62	8,5	25,96	37	31,2	191	0,6
макс	4	51	89	15,26	7,01	9,2	27,53	49	33,5	619	0,8
п	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
норма	3,0-8,0	15,0-65,0	45,0-75,0	4,0-12,0	5,0-10,0	8,0-15,0	24,0-46,0	40,0-60,0	30,0-36,0	100-800	0,6-0,8

Помимо лейкоцитоза, у больных коров 2–ой опытной группы зарегистрирован более низкий средний уровень гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов относительно соответствующих показателей коров 1–ой опытной группы, однако эти различия не были достоверными (таблица 16).

После введения препарата у коров 1–ой опытной группы установлено достоверное увеличение ($p=0,002$, $F_{\text{факт.}}=11,37 < F_{\text{крит.}}=8,86$ для $p=0,01$) на 21,7% относительного количества эозинофилов с $2,88 \pm 0,398\%$ до $3,50 \pm 0,378\%$ ($p < 0,01$, таблица 17, рисунок 13). Оценка динамики изменения количества эозинофилов в течение воспалительного процесса имеет прогностическое значение. Эозинопения

(снижение количества эозинофилов в крови менее 1,0%) часто наблюдается в начале воспаления. Эозинофилия (рост числа эозинофилов >5%) соответствует началу выздоровления и находится в рамках референсных значений [19,123].

После введения препарата у коров 1-ой опытной группы установлено достоверное снижение ($p=0,002$, $F_{\text{факт.}}=14,11 < F_{\text{крит.}}=8,66$ для $p=0,01$) на 17,9% среднего количества лейкоцитов с $9,44 \pm 0,236 \cdot 10^9/\text{л}$ до $7,76 \pm 0,382 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$, таблица 17, рисунок 13).

Таблица 17 – Гематологические показатели больных коров после введения препарата ($n=6+6$)

Стат.показатели Гем.показатели	Эозинофилы, EOS, %	Нейтрофилы, GRA, %	Лимфоциты, LIM, %	Лейкоциты, WBC, $\cdot 10^9/\text{л}$	Эритроциты, RBC, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	Гемоглобин, HGB, г/%	Гематокрит, HCT, %	средний объем эритроцита, MCV, фл	содержание Hg в эритроците MCHC	Тромбоциты, PLT, $\cdot 10^9/\text{л}$	СОЭ, мм/ч
ОГ1($n=6$)											
среднее	3,50	32,13	64,38	7,76	5,97	8,70	28,31	47,49	30,79	356,00	0,58
медиана	4	33	62,5	8,335	5,855	8,6	27,815	46,5	30,65	350,5	0,6
СКО	1,069	6,578	6,523	1,081	0,549	0,707	2,931	3,556	1,219	18,111	0,071
ошибка	0,378	2,326	2,306	0,382	0,194	0,250	1,036	1,257	0,431	6,403	0,025
КВ	30,544	20,476	10,133	13,935	9,191	8,128	10,354	7,489	3,961	5,087	12,298
мин	2	20	58	5,8	5,36	7,8	24,32	44,9	29,3	335	0,5
макс	5	39	76	8,67	6,97	9,8	33,39	55,8	32,5	394	0,7
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
ОГ2($n=6$)											
среднее	3,25	33,75	63,00	13,74	5,93	8,58	26,14	44,38	32,80	360,25	
медиана	3,5	36,5	60	13,55	5,79	8,2	25,93	44,65	32,5	302,5	0,55
СКО	1,71	14,71	16,23	3,09	0,55	1,03	2,10	5,18	1,76	146,65	0,13
ошибка	0,854	7,353	8,114	1,545	0,275	0,517	1,051	2,590	0,878	73,323	0,065
КВ	52,55	43,57	25,76	22,48	9,26	12,06	8,04	11,68	5,36	40,71	23,47
мин	1	14	47	10,34	5,43	7,8	23,86	37,8	31	259	0,4
макс	5	48	85	17,53	6,71	10,1	28,85	50,4	35,2	577	0,7
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
норма	3,0-8,0	15,0-65,0	45,0-75,0	4,0-12,0	5,0-10,0	8,0-15,0	24,0-46,0	40,0-60,0	30,0-36,0	100-800	0,6-0,8

После введения препарата у коров 1-ой опытной группы установлено достоверное снижение ($p=0,034$, $F_{\text{факт.}}=5,55 < F_{\text{крит.}}=4,60$ для $p=0,05$) на 14,4% среднего количества тромбоцитов с $416,00 \pm 33,39 \cdot 10^9/\text{л}$ до $356,00 \pm 6,403 \cdot 10^9/\text{л}$

($p < 0,05$, таблица 17, рисунок 15). Тромбоциты падают при перенесенных или существующих инфекционных заболеваниях.

У коров 2-ой опытной группы после введения препарата изменение гематологических показателей было не достоверно (таблица 17).

По результатам анализа крови можно сделать заключение о том, что однократное введение раствора с наночастицами серебра (1,0 %) не оказывало влияние на гематологические показатели крови коров второй группы, т.к. у них субклинический мастит переходил в клиническую форму, таким образом, не достаточно однократного введения препарата до полного выздоровления, необходимы дополнительные введения препарата.

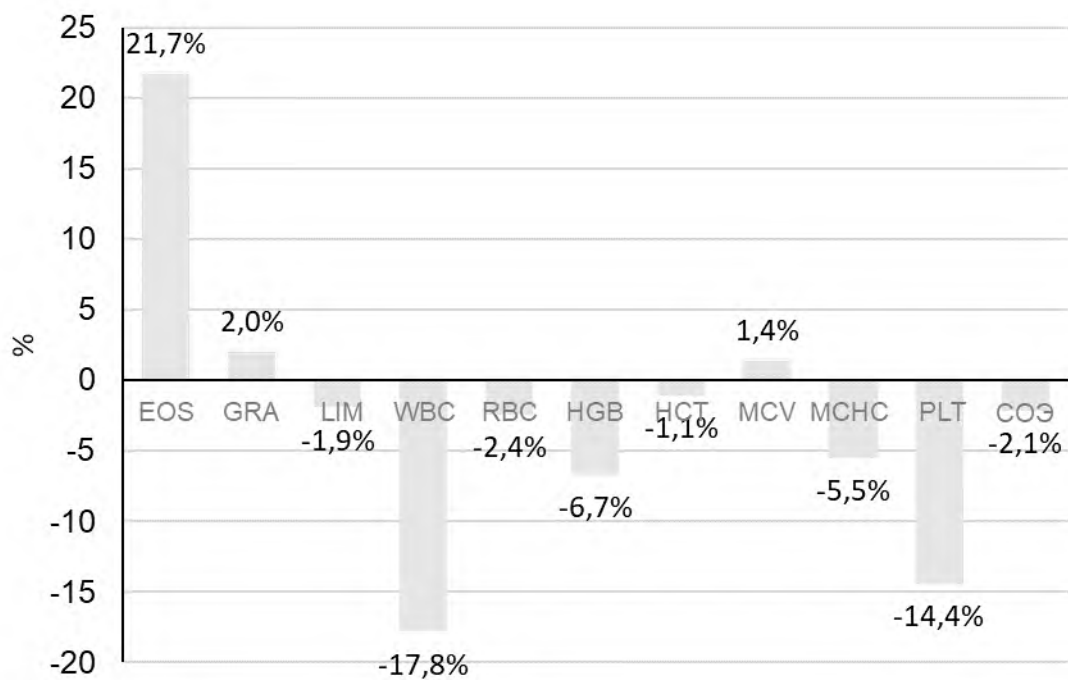


Рисунок 15 – Относительное изменение гематологических показателей больных коров первой опытной группы (в %, до введения препаратов).

Применяя однофакторный дисперсионный анализ, достоверных различий в пробах крови здоровых коров не установил, можно сделать заключение об однородности контрольной выборки.

Таким образом, однократное введение раствора наносеребра (1,0 %) в соотношении: 1:4 на теплом стерильном изотоническом растворе натрия хлорида с соблюдением правил асептики, в дозе 5,0 мл не достаточно для выздоровления животных.

2.2.7 Определение оптимальной дозы восстановленного раствора наносеребра (1,0 %)

При определении оптимальной дозы препарата были полученные результаты, которые обобщены в таблице 18. Из материалов которой следует, что лучший терапевтический эффект получен после интрацистернального введения раствора в соотношении 1,0:4,0 [73].

Таблица 18 – Доза препарата и его терапевтическая эффективность

Группы коров	Доза препарата (соотношение)	Подвергнуто лечению		Выздоровело			
				коров		долей	
		коров	долей	кол-во	%	кол-во	%
Первая (n=10)	0,5:4,5	10	10	5	50,0	5	50,0
Вторая (n=10)	1,0:4,0	10	10	7	70,0	7	70,0
Третья (n=10)	2,0:3,0	10	10	7	70,0	7	70,0

Уменьшение дозы вводимого раствора привело к снижению на 20,0% количества выздоровевших животных и количества излеченных долей. Увеличение дозы раствора до соотношения 2,0:3,0 не привело к увеличению числа излеченных животных и пораженных долей (таблица 19) [73].

Таблица 19 – Сроки лечения коров при применении раствора восстановленного наносеребра (1,0 %)

Группа коров		Дни лечения											
		1 день, выздоровело				3 день, выздоровело				5 день, выздоровело			
		коров		долей		коров		долей		коров		долей	
коров	долей	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
11	14	-	-	-	-	6	66,0	7	50,0	5	44,0	7	50,0

Выздоровление коров наступило при ежедневном трех и пятикратном внутрицистернальном применении раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) [73].

На основании вышеизложенного можно заключить что в проведенных опытах лечения коров против субклинической формы мастита мы пришли к мнению, что наиболее оптимальной дозой восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида при ежедневном трех и пятикратном внутрицистернальном введении в соотношении 1:4 приводит к эффективному лечению субклинической формы мастита при этом наблюдается 100,0% выздоровление коров [73].

2.2.8 Влияние раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида на физико–химические свойства и качество молока

Фальков В.А. утверждает: «Следующим этапом испытаний стало изучение влияния раствора с частицами наносеребра (1,0 %), разведенного теплым стерильным изотоническим раствором натрия хлорида (опытная группа I), на физико–химические свойства и качество молока у здоровых коров» [63, 73]. Полученные результаты представлены в таблице 20.

Установлено, что показатель кислотности молока, полученного от коров обеих групп, находился в пределах нормативных значений в течение всего опыта, что соответствовала высшему или первому сорту.

Таблица 20 – Показатели секрета молочной железы коров до и после применения раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) ($M \pm m$)

Показатели	До введения		Через 5 дней введения		Через 7 дней после последнего введения	
	Опытная группа I(n=6)	Контр. группа(n=6)	Опытная группа I(n=6)	Контр. группа(n=6)	Опытная группа I(n=6)	Контр.группа (n=6)
Кислотность, °Т	16,17±0,167	16,33±0,211	16,67±0,211	16,50±0,224	16,83±0,167*	16,67± 0,333
Мас. доля жира, %	3,73±0,067	3,85±0,076	3,50±0,097*	3,15±0,076*	4,85±0,076**	5,00±0,106**
Массовая доля белка, %	3,23±0,060	3,39±0,070	3,00±0,064*	3,13±0,059*	3,22±0,057	3,07± 0,066**
СОМО, %	9,53±0,131	9,83±0,196	9,02±0,185*	9,28±0,135*	8,82±0,170*	8,44±0,201**
Плотность, кг/м ³	1030,67±0,667	1031,83±0,401	1029,17±0,477	1028,17±0,477**	1029,33±0,882	1027,83±0,872**
Содержание СК, тыс./см ³	343,0±0,042	393,0±0,021	250,0±0,022*	425,0±0,048	245,0±0,028*	498,0±0,019**
КМАФАнМ, × 10 ⁵ КОЕ/см ³	0,82±0,044	0,80±0,028	0,75±0,035	0,89±0,018*	0,73±0,045	1,02± 0,038**

Примечание: * $p < 0,05$ —0,01 ** $p < 0,005$ —0,001 — относительно исходного значения

В молоке животных контрольной и опытной группы I на 5 день исследований, выявлено снижение массовой доли жира на 18,2 и 6,2 % соответственно, а через 7 дней после последнего введения препаратов фиксировали повышение на 30,0 и 29,9 % соответственно. Массовая доля белка у коров опытной группы I на 5 день была ниже на 7,1 %, а в конце опыта достигла исходных значений. В контрольной группе отмечали уменьшение показателя в течение всего эксперимента на 7,7 и 9,4 % соответственно. Стоит отметить, что количество белка и жира в молоке коров должно находиться в

определенном соотношении. У животных обеих групп этот показатель выше 1,5 (1,51 – в опытной группе I и 1,63 – в контроле), что является неблагоприятным признаком нарушения обмена веществ вследствие несбалансированного кормления и свидетельствует о риске развития воспаления в молочной железе. В течение опыта в молоке коров отмечали уменьшение массовой доли сухих обезжиренных веществ. В контрольной и опытной группе I на 5 день исследований выявлено снижение СОМО на 5,6 и 5,4 % соответственно, а через 7 дней после последнего введения препаратов – повышение на 7,5 и 14,2 % соответственно. По плотности определяют натуральность молока и его питательность. На протяжении эксперимента у коров контрольной группы наблюдали снижение данного показателя, в то время как молоко, полученное от коров опытной группы I, отвечало стандартам. Установлено достоверное снижение количества соматических клеток у коров опытной группы I на 27,1–28,6 %. В то же время в секрете вымени контрольных животных через 5 дней введения и 7 дней после прохождения курса отмечали увеличение СК на 8,1 и 27,6 % соответственно. При изучении влияния раствора с наночастицами серебра (1,0 %) на микробиологические показатели молока отмечена аналогичная тенденция. Так, в молоке у животных опытной группы I произошло снижение количества КМАФАнМ на 8,5 и 11,0 % соответственно, при этом в секрете вымени у контрольных животных регистрировали увеличение показателя на 11,3 и 27,5 %. Показатели соматических клеток и КМАФАнМ являются основными критериями оценки безопасности молочного сырья. Наличие в секрете вымени коров контрольной группы высокого содержания СК и количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов указывает на повышение риска развития мастита [63, 73].

Таким образом, интрацистернальное введение здоровым лактирующим коровам раствора восстановленного наносеребра (1,0 %), разведенного теплым

стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, не оказало негативного влияния на организм животных и молочную железу, а количество соматических клеток в секрете вымени соответствовало контрольным значениям. По результатам проведенного исследования можно сделать заключение о том, что применение препарата в дозе 5,0 мл один раз в сутки в течение 5 дней способствовало повышению безопасности получаемого от животных молока, а его качество отвечало действующему ГОСТу» [63, 73].

2.2.9 Сравнительная терапевтическая эффективность

При терапии субклинических маститов коров важно, чтобы применяемые препараты помимо высокой противомикробной активности обладали ещё низкой биодоступностью активных компонентов. Для сравнения выбрали препарат Аргумистин® с содержанием серебра коллоидного 0,005%, который обладает противомикробным действием, а у него низкая биодоступность активных компонентов, что позволяет использовать его без выбраковки молока [9].

При изучении сравнительной терапевтической эффективности получили данные, которые обобщены в таблице 21.

Таблица 21 – Эффективность лечения коров раствором восстановленного наносеребра (1,0 %)

Препарат (группа животных)	Крат- ность введе- ния	Доза препар ата (мл)	Подвергнуто лечению		Выздоровело			
			коров	долей	коров		долей	
					кол-во	%	кол-во	%
Раствор восстановленного наносеребра 1,0% (опытная) (n=10)	3-5 дней, 1 раз в сутки	5,0	10	14	7	70,0	12	85,7
АРГУМИСТИН® 0,005% (контрольная) (n=10)	3 дня, 2 раза в сутки	10,0	10	16	6	60,0	11	68,75

Интрацистернальное применение раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) позволило излечить на 10,0% больше коров и на 17,0% больше пораженных субклиническим маститом долей вымени по сравнению с базовым препаратом, объем вводимого препарата в 2 раза меньше, по сравнению с базовым и при одинаковом курсе лечения позволило существенно снизить трудовые затраты [73].

Известно, что основной причиной развития мастита в молочной железе является микрофлора. Микроорганизмы чаще всего существуют не как планктонные формы, а в виде биопленок. Биопленки – структурированное сообщество бактериальных клеток, заключенных в самопродуцируемый матрикс, который помогает микроорганизмам прикрепляться к эпителиальным клеткам молочной железы и усваивать питательные вещества. Биопленки способствуют выживанию патогенам, а также защищают их от воздействия противомикробных веществ. Это основная причина, по которой маститы, вызванные грамположительными бактериями трудно лечить с помощью антибиотиков [1, 3].

Как результат, появились альтернативные методы лечения, которые нацелены на использование коллоидного серебра, которое оказывает системный противовоспалительный эффект, индуцируя каскад биохимических процессов, направленных на снижение воспаления даже тех участков, где прямой контакт тканей с наночастицами исключен [1, 3].

По мнению Муха Ю.П. с соавторами [3] при терапии субклинических маститов эффективность препарата Аргумистин® с содержанием серебра коллоидного 0,005% составила 100,0%, при продолжительности лечения $3,69 \pm 0,14$ суток. При лечении катарального мастита терапевтическая эффективность препарат Аргумистин® с содержанием серебра коллоидного 0,005% и 0,0075% составила 80,0% при сокращении сроков лечения в среднем на 12,4% в сравнении контрольным препаратом. Кроме, того низкая биодоступности активных

компонентов препарата «Аргумистин®» позволяет использовать его без выбраковки молока.

2.2.10 Терапевтическая эффективность раствора восстановленного наносеребра (1,0 %) и бальзама с наночастицами серебра «Серебряная помощь»

Фальков В.А. говорит: «Предварительно готовим рабочий раствор восстановленного наносеребра (1,0 мл), разведенного 1:4 на теплом стерильном изотоническом растворе натрия хлорида (4,0 мл) с соблюдением правил асептики. Для приготовления раствора берем компоненты при следующем соотношении 1:4:

- 1,0 мл 1,0% – ного раствора восстановленного наносеребра;
- 4,0 мл раствор натрия хлорида.

Изучили совместное влияние раствора и бальзама на показатели естественной резистентности молочной железы и микробной обсемененности кожи у больных маститом лактирующих коров.

У всех животных пробы секрета отбирали из пораженных долей с соблюдением правил асептики и антисептики до нанесения бальзама (вторая группа, первой не наносили) и на десятый день после втирания. Определение бактерицидной активности кожи осуществляли путем посевов–отпечатков с поверхности кожи и затем рассчитывали индекс бактерицидности по формуле, провели бактериологические посевы с кожи вымени коров» [73].

После применения внутрицистернально раствора восстановленного серебра (1,0 %), в секрете молочной железы на десятый день у всех коров первой группы количество соматических клеток уменьшилось в 20,8 раз, при этом индекс бактерицидности увеличился на 1,17, а бактериальная обсемененность кожи понизилась в 1,04 раза. У коров, леченных комплексным

способом – раствор восстановленного серебра (1,0 %) + бальзам с наночастицами серебра «Серебряная помощь», количество соматических клеток снизилось почти в 36,3 раза, при этом индекс бактерицидности увеличился в 1,7 раза, а бактериальная обсемененность кожи понизилась в 2,82 раза и сократился срок выздоровления на 2 дня (таблица 22) [73].

Таблица 22 – Показатели бактерицидности и обсемененности кожи вымени больных субклиническим маститом коров до и после лечения (n=20) ($M \pm m$)

Показатели	Больные субклиническим маститом до лечения		Больные субклиническим маститом после лечения	
			(раствор восстановленного серебра (1,0 %))	(раствор восстановленного серебра (1,0 %) + бальзам с наночастицами серебра «Серебряная помощь»)
	Пораженные доли (1) (n=10)	Пораженные доли (2) (n=10)	Пораженные доли (1) (n=10)	Пораженные доли (2) (n=10)
Количество соматич. клеток в секрете, тыс/мл	7273,0 $\pm$ 143,2	7266 $\pm$ 119,4	350,0 $\pm$ 141,2	200,1 $\pm$ 111,9
Индекс бактерицидности кожи, %	54,4 $\pm$ 4,3	54,2 $\pm$ 5,2	63,5 $\pm$ 5,5	90,2 $\pm$ 2,7
Обсемененность кожи, тыс, КОЕ	918,0 $\pm$ 140,0	930 $\pm$ 141,0	880,5 $\pm$ 150,7	330,0 $\pm$ 140,8

Примечание: $p < 0,05$ —0,01 ** $p < 0,005$ —0,001 — относительно исходного значения

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что изменение бактерицидности кожи молочной железы является, в первую очередь, ответной реакцией организма на воздействие лекарственных веществ, при достоверном снижении количества соматических клеток и бактериальной обсемененности [73].

Таким образом, заявленный способ терапии коров, больных субклиническим маститом, обеспечивает сокращение сроков лечения, не оказывает раздражающего действия на ткани молочной железы, позволяет получить экологически чистую продукцию, улучшить санитарное качество

молока, снижает медикаментозную нагрузку на молочную железу при интрацистернальном и трансдермальном применении лекарственных средств, содержащих наночастицы серебра» [73].

Анализ литературных данных и собственных исследований позволяет сделать вывод, что в возникновении воспаления в молочной железе коров главную роль играет изменение взаимодействия двух факторов – неспецифической резистентности молочной железы и патогенной микрофлоры окружающей среды. В частности, снижение бактерицидной активности кожи или увеличение патогенности микроорганизмов способствуют увеличению обсемененности молочной железы и проникновению в неё возбудителей мастита, главным образом, через сосковый канал. Поэтому показатели бактерицидности и обсемененности кожи, отражающие состояние локальной естественной резистентности, могут служить тестом для выявления патологического состояния организма и молочной железы, а разработка профилактических мероприятий, должна базироваться на применении средств повышающих общую и локальную (молочной железы) резистентность и снижающих микробную обсемененность вымени и подавляющих патогенное действие микроорганизмов [35, 73].

Родзевич С.М. и др. [81] приводит данные о выраженной зависимости показателей аутомикрофлоры от состояния общей реактивности и о повышении микробной обсеменности участка кожи, расположенного над пораженным органом (локальное снижение иммунологической резистентности), нарастающей с тяжестью заболевания.

Гинзбург А.А. [11,12,13] указывает на взаимосвязь между бактерицидными свойствами кожи и титром лизоцима М. В исследованиях Клемпарской Н.Н. [33,34] установлена тесная корреляция между уровнем микрофлоры и количеством лизоцима в слюне.

Таким образом, возрастание бактериальной обсемененности кожи является следствием снижения бактерицидности кожи, по всей вероятности, связанным с угнетением общего защитного статуса организма.

Многие исследователи отмечают существование тесной взаимосвязи бактерицидности кожи с другими иммунологическими показателями организма (активностью фагоцитов, уровнем антител), установлено влияние уровня лизоцима сыворотки крови на бактерицидные свойства кожи, угнетение факторов естественной резистентности (комплемента, пропердина, лизоцима и др.) при некоторых дерматозах коррелирует с уменьшением способности кожи к самостерилизации, в соответствии с чем, число бактерий на коже увеличивается.

Это представляется вполне естественным, так как все факторы неспецифической защиты тесно связаны между собой и образуют единое целое с организмом, поддерживая его равновесие с окружающей средой, при этом изменения одного влияют на уровень другого. Каждый из этих факторов выполняет строго определенную функцию в системе защитных средств организма и, следовательно, является отражением одной из сторон естественного неспецифического иммунитета [35].

В результате проведенных комплексных экспериментально-клинических исследований изучен раствор наносеребра (1,0 %) для лечения лактирующих коров, больных субклиническим маститом. Доказано, что относится к 4 классу опасности, не вызывает летального исхода и не оказывает негативного влияния на организм животных, при однократном и многократном введении, проявляет бактериостатическое действие. Многократное применение раствора с наночастицами серебра (1,0 %) здоровым лактирующим коровам не выявило отрицательного действия препарата на общее состояние животных, не оказывало раздражающего действия на молочную железу.

Результаты проведенных скрининговых исследований по распространенности мастита у высокопродуктивных коров в условиях хозяйств

Липецкой области показали широкое распространение данной патологии в течение всего года и различные физиологические периоды, в послеродовом периоде и максимальном периоде лактации, при этом происходит изменение физико-химических и биохимических свойств молока коров.

Результаты регрессионного анализа определили высоко детерминированные линейные зависимости среднесуточных удоев, содержания жиров, белков и лактозы в молоке коров разных возрастов в течение выделенных периодов лактации (с 21 по 300 дни лактации). Полученные результаты регрессионного анализа могут быть использованы при оценке продуктивности коров, качества молока и диагностики патологических процессов в молочной железе.

В процессе выполнения диссертационной работы впервые изучена терапевтическая эффективность совместного применения раствора с наночастицами серебра (1,0 %) в сочетании с бальзамом «Серебряная помощь» при лечении коров, больных субклиническим маститом.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В условиях хозяйств Липецкой области мастит у коров имеет распространение от 1,5% до 15,7% случаев (в среднем 5,3%), при этом в 33,0% случаев встречается раздражение вымени, в 20,5% – субклинический и в 10,1% – клинический мастит. Субклиническим маститом коровы болеют в течение всего года и различные физиологические периоды: в сухостое, послеродовом и максимально в периоде лактации, с выраженной сезонностью заболеваемости – в январе, феврале, марте месяце.

2. Полученные уравнения регрессии содержания СК в молоке коров в зависимости, от возраста и периода лактации, могут быть использованы как интегративные прогностические критерии в оценке функционального состояния животных. Результаты сравнительного анализа среднесуточного удоя животных с исключением начального периода раздоя (4÷20 дни доения) позволили установить детерминированные линейные зависимости молочной продуктивности коров от их возраста и периода лактации, что можно использовать в дальнейшем для планирования производительных характеристик стада. Полученные уравнения регрессий позволяют количественно оценивать и прогнозировать биохимические особенности молока коров в зависимости от их возраста и периода лактации.

3. Из пораженных долей вымени в 38,2% случаях выделяются представители родов *Staphylococcus* (*St. Aureus*, *St. epidermidis*) и 51,5% – *Streptococcus Str. disgalactiae*, *Str.agalactiae*.

4. Доклиническими исследованиями установлено, что восстановленный раствор наносеребра (1,0 %) мало токсичен для лабораторных животных и лактирующих коров, как в острых, так и в хронических опытах и по степени воздействия на организм относится к веществам малоопасным (4 класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76. Многократное применение восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) в дозе 5,0 мл не оказывает

негативного влияния на организм животных, не проявляет нефротоксических и гепатотоксических свойств.

5. Интрацистернальное применение восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) не раздражает ткани здоровой молочной железы, о чем свидетельствовало отсутствие достоверных изменений в содержании и морфологии соматических клеток, при одновременном снижении бактериальной обсемененности секрета.

6. При статистической обработке гематологических показателей, после однократного введения раствора с наночастицами серебра (1,0 %) больным коровам, установлено достоверное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в венозной крови животных

7. Применение восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) с добавлением натрия хлорида при ежедневном трех и пятикратном внутрицистернальном введении в соотношение 1:4 приводит к 100,0% выздоровлению коров.

8. Применение здоровым коровам раствора восстановленного наносеребра (1,0 %), разведенного теплым стерильным изотоническим раствором натрия хлорида в 4 раза, способствовало улучшению микробиологических показателей молока, а по физико-химическим свойствам оно соответствовало ГОСТу Р 52054–2003 «Молоко натуральное коровье – сырье. Технические условия»

9. Интрацистернальное введение восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) обеспечивает снижение кратности введения, количество применяемого раствора и терапевтическую эффективность 70,0%, что выше препарата сравнения Аргумистина.

10. Применение восстановленного раствора наносеребра (1,0 %) и нанесение бальзама с наночастицами серебра «Серебряная помощь», обеспечило уменьшение количества соматических клеток почти в 36,3 раза, при этом индекс бактерицидности увеличился в 1,7 раза, а бактериальная

обсемененность кожи понизилась в 2,82 раза, сократился срок выздоровления на 2 дня по сравнению с внутрицистернальным применением раствора восстановленного серебра (1,0 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Результаты проведенных исследований позволяют ветеринарным специалистам хозяйств при организации мероприятий по борьбе с субклиническим маститом лактирующих коров рекомендовать:

— для лечения коров, больных субклиническим маститом в период лактации, использовать комплексный способ, включающий внутрицистернальное введение раствора восстановленного серебра (1,0 %) ежедневно в больную четверть молочной железы в дозе 5,0 мл рабочего раствора 3–5 дней подряд и наружно в виде растираний, ежедневно бальзам с наночастицами серебра «Серебряная помощь» 3–5 дней подряд;

— молоко из леченных долей, подвергавшихся лечению раствором восстановленного серебра (1,0 %) не браковать, а использовать после термической обработки для выпойки молодняку сельскохозяйственных животных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании полученных в диссертационном исследовании результатов перспективным направлением может стать разработка комплексного препарата для профилактики и терапии мастита у животных с наночастицами серебра, а также вопросы продолжения изучения его пенетрирующих, фармакологических и токсических свойств (аллергенных, эмбриотоксических, онкогенных и других).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев А. Ю. Качественная характеристика молока коров после применения гигиенических средств / А.Ю. Алиев, С.В. Федотов, Н.С. Белозерцева // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2023. – № 3(47). – С. 300–306
2. Антибиотикорезистентность микроорганизмов, изолированных из молока / О. В. Гадзевич, А. П. Палий, О. В. Кинаш [и др.] // Мир медицины и биологии. – 2019. – Т. 15. – № 3(69). – С. 245–250.
3. Антимикробная активность стабильных наночастиц серебра заданного размера / Ю.П. Муха, А.М. Еременко, Н.П. Смирнова [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. – 2013. – Т. 49. – № 2. – С. 215–223.
4. Бала С.С. Биологические свойства микрофлоры, выделенной из молока коров с клинической и субклинической формами мастита / С.С. Бала // Известия ОГАУ. – 2010. – №28–1. – С. 287–289.
5. Белкин Б. Л. Мастит коров: Этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: монография / Б. Л. Белкин, В. Ю. Комаров, В. Б. Андреев; под редакцией Б. Л. Белкина. – Орел : ОрелГАУ, 2015. – 112 с.
6. Борисов Н. Маститое животноводство: как лечить воспаление вымени у коров // Эффективное животноводство. – 2021. – №1 – С.167.
7. Борхолоева А.В. Выявление субклинического мастита у коров в период лактации / А.В. Борхолоева, А.А. Дорощенко, Л.А // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2017. – №1. – С. 30–33.
8. Букина Ю. А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра / Ю. А. Букина, Е. А. Сергеева // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – Т. 15, № 14. – С. 170–172.
9. Влияние субклинической формы мастита на качественный состав молока / А.Ю. Алиев, С.В. Федотов, Н.С. Белозерцева [и др.] // Ветеринария и кормление. – 2021. – № 6. – С. 4–7.

10. Генетически обусловленная устойчивость коров к маститам / Ф.Ф. Зинатова, Л.В. Шамсиева, Г.Р. Юсупова // Ветеринарный врач. – 2016. – №5. – С.39–42.
11. Гинзбург А.А. Лабораторная диагностика мастита / А.А. Гинзбург // Ветеринария. – 1999. – № 9. – С.74–75.
12. Гинзбург А.А. О методах иммунобиологической диагностики маститов /А.А. Гинзбург //Тр. ВНИИ ветеринарной санитарии. – 1976. – Вып. 56. – С.20–24.
13. Гинзбург А.А. Разработка иммунологических и бактериологических методов диагностики мастита у коров: Дис. ... канд. вет. наук /А.А. Гинзбург; М., 1978. – 156 с.
14. ГОСТ 12.1.007-76 "Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности" (утв. постановлением Госстандарта СССР от 10 марта 1976 г. N 579).
15. ГОСТ Р 52054–2003 «Молоко натуральное коровье – сырье. Технические условия»
16. ГОСТ Р ИСО 3534–1–2019. Статистические методы. Словарь и словные обозначения. Часть 1. Общие статистические термины и термины, используемые в теории вероятностей. – Москва, Стандартинформ. – 2020. – 66 с.
17. Данилов М.С. Некоторые вопросы этиологии маститов у коров в хозяйствах Восточного Казахстана / М.С. Данилов // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2013. – № 1(26). – С. 79–82.
18. Данилов М.С. Фитотерапия маститов у коров / М.С. Данилов // Вестник ОмГАУ. – 2011. – №1(1). – С. 67–70.
19. Диагностика заболеваемости маститом у коров черно-пестрой породы разной линейной принадлежности / О.В. Тимохин, Е.Н. Скребнева, Н.В. Рогожина [и др.] // Вестник ОрёлГАУ. – 2012. – №1. – С.103–105.
20. Диагностика и нетрадиционные методы лечения субклинического мастита коров / Б.Л. Белкин, Л.А. Черепахина, Т.В. Попковка, Е.Н. Скребнева // Вестник ОрёлГАУ. – 2006. – №1(1). – С. 31–36.

21. Долганов В.А. Диагностика мастита у коров в постлактационный период / В.А. Долганов, О.С. Епанчинцева, С.О. Семеруненко [и др.] // Россия молодая: передовые технологии – в промышленность. – 2015. – № 3. – С. 214–217.
22. Долганов, В.А. Этиология мастита у коров / В.А. Долганов, О.С. Епанчинцева, Л.В. Карабанова // Россия молодая: передовые технологии – в промышленность. – 2013. – № 3. – С. 027–029
23. Жильцов, И. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований: практическое руководство / И.В. Жильцов, В.М. Семенов, С.К. Зенькова. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2014. – 153 с.
24. Жуков В.М. Особенности клинико–морфологической диагностики маститов у коров / В.М. Жуков, В.Ю. Казанцева // Вестник АГАУ. –2016. – №2. – С. 114–117.
25. Жуманов К.Т. Этиологическая структура маститов у коров / К.Т. Жуманов, А.Е. Жолдасбекова, А.Ж. Жылкайдар [и др.] // Вестник современных исследований. – 2018. – № 12.1(27). – С. 344–347.
26. Заболеваемость коров маститом и качества молока / А.С. Баркова, Е.И. Шурмановка, А.К. Липчинская, А.Г. Баранова // Аграрный вестник Урала. – 2010. – №11–2. – С. 10–11.
27. Заболеваемость коров маститом и свойства нового средства для его терапии / А.Г. Норкин, И.Г. Конопельцев, С.В. Николаев, М.В. Глухова // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2021. – №1. – С.131–137.
28. Иванюк В.П. Этиологические аспекты и разработка лечебных приемов при остром катаральном мастите у коров / В.П. Иванюк, Г.Н. Бобкова // Известия ОГАУ. – 2020. – №1(81). – С. 136–139.
29. Ивашура А.И. Усовершенствование диагностических и лечебных препаратов для борьбы с маститами коров / А.И. Ивашура, А.В. Наследников // Научные труды. – Ставрополь, 1998. – С. 69–71.

30. Идентификация микроорганизмов и определение чувствительности их к антибиотикам с применением автоматизированной системы для биохимического анализа: Методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 39 с.
31. Использование комплексного лечения коров с острым маститом / Э.Н. Грига, О.Э. Грига, А.С. Бакан [и др.] // Сельскохозяйственный журнал. – 2009. – №1–1. – С. 45–48.
32. Камышанов А.С. Влияние субклинического и клинически выраженного мастита, перенесенного в период беременности, на проявление родовых и послеродовых патологий у высокопродуктивных коров /А.С. Камышанов // Universum: химия и биология. – 2021. – №2. – С. 21–25.
33. Клемпарская Н.Н. Аутофлора как индикатор радиационного поражения организма / Н.Н. Клемпарская, Н.Г. Шальнова. – М.: Медгиз, 1966. – 216 с.
34. Клемпарская Н.Н. О применении некоторых иммунологических и микробиологических методов для изучения состояния реактивности организма при лучевых поражениях /Н.Н. Клемпарская // Мед. радиология. – 1959. – №3. – С.71–76.
35. Климов, Н.Т. Экспериментальная и клиническая фармакология лекарственных препаратов на основе диоксидина и доксициклина и их эффективность при мастите у коров: специальность 06.02.00 "Ветеринария и Зоотехния": диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Климов Николай Тимофеевич. – Воронеж, 2009. – 286 с.
36. Коба И.С. Распространение и этиология мастита у коров в Краснодарском крае / И.С. Коба, Е.Н. Новикова // Научное обеспечение агропромышленного комплекса : сборник статей по материалам 72-й научно–практической конференции преподавателей по итогам НИР за 2016 г., Краснодар, 29 марта 2017 года. – Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, 2017. – С. 179–180.

37. Колчина А.Ф. Современные методы в диагностике патологии молочной железы высокопродуктивных коров / А.Ф. Колчина, А.С. Баркова, М.И. Барашкин // АВУ. – 2012. – №12. – С. 12–14.
38. Комаров В.Ю. Заболеваемость коров патологиями молочной железы и конечностей / В.Ю. Комаров // Научный журнал молодых ученых. – 2021. – №3(24). – С. 2–5.
39. Комаров В.Ю. Новые способы и средства диагностики, терапии и профилактики мастита у коров / В.Ю. Комаров // Вестник ОрёлГАУ. – 2015. – №5. – С. 82–86.
40. Комаров В.Ю. Эффективность применения препаратов для лечения коров, больных маститом в разные периоды лактации / В.Ю. Комаров, Б.Л. Белкин // Научный журнал молодых ученых. – 2018. – №3(12). – С. 14–16.
41. Конопельцев И.Г. Экологические безопасные подходы в борьбе с маститом коров / И.Г. Конопельцев, В.Н. Шутляев // Российский ветеринарный журнал. – 2007. – №1. – С. 33.
42. Кузьмина Э.В. Этиология маститов в хозяйстве СПК "Емуртлинский" на отделениях Емуртла и Слободчики / Э.В. Кузьмина, Н.А. Зырянова, М.В. Осколкова // Вестник Государственного аграрного университета Северного Зауралья. – 2013. – № 3(22). – С. 49–52.
43. Кулешова Е.А. Влияние Материнской наследственности на устойчивость коров к маститу / Е.А. Кулешова, М.В. Бондаренко // Сборник научных трудов СКНИИЖ. – 2018. – №2. – С. 27–32.
44. Курманов А.К. Использование физико-химических свойств молока при раннем диагностировании мастита у коров / Курманов А.К., Исинтаев Т.И., Исаков Е.Б. // Техника и технология в животноводстве. – 2014. №4. – С. 101–104.
45. Куртяк Б.М. Бактериологический мониторинг скрытых форм маститов – важная составляющая программы профилактики маститов / Б.М. Куртяк, Г.В. Собко, О.П. Бойко // Научный вестник Львовского национального университета

- ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого. – 2015. – №2(62). – С. 281–287.
46. Лучко И.Т. Распространение и этиология мастита у коров / И.Т. Лучко // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2011. – Т. 47. – № 2–2. – С. 80–82.
47. МакЛеннан М.В. Псевдомонозный мастит у дойных коров / М.В. МакЛеннан, В.Р. Келли, Д.О'Бойл // Российский ветеринарный журнал. – 2006. – №4. – С. 29–31.
48. Максимович Н.В. Взаимосвязь мастита коров с состоянием вымени / Н.В. Максимович, Н.А. Кузнецов // Актуальные вопросы интенсивного развития животноводства. – 2015. – №15(2). – С. 233–239.
49. Масс А.А. Эффективность диагностики, профилактики и терапии коров, больных маститом / А.А. Масс, Г.В. Гончаренко, А.И. Васецкая // Научный вестник Львовского национального университета ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого. – 2016. – №1–1(65). – С. 101–104.
50. Мастит коров: монография / Б.Л. Белкин, В.Ю. Комаров, В.Б. Андреев. – Москва: Русайнс, 2018. – 107 с.
51. Мастит у коров: методические указания / В.А.Париков [и др.] // Комплексная экологически безопасная система ветеринарной защиты здоровья животных. – Москва : ФГНУ Росинформагротех, 2000. – 300 с.
52. Методические указания по бактериологическому исследованию молока и секрета вымени коров (утв. Минсельхозом СССР 30.12.1983 N 115-69) – 22 с.
53. Методические указания по исследованию кожно–резорбтивного действия в эксперименте //Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1984. – №9. – С.16–17.

54. Мирончик С.В. Современные тенденции в лечении коров, больных маститом / С.В. Мирончик, Н.В. Бабаянц // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2021. – №24–2. – С. 277–285.
55. Муха Ю.П., Еременко А.М., Смирнова Н.П. и др. Антимикробная активность стабильных наночастиц серебра заданного размера / Прикладная биохимия и микробиология, 2013. Т.49. №2. – С. 215–223.
56. Нидерквель В.А. Маститы коров в хозяйствах Омской области с различной производственной интенсивностью / В.А. Нидерквель, В.И. Плешакова // Аграрный вестник Урала, – 2011. – №12–2. – С. 37–38.
57. Никитина М.В. Изучение этиологических факторов мастита крупного рогатого скота / М.В. Никитина, О.А. Столбова, Л.Н. Скосырских // Известия ОГАУ. – 2019. – №5. – С. 197–200.
58. Никитина М.В. Лечебно–профилактические мероприятия при мастите крупного рогатого скота / М.В. Никитина, О.А. Столбова, Л.Н. Скосырских // Молочнохозяйственный вестник. – 2019. – №3. – С. 31–39.
59. Норкин, А.Г. Клинико–экспериментальные исследования по применению раствора наносеребра с натрием хлорида и трипсином при катаральном мастите у коров: специальность 06.02.06 "Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных": диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Норкин Андрей Геннадьевич, 2022. – 166 с.
60. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. –М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.
61. Осколкова М.В. Влияние физико–химических факторов на возникновение маститов у коров / М.В. Осколкова, Э.В. Кузьмина // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2015. – № 2(52). – С. 98–100.

62. Осколкова М.В. Этиология мастита и его взаимосвязь с гинекологическими заболеваниями крупного рогатого скота / М.В. Осколкова, Э.В. Кузьмина // Известия ОГАУ. – 2014. – №4. – С. 86–88.
63. Оценка раздражающего действия растворов наносеребра на молочную железу клинически здоровых лактирующих коров / О.Б. Павленко, В.И. Зимников, Л.В. Ческидова, В.А. Фальков // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2024. – № 3(28). – С. 25–34.
64. Павленко О.Б. Влияние препарата с наночастицами серебра на микрофлору молочной железы у коров / О.Б. Павленко, В.А. Фальков, Е.А. Пилюгина // Современные проблемы и достижения ветеринарной морфологии и патологии в сохранении здоровья животных : Материалы национальной научно–практической конференции, посвященной юбилею доктора ветеринарных наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Сулейманова Сулеймана Мухитдиновича, Воронеж, 01 января – 31 2024 года. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2024. – С. 179–182.
65. Павленко О.Б. Влияние препарата с наночастицами серебра на ткани молочной железы здоровых лактирующих коров / О.Б. Павленко, В.А. Фальков // Инновационные подходы в ветеринарии, генетике и селекции сельскохозяйственных животных: Материалы белорусско–российского круглого стола, Воронеж, 03 ноября 2023 года. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2023. – С. 20–22.
66. Павленко О.Б. Изучение безвредности раствора с наночастицами серебра / О.Б. Павленко, В.А. Фальков // Теория и практика инновационных технологий в АПК: Материалы национальной научно–практической конференции, Воронеж, 01 апреля – 31 2024 года. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2024. – С. 88–93.
67. Павленко О.Б. Применение препарата с наночастицами серебра для лечения субклинического мастита у коров / О.Б. Павленко, В.А. Фальков // Теория и

практика инновационных технологий в АПК: материалы национальной научно–практической конференции, Воронеж, 01 марта – 28 2023 года. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2023. – С. 50–56.

68. Павленко О.Б. Применение пробиотика "Ветом-3" для лечения коров при субклиническом мастите: дис. ...канд.вет.наук: 16.00.07 / Павленко Ольга Борисовна. – п.Персиановский, 2004. – 163 с.

69. Павленко О.Б. Распространение мастита и микробиологический контроль секрета молочной железы у коров / О.Б. Павленко, С.М. Сулейманов, В.А. Фальков // Перспективы развития современной ветеринарной науки : Сборник научных трудов по итогам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию Прикаспийского зонального научно–исследовательского ветеринарного института – филиал ФГБНУ "ФАНЦ РД", Махачкала, 22–23 сентября 2022 года. – Прикаспийский зональный НИВИ – филиал ФГБНУ «ФАНЦ РД»: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство АЛЕФ", 2022. – С. 409–414.

70. Павленко О.Б. Распространение мастита у коров в Липецкой области / О.Б. Павленко, В.А. Фальков // Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции: Материалы V международной научно–практической конференции, Воронеж, 16 декабря 2021 года. Том Часть 2. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2021. – С. 258–262.

71. Павленко, О. Б. Морфология молочной железы у коров / О.Б. Павленко, С.М. Сулейманов; Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2019. – 179 с.

72. Паневник В.В. Этиологические факторы маститов коров украинской чернопестрой молочной породы / В.В. Паневник, Т.М. Супрович // Научный вестник

Львовского национального университета ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого. – 2016. №3–1(70). – С. 191–195.

73. Патент № 2826779 С1 Российская Федерация, МПК А61К 33/38, А61Р 31/00, А61D 99/00. Способ лечения субклинического мастита у лактирующих коров : № 2024104389 : заявл. 21.02.2024 : опубл. 17.09.2024 / О.Б. Павленко, Г.Н. Данилова, И.С. Горелов, В.А. Фальков ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I.

74. Прогнозирование репродуктивных качеств и предрасположенности к маститам коров голштинской и симментальской пород / В.С. Авдеев, С.В. Федотов, Н.С. Белозерцева [и др.] // Известия ТСХА. – 2020. – №3. – С. 107–120.

75. Профилактика мастита высокопродуктивных коров в условиях ОАО "Агрообъединение "Кубань" / В.В. Новиков, А.И. Околелова, Б.В. Гаврилов [и др.] // Известия ОГАУ. – 2019. – №3. – С. 224–227.

76. Распространение и причины возникновения острого мастита у коров / Ю. А. Карпенко, С.Е. Боженков, Э.Н. Грига, О.Э. Грига // Сельскохозяйственный журнал. – 2013. – №6(1). – С. 1–7.

77. Распространение и этиология маститов у дойных коров / В.А. Долганов, О.С. Епанчицева, А.В. Лютикова, Н.В. Завгородняя // ОмГТУ. – 2012. – №5. – С. 107–110.

78. Результаты диагностических исследований субклинического мастита у коров / О.С. Епанчицева, С.О. Семеруненко, В.А. Долганов [и др.] // ОмГТУ. – 2012. – №5. – С. 114–115.

79. Ремизова Е.В. Распространение и этиология маститов и эндометритов у коров / Е.В. Ремизова // Эффективное животноводство. – 2021. – №8. – С. 96–98.

80. Решетка М.Б. Распространение мастита у коров и разработка средства профилактики мастита в период сухостоя / М.Б. Решетка // Научный журнал КубГАУ. – 2013. – №88(04). – С. 1–15.

81. Родзевич С.М. Значение теста аутофлоры в оценке эффективности санитарно–климатического лечения хронических неспецифических заболеваний органов дыхания /С.М. Родзевич, Е.С. Розова, О.В. Трегубова и др. // Микрофлора кожи человека клинико–диагностическое значение: Материалы научно–практич. конф. 25 февраля 1988. – М., С.26.
82. Руденко П.А. Микробный пейзаж при маститах у коров / П.А. Руденко, А.А. Руденко, Ю.А. Ватников // Вестник Ульяновской ГСХА. – 2020. – №2(50). – С. 172–179.
83. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Издание 2–е, переработанное и дополненное. – Москва : Издательство "Медицина", 2005. – 832 с.
84. Семина Л.К. Чувствительность микрофлоры, выделенной из секрета вымени больных маститом коров, к препаратам пролонгированного действия / Л.К. Семина, Т.Г. Ворошилова, Е.В. Ремизова / Российский ветеринарный журнал // – 2015. – №2. – С. 22–23.
85. Силивирова Т.Ю. Современная схема клинической диагностики маститов у коров / Т.Ю. Силивирова, С.В. Федотов // Вестник АГАУ. – 2004. – №2. – С. 73 – 76.
86. Сиренко С.В. Лечение коров больных маститом / С.В. Сиренко, С.Л. Сафронов // Аграрный вестник Урала. – 2006. – №1. – С. 55–56.
87. Сорокин М.В. Терапия маститов / М.В. Сорокин // Российский ветеринарный журнал. – 2006. – №4. – С. 26– 27.
88. Сравнительный анализ физико – химических и биохимических свойств молока коров в зависимости от возраста и периода лактации / О.Б. Павленко, В.Ю. Сулин, В.И. Зимников [и др.] // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2024. – № 1(26). – С. 146–163.
89. Сулейманов С.М. Морфология молочной железы и клеточный состав молока у здоровых коров в период лактации / С.М. Сулейманов, О.Б. Павленко, Л.П.

- Миронова, П.А. Паршин // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2017. – №3 (35) – С. 23–28.
90. Талипов Р.А. Лечение острого мастита у коров с применением бактериофагов / Р.А. Талипов, О.Т.И. Лоренгель, К.В. Потий // Вестник ОмГАУ. – 2018. – №3. – С. 62–68.
91. Татарникова Н.А. Применение биоинфузина в комплексной профилактике мастита у коров / Н.А. Татарникова, И.Н. Жданова // Известия ОГАУ. – 2014. – №4. – С. 88–90.
92. Тёпел А. Химия и физика молока / А. Тёпел. – Пер. с нем. под ред. С. А. Фильчаковой. – СПб.: Профессия, 2012. – с. 832.
93. Терапевтическая эффективность комплексного применения препарата ципрометронид в сочетании с физиотерапией для лечения коров с острым маститом / Э.Н. Грига, Ю.А. Карпенко, О.Э. Грига, С.Е. Боженков С.Е. // Сельскохозяйственный журнал. – 2014. – №7. – С. 168–173.
94. Терентьева Н.Ю. Распространение мастита у коров в хозяйствах Ульяновской области / Н.Ю. Терентьева, В.А. Ермолаев // Вестник Ульяновской ГСХА. – 2015. – №2 (30). – С. 141–147.
95. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции», принятый Решением Совета Евразийской Экономической комиссии № 67 от 9 октября 2013 г.
96. Цыпленкова, А.О. Этиология и частота проявления мастита у коров в хозяйстве / А.О. Цыпленкова, В.В. Иванова // Студенческая наука – взгляд в будущее : Материалы XVI Всероссийской студенческой научной конференции, Красноярск, 24–26 марта 2021 года. – Красноярск: Красноярский государственный аграрный университет, 2021. – С. 204–206.
97. Челнокова М.И. Диагностика и терапия мастита коров / М.И. Челнокова, Н.А. Щербакова // Известия Великолукской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – №1. – С. 20–24.

98. Черепахина Л.А. Комплексный подход к профилактике мастита у коров / Л.А. Черепахина // Вестник ОрелГАУ. – 2009. – №2. – С. 44–45.
99. Черепахина Л.А. Профилактика инфекционного мастита коров / Л.А. Черепахина // Вестник ОрёлГАУ. – 2008. – №2. – С. 31–32.
100. Черненко В.В. Методы диагностики и лечения мастита у коров / В.В. Черненко, О.В. Хотмирова, Ю.Н. Черненко // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2020. – №4. – С. 40–43.
101. Черный Н.В. Факторы, влияющие на продуктивность и здоровье молочных коров и резистентность телят / Н.В. Черный, Ю.П. Балым, Н.Н. Хмель // Таврический научный обозреватель. – 2016. – №5. – С. 255–261.
102. Шехватов А.Г. Новое средство для профилактики маститов у коров / А.Г. Шехватов, Н.В. Харыбин, Ю.И. Лосев // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – 2012. – № 4(28). – С. 139–142.
103. Шкиль Н.Н. Влияние наночастиц серебра препарата Арговит на антибиотикорезистентность бактерий при лечении мастита коров / Н.Н. Шкиль, Е.В. Нефедова, В.А. Бурмистров // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2018. – № 142. – С. 57–67.
104. Abebe R., Hatiya H., Abera M., Megersa B., Asmare K. Bovine mastitis: prevalence, risk factors and isolation of *Staphylococcus aureus* in dairy herds at Hawassa milk shed, South Ethiopia // BMC Veterinary Research. – 2016. – Vol. 12 – № 1. – P. 270.
105. Abrahmsén M., Persson Y., Kanyima B.M., Båge R. Prevalence of subclinical mastitis in dairy farms in urban and peri-urban areas of Kampala, Uganda // Tropical Animal Health and Production. – 2014. – Vol. 46 – № 1. – P. 99–105.
106. Algharib S.A., Dawood A., Xie S. Nanoparticles for treatment of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis // Drug Delivery. – 2020. – Vol. 27 – № 1. – P. 292–308.

107. Almeida R.A., Kerro-Dego O., Prado M.E. et al. Protective effect of anti-SUAM antibodies on *Streptococcus uberis* mastitis // *Veterinary Research*. – 2015. – Vol. 46. – № 1. – P. 1–6.
108. Asli A., Brouillette E., Ster C. et al. Antibiofilm and antibacterial effects of specific chitosan molecules on *Staphylococcus aureus* isolates associated with bovine mastitis // *PLOS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 5. – P. e0176988.
109. Azooz M., El-Wakeel S.A., Yousef H. Financial and economic analyses of the impact of cattle mastitis on the profitability of Egyptian dairy farms // *Veterinary World*. – 2020. – Vol. 13 – № 9. – P. 1750.
110. Baipaywad P., Mektrirat R., Manaspon C. Preparation and characterization of gallic acid-loaded PLGA hydrogel as teat sealant for preventing mastitis in dry cows // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2022. – Vol. 12 – № 11. – P. 030–037.
111. Banal B., Gupta D. Economic analysis of bovine mastitis in India and Punjab-A review // *Indian Journal of Dairy Science*. – 2009. – Vol. 62 – № 5. – P. 337–345.
112. Berry E., Hillerton J. The effect of an intramammary teat seal on new intramammary infections // *Journal of Dairy Science*. – 2002. – Vol. 85 – № 10. – P. 2512–2520.
113. Beyene B., Tolosa T. Epidemiology and financial impact of bovine mastitis in an animal production and research center and smallholder dairy farms in Horo Guduru Wollega Zone, Western Ethiopia // *Journal of Dairy and Veterinary Animal Research*. – 2017. – Vol. 5 – № 4. – P. 144–151.
114. Bierbaum G., Sahl H.-G. Lantibiotics: mode of action, biosynthesis and bioengineering // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2009. Vol. 10. P. 2–18.
115. Biggs A. Update on dry cow therapy 1. Antibiotic v non-antibiotic approaches // *In Practice*. – 2017. – Vol. 39 – P. 255–272.
116. Bogni C., Odierno L., Raspanti C. et al. War against mastitis: current concepts on controlling bovine mastitis pathogens // In: Méndez-Vilas A., editor. *Science against*

microbial pathogens: communicating current research and technological advances. Badajoz, Spain: Formatex Research Center, 2011 – 483–494 p.

117. Bradley A.J. Bovine mastitis: an evolving disease // *Veterinary Journal*. – 2002. – Vol. 164 – P. 116–128.

118. Burman P. Mastitis: expert calls for early detection // *Business Line*. – 2002. – Vol. 2 – P. 548–515.

119. Burvenich C., Van Merris V., Mehrzad J., Diez-Fraile A., Duchateau L. Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors // *Veterinary Research*. – 2003. – Vol. 34 – P. 521–564.

120. Cao L., Wu J., Xie F., Hu S., Mo Y. Efficacy of nisin in treatment of clinical mastitis in lactating dairy cows // *Journal of Dairy Science*. – 2007. – Vol. 90 – P. 3980–3985.

121. Carvalho C., Costa A.R., Silva F., Oliveira A. Bacteriophages and their derivatives for the treatment and control of food-producing animal infections // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2017. – Vol. 43 – P. 583–601.

122. Ceotto-Vigoder H., Marques S.L.S., Santos I.N.S. et al. Nisin and lysostaphin activity against preformed biofilm of *Staphylococcus aureus* involved in bovine mastitis // *Journal of Applied Microbiology*. – 2016. – Vol. 121 – P. 101–114.

123. Chandra G., Aggarwal A., Singh A.K., Kumar M., Upadhyay R.C. Effect of vitamin E and zinc supplementation on energy metabolites, lipid peroxidation, and milk production in peripartum sahiwal cows // *Asian-Australasian Journal of Animal Science*. – 2013. – Vol. 26 – P. 1569–1576.

124. Coffey A., Meaney W., Fitzgerald G., Ross R. Inhibition of bacteriophage K proliferation on *Staphylococcus aureus* in raw bovine milk // *Letters in Applied Microbiology*. – 2005. – Vol. 41 – № 3. – P. 274–279.

125. Das D., Panda S., Jena B., Sahoo A. Economic impact of subclinical and clinical mastitis in Odisha, India // *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. – 2018. – Vol. 7 – № 03. – P. 3651–3654.

126. De Freire Bastos M.D.C., Coelho M.L.V., da Silva Santos O.C. Resistance to bacteriocins produced by Gram-positive bacteria // *Microbiology*. – 2015. – Vol. 161 – P. 683–700.
127. Drackley J.K. Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? // *Journal of Dairy Science*. – 1999. – Vol. 82 – P. 2259–2273.
128. Du Preez J. Bovine mastitis therapy and why it fails: continuing education // *Journal of the South African Veterinary Association*. – 2000. – Vol. 71 – P. a714.
129. Dua K. Incidence, etiology and estimated economic losses due to mastitis in Punjab and in India: An update // *Indian Dairyman*. – 2001. – Vol. 53 – № 10. – P. 41–52.
130. Elhadidy M., Zahran E. Biofilm mediates *Enterococcus faecalis* adhesion, invasion and survival into bovine mammary epithelial cells // *Letters in Applied Microbiology*. – 2014. – Vol. 58 – P. 248–254.
131. Fadlelmula A., Al Dughaym A.M., Mohamed G.E., Al Deib M.K., Al Zubaidy A.J. Bovine mastitis: epidemiological, clinical and etiological study in a Saudi Arabian large dairy farm // *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. – 2009. – Vol. 12 – P. 199–206.
132. Fair R.J., Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century // *Perspectives in Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 6 – P. 25–64.
133. Felipe V., Breser M.L., Bohl L.P. et al. Chitosan disrupts biofilm formation and promotes biofilm eradication in *Staphylococcus* species isolated from bovine mastitis // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2019. – Vol. 126 – P. 60–67.
134. Galdhar C., Roy S. Recent trends in therapeutic management of mastitis // *Journal of Remount Veterinary Corps*. – 2003. – Vol. 42 – № 1. – P. 5–11.
135. Getaneh A.M., Mekonnen S.A., Hogeveen H. Stochastic bio-economic modeling of mastitis in Ethiopian dairy farms // *Preventive Veterinary Medicine*. – 2017. – Vol. 138 – P. 94–103.
136. Gilbert F.B., Cunha P., Jensen K. et al. Differential response of bovine mammary epithelial cells to *Staphylococcus aureus* or *Escherichia coli* agonists of the innate immune system // *Veterinary Research*. – 2013. – Vol. 44 – P. 40–66.

137. Glasgow University. Potential Biomarkers of Mastitis in Dairy Cattle Milk Identified // University of Glasgow. – 2016. – P. 1–4.
138. Golder H., Hodge A., Lean I. Effects of antibiotic dry-cow therapy and internal teat sealant on milk somatic cell counts and clinical and subclinical mastitis in early lactation // Journal of Dairy Science. – 2016. – Vol. 99 – № 9. – P. 7370–7380.
139. Gomes F., Henriques M. Control of bovine mastitis: old and recent therapeutic approaches // Current Microbiology. – 2016. – Vol. 72 – № 4. – P. 377–382.
140. Hamid S., Bhat M.A., Mir I.A. et al. Phenotypic and genotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis // Veterinary World. – 2017. – Vol. 10 – P. 363.
141. He W., Ma S., Lei L. et al. Prevalence, etiology, and economic impact of clinical mastitis on large dairy farms in China // Veterinary Microbiology. – 2020. – Vol. 242 – P. 108570.
142. Heikkilä A.-M., Liski E., Pyörälä S., Taponen S. Pathogen-specific production losses in bovine mastitis // Journal of Dairy Science. – 2018. – Vol. 101 – P. 9493–9504.
143. Hogeveen H., Huijps K., Lam T. Economic aspects of mastitis: new developments // New Zealand Veterinary Journal. – 2011. – Vol. 59 – № 1. – P. 16–23.
144. Hogeveen H., Steeneveld W., Wolf C.A. Production diseases reduce the efficiency of dairy production: A review of the results, methods, and approaches regarding the economics of mastitis // Annual Review of Resource Economics. – 2019. – Vol. 11 – P. 289–312.
145. Hossain M., Paul S., Hossain M., Islam M., Alam M. Bovine mastitis and its therapeutic strategy doing antibiotic sensitivity test // Austin Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry. – 2017. – Vol. 4 – P. 1030–1059.
146. Jørgensen H., Nordstoga A., Sviland S. et al. // Veterinary Microbiology. – 2016. – Vol. 184 – P. 64–72.

147. Kher M.N., Sheth N.R., Bhatt V.D. In vitro antibacterial evaluation of Terminalia chebula as an alternative of antibiotics against bovine subclinical mastitis // *Animal Biotechnology*. – 2019. – Vol. 30 – № 2. – P. 151–158.
148. Kibebew K. Bovine mastitis: A review of causes and epidemiological point of view // *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*. – 2017. – Vol. 7 – P. 1–14.
149. Klaas I.C., Zadoks R.N. An update on environmental mastitis: Challenging perceptions // *Transboundary and Emerging Diseases*. – 2018. – Vol. 65 – Suppl. 1 – P. 166–185.
150. Kober A.H., Saha S., Islam M.A. et al. Immunomodulatory Effects of Probiotics: a Novel Preventive Approach for the Control of Bovine Mastitis // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10 – № 11. – P. 2255–2271.
151. Krishnamoorthy P., Goudar A.L., Suresh K.P., Roy P. Global and countrywide prevalence of subclinical and clinical mastitis in dairy cattle and buffaloes by systematic review and meta-analysis // *Research in Veterinary Science*. – 2021. – Vol. 136 – P. 561–576.
152. Król J., Brodziak A., Litwińczuk Z., Litwińczuk A. Effect of age and stage of lactation on whey protein content in milk of cows of different breeds // *Polish Journal of Veterinary Sciences*. – 2013. – Vol. 16 – P. 395.
153. Kwiatek M., Parasion S., Mizak L., Gryko R., Bartoszcze M., Kocik J. Characterization of a bacteriophage, isolated from a cow with mastitis, that is lytic against *Staphylococcus aureus* strains // *Archives of Virology*. – 2012. – Vol. 157 – № 2. – P. 225–234.
154. Lakew B.T., Fayera T., Ali Y.M. Risk factors for bovine mastitis with the isolation and identification of *Streptococcus agalactiae* from farms in and around Haramaya district, eastern Ethiopia // *Tropical Animal Health and Production*. – 2019. – Vol. 51 – P. 1507.

155. Leite R., Gonçalves J., Peti A., Figueiró F., Moraes L., Santos M. Antimicrobial activity of crude extracts from actinomycetes against mastitis pathogens // *Journal of Dairy Science*. – 2018. – Vol. 101 – № 11. – P. 10116–10125.
156. Leitner G., Pinchasov Y., Morag E. et al. Immunotherapy of mastitis // *Veterinary Immunology and Immunopathology*. – 2013. – Vol. 153 – № 3–4. – P. 209–216.
157. Leitner G., Zilberman D., Papirov E., Shefy S. Assessment of acoustic pulse therapy (APT), a non-antibiotic treatment for dairy cows with clinical and subclinical mastitis // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13 – № 7. – P. e0199195.
158. McInerney J., Howe K., Schepers J. A framework for the economic analysis of disease in farm livestock // *Preventive Veterinary Medicine*. – 1992. – Vol. 13 – № 2. – P. 137–154.
159. Melchior M., Vaarkamp H., Fink-Gremmels J. Biofilms: a role in recurrent mastitis infections? // *Veterinary Journal*. – 2006. – Vol. 171 – P. 398–407.
160. Paramasivam R., Gopal D.R., Dhandapani R., Subbarayalu R., Elangovan M.P., Prabhu B., Veerappan V., Nandheeswaran A., Paramasivam S., Muthupandian S. Is AMR in Dairy Products a Threat to Human Health? An Updated Review on the Origin, Prevention, Treatment, and Economic Impacts of Subclinical Mastitis // *Infectious Drug Resistance*. – 2023. – Vol. 16 – P. 155–178.
161. Pellegrino M., Berardo N., Giraudo J., Nader-Macías M., Bogni C. Bovine mastitis prevention: humoral and cellular response of dairy cows inoculated with lactic acid bacteria at the dry-off period // *Beneficial Microbes*. – 2017. – Vol. 8 – № 4. – P. 589–596.
162. Porter J., Anderson J., Carter L., Donjacour E., Paros M. In vitro evaluation of a novel bacteriophage cocktail as a preventative for bovine coliform mastitis // *Journal of Dairy Science*. – 2016. – Vol. 99 – P. 2053–2062.
163. Rabbani A., Samad M. Host determinants based comparative prevalence of subclinical mastitis in lactating Holstein-Friesian cross cows and Red Chittagong cows

in Bangladesh // Bangladesh Journal of Veterinary Medicine. – 2010. – Vol. 8 – № 1. – P. 17–21.

164. Rees A., Fischer-Tenhagen C., Heuwieser W. Udder firmness as a possible indicator for clinical mastitis // Journal of Dairy Science. – 2017. – Vol. 100 – № 3 – P. 2170–2183.

165. Romero J., Benavides E., Meza C. Assessing financial impacts of subclinical mastitis on Colombian dairy farms // Frontiers in Veterinary Science. – 2018. – Vol. 5 – P. 273.

166. Sanotharan N., Pagthinathan M., Nafees M. Prevalence of bovine subclinical mastitis and its association with bacteria and risk factors in milking cows of Batticaloa District in Sri Lanka // International Journal of Scientific Research and Innovative Technology. – 2016. – Vol. 3 – № 6. – P. 2313–2319

167. Shaheen M., Tantary H., Nabi S. A treatise on bovine mastitis: disease and disease economics, etiological basis, risk factors, impact on human health, therapeutic management, prevention and control strategy // Advances in Dairy Research. – 2016. – Vol. 4 – P. 1–3.

168. Sharma N., Singh N.K., Singh O.P., Pandey V., Verma P.K. Oxidative stress and antioxidant status during transition period in dairy cows // Asian-Australasian Journal of Animal Science. – 2011. – Vol. 24 – P. 479–484.

169. Sharma T., Das P.K., Ghosh P.R., Banerjee D., Mukherjee J. Association between udder morphology and in vitro activity of milk leukocytes in high yielding crossbred cows // Veterinary World. – 2017. – Vol. 10 – P. 342–347.

170. Sharun K., Dhama K., Tiwari R. et al. Advances in therapeutic and managemental approaches of bovine mastitis: a comprehensive review // Veterinary Quarterly. – 2021. – Vol. 41 – № 1. – P. 107–136.

171. Shrivastava N., Sharma V., Nayak A. et al. Prevalence and characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) mastitis in dairy cattle in Jabalpur, Madhya Pradesh // Journal of Animal Research. – 2017. – Vol. 7 – № 1. – P. 77–84.

172. Smith K.L., Hogan J.S. Environmental mastitis // *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. – 1993. – Vol. 9 – P. 489–498.
173. Thangadurai R., Rengaraj S., Sivakumar C. Management of Bovine Sub Clinical Mastitis with TANUVAS MASTI GUARD // *Biotica Research Today*. – 2020. – Vol. 2 – № 8. – P. 752–754.
174. Vasudevan P., Nair M.K.M., Annamalai T., Venkitanarayanan K.S. Phenotypic and genotypic characterization of bovine mastitis isolates of *Staphylococcus aureus* for biofilm formation // *Veterinary Microbiology*. – 2003. – Vol. 92 – P. 179–185.
175. Yang W.-T., Ke C.-Y., Wu W.-T., Lee R.-P., Tseng Y.-H. Effective treatment of bovine mastitis with intramammary infusion of *Angelica dahurica* and *Rheum officinale* extracts // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2019. – P. 09–13.
176. Zeinhom M.M.A., Aziz R.L.A., Mohammed A.N., Bernabucci U. Impact of seasonal conditions on quality and pathogens content of milk in Friesian cows // *Asian-Australasian Journal of Animal Science*. – 2016. – Vol. 29 – P. 1207–1213.
177. Zigo F., Vasil M., Ondrašovičová S., Výrostková J., Bujok J., Pecka-Kielb E. Maintaining Optimal Mammary Gland Health and Prevention of Mastitis // *Frontiers in Veterinary Science*. – 2021. – Vol. 8 – P. 69.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2826779**Способ лечения субклинического мастита у
лактлирующих коров**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
Воронежский государственный аграрный университет
имени императора Петра I (ФГБОУ ВО Воронежский ГАУ)
(RU)*

Авторы: *Павленко Ольга Борисовна (RU), Данилова Галина
Николаевна (RU), Горелов Иван Стефанович (RU), Фальков
Владислав Анатольевич (RU)*

Заявка № 2024104389

Приоритет изобретения **21 февраля 2024 г.**

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **17 сентября 2024 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **21 февраля 2044 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат 0692e7c1a6300b54f260f670bco2026

Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**

Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов



**СИСТЕМА ДОБРОВОЛЬНОЙ СЕРТИФИКАЦИИ
«ПРОМТЕХСТАНДАРТ»**

№ РОСС RU.32001.04ИБФ1 в едином реестре зарегистрированных систем добровольной сертификации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ

№ 0080879



Регистрационный номер РОСС RU.32001.04ИБФ1.ОСП18.10802

Срок действия с 08.07.2021 по 07.07.2024

ОРГАН ПО СЕРТИФИКАЦИИ № РОСС RU.32001.04ИБФ1.ОСП18, Общество с ограниченной ответственностью «ВНИИЦИ», Россия, 107150, город Москва, улица Ивантеевская, дом 9, цокольный этаж, помещение III, комната 21, ИНН: 9718166591, ОГРН: 1207700477665

ПРОДУКЦИЯ Бальзам с наночастицами серебра «Серебряная помощь» особой чистоты (ОСЧ) для применения в качестве дезинфицирующих, противомикробных и противовирусных препаратов. Отсутствие токсичности наночастиц серебра позволит использовать их в ветеринарии, медицине и косметологии. Серийный выпуск.

код ОК
20.13.51.121

код ТН ВЭД
8421210009

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ
ТУ 20.13.51.121-001-75133822-2021

ИЗГОТОВИТЕЛЬ Общество с ограниченной ответственностью «Аква-Нанотех», Адрес: Россия, 394087, Воронежская область, город Воронеж, улица Ломоносова, дом 98Б, строение Литера В, ИНН: 3666258907, ОГРН: 1213600015133, телефон: +79531196933, электронная почта: dgn.vsau@mail.ru.

СЕРТИФИКАТ ВЫДАН Общество с ограниченной ответственностью «Аква-Нанотех», Адрес: Россия, 394087, Воронежская область, город Воронеж, улица Ломоносова, дом 98Б, строение Литера В, ИНН: 3666258907, ОГРН: 1213600015133, телефон: +79531196933, электронная почта: dgn.vsau@mail.ru.

НА ОСНОВАНИИ Протокол испытаний №9734-ВНИ/21 от 07.07.2021
Испытательная лаборатория ООО «ВНИИЦИ» аттестат аккредитации №РОСС RU.32001.04ИБФ1.ИЛ30 от 2021-04-02

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ Схема сертификации: 2с (ГОСТ Р 53603-2020. Оценка соответствия. Схемы сертификации продукции в Российской Федерации)



Проверка подлинности сертификата соответствия



Руководитель органа

Эксперт



И.М. Тимохина

инициалы, фамилия



Д.И. Султанов

инициалы, фамилия

Настоящий сертификат действителен только при условии соблюдения организацией правил использования продукции в соответствии с техническим стандартом, что будет подтверждаться при прохождении ежегодного инспекционного контроля

«УТВЕРЖДАЮ»

Глава Коротких В.В.

КХ «Речное» Хлевенский район
Липецкой области

Коротких В.В.

« 29 » Июль 2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Результаты научных исследований Фалькова Владислава Анатольевича по диссертационной работе на тему «Экспериментально-клиническое обоснование применения раствора наносеребра и бальзама «Серебряная помощь» при терапии мастита у коров» приняты к внедрению в технологический процесс. Для лечения субклинического мастита у коров наиболее эффективной оказалась следующая схема лечения: внутривенное введение раствора восстановленного наносеребра и нанесение бальзама с наночастицами серебра «Серебряная помощь», включающего 1,0% - ный раствор восстановленного наносеребра высокой чистоты (отсутствуют свободные ионы серебра, несвязанные электростатически с наночастицами) и стерильный изотонический раствор натрия хлорида в соотношении 1:4, 1,0 мл - раствора восстановленного наносеребра и 4,0 мл раствор натрия хлорида. Применяли внутривенно ежедневно в большую четверть молочной железы в дозе 5,0 мл рабочего раствора и наружно в виде растираний, ежедневно бальзам с наночастицами серебра «Серебряная помощь» 3-5 дней подряд.

Главный ветврач фермы Михайленко А.С.

Адрес организации:

399250, Липецкая область, г. Дмитряшевка, ул. Ленина, д. 98

Контактная информация:

Михайленко Александр Сергеевич

Липецкая обл. Хлевенский р-н с. Дмитряшевка

Тел. +7(951)305-52-11

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ООО «КолоСС»

МРФ Рогожино Задонского района

Липецкой области

Кириянов Э.Л.

мал 2024 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Результаты научных исследований Фалькова Владислава Анатольевича по диссертационной работе на тему «Экспериментально-клиническое обоснование применения раствора наносеребра и бальзама «Серебряная помощь» при терапии мастита у коров» приняты к внедрению в технологический процесс. Для лечения субклинического мастита у коров наиболее эффективной оказалась следующая схема лечения: внутрицистернальное введение раствора восстановленного наносеребра и нанесение бальзама с наночастицами серебра «Серебряная помощь», включающего 1,0% - ный раствор восстановленного наносеребра высокой чистоты (отсутствуют свободные ионы серебра, несвязанные электростатически с наночастицами) и стерильный изотонический раствор натрия хлорида в соотношении 1:4, 1,0 мл - раствора восстановленного наносеребра и 4,0 мл раствор натрия хлорида. Применяли внутрицистернально ежедневно в большую четверть молочной железы в дозе 5,0 мл рабочего раствора и наружно в виде растираний, ежедневно бальзам с наночастицами серебра «Серебряная помощь» 3-5 дней подряд.

Главный ветврач молочно-товарной фермы _____ Седых В.Н.

Адрес организации:

399000, Липецкая область, Липецкий район, село Вешаловка.

Контактная информация:

Седых Владимир Николаевич

Липецкая обл. Задонский р-н с. Рогожино

Тел. +7(900)598-97-66