

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

На правах рукописи



Перегончий Александр Романович

**ТЕРАПИЯ КОРОВ ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОМ МАСТИТЕ
ИНТЕРФЕРОН-СОДЕРЖАЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ И
УБЕРОСЕПТОМ**

4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель
доктор биологических наук, доцент
Павленко Ольга Борисовна

Воронеж 2024

СОДЕРЖАНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ	3
1.	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1	Распространение субклинического мастита у коров	9
1.2	Этиология субклинического мастита	14
1.3	Факторы резистентности коров к маститу	21
1.4	Механизм возникновения и развития субклинического мастита у коров	23
1.5	Современные подходы к лечению и профилактике мастита у коров	32
1.6	Заключение по обзору литературы	47
2.	СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.2	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ	62
2.2.1	Формы проявления мастита у коров	62
2.2.2	Показатели крови лактирующих коров в процессе развития субклинического мастита	65
2.2.3	Определение оптимального соотношения компонентов мази «Уберосепт»	68
2.2.4	Фармако-токсикологическая оценка комплексной мази	70
2.2.5	Определение оптимальной дозы мази «Уберосепт» и влияние на ткани молочной железы	87
2.2.6	Терапевтическая эффективность мази «Уберосепт»	89
2.2.6.1	Сравнительная терапевтическая эффективность Уберосепта и камфорной 10,0% мазей в сочетании с препаратом «Миксоферон»	91
2.2.7	Терапевтическая эффективность при лечении мастита коров мазью «Уберосепт» в сочетании с иммуномодуляторами	96
2.2.8	Функциональное состояние молочной железы коров после применения мази «Уберосепт» в сочетании с интерферон - содержащими препаратами	98
2.2.9	Изменения в гематологическом и иммунобиохимическом статусе коров после применения мази «Уберосепт» в сочетании с иммуномодуляторами	103
2.2.10	Влияние мази «Уберосепт» в сочетании с иммуномодуляторами на систему антиоксидантной защиты у больных коров до и после лечения	109
2.2.11	Производственные испытания	112
3.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
4.	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	118
	ПРИЛОЖЕНИЯ	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Проблема мастита коров ввиду широкого его распространения остаётся одной из самых актуальных и важных проблем в ветеринарии и молочном скотоводстве. Решение данной проблемы должно быть комплексным и состоять из системы ветеринарных и зоотехнических мероприятий. Подход к лечебно-профилактическим мероприятиям остаётся односторонним и направленным на предупреждение инфицирования молочной железы возбудителями и применение антимикробной терапии при его возникновении (Павленко О.Б., 2021). Причины, вызывающие мастит, многообразны и отличаются комплексным действием. Поэтому как терапия, так и профилактика маститов у коров должна быть комплексной. Для лечения мастита у коров предложено много препаратов, среди которых наиболее широкое применение получили антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны и их сочетания, которые чаще всего вводятся интрацистернально (Назаров М.В., 2021). Побочным эффектом данного способа введения лекарственных средств является раздражение тканей молочной железы, а из-за развития дисбактериоза в молочной железе, вследствие применения антибиотиков, увеличивается риск развития грибов в долях молочной железы, перенесших лечение. Существуют и другие способы применения противомаститных препаратов. Одним из перспективных является трансдермальный (Бритвина И.В., 2021, Низамов Р.Н., 2019, Matiukha I., 2018, Ларионов Г.А., 2014, Грига Э.Н., 2012, Ятусевич О.И., 2009, Латыпова Г.М., 2007, Шурыгин А.Я., 2002).

Степень разработанности темы. Одним из инструментов в комплексной борьбе с маститом является применение трансдермальных средств. В настоящее время мази составляют 9,6% от всего количества лекарственных противомаститных средств, растворы для наружного применения 4,1%, линименты 1,4% соответственно (Варфоломеева К.В., 2020). Ряд авторов разрабатывают новые рецепты мазей, которые могут быть использованы для лечения субклинических и клинических форм мастита

(Назаров М.В., Руднева Я.А., 2021, Бритвина И.В., Коротких В.П., 2021, Потёмина М.И., Коноваленко Е.А., 2016, Андреев Г.М., 2009, Дерябин А.Н., 1991). Компоненты новых мазей разнообразны и направлены на разные аспекты патогенеза мастита. Некоторые компоненты мазей необходимо использовать с осторожностью. При применении мазей и линиментов в ряде случаев можно наблюдать распространение специфического запаха на мясо и молоко больных животных. Это требует вынужденной браковки молока от лактирующих коров. Помимо этого, частое применение некоторых мазей приводит к ороговеванию кожи молочной железы, что впоследствии приводит к дерматиту.

Необходимо учитывать, что препараты используемые в качестве монотерапии должны обладать комплексным действием. Также проводится исследование терапевтической эффективности уже существующих лекарственных препаратов для наружного применения. В клинических опытах исследуют схемы сочетанной терапии субклинического мастита Конопельцев И.Г., Шубина А.В. (2022), Постоенко В.А. (2016), Ларионов Г.А. (2014).

Совместное применение трансдермальных препаратов и интрацистернальных антибиотиков показало высокий результат, однако имеется и ряд серьёзных недостатков, таких как браковка молока, раздражение эпителия молочных протоков и альвеол с последующей гипо- и агалактией, появление резистентных штаммов микроорганизмов, иммунодепрессивное действие антибиотиков. Исходя из вышеизложенного, сформулирована цель и поставлены задачи исследования.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы явилась разработка лечения коров при субклиническом мастите интерферон-содержащими препаратами и уберосептом.

Для её осуществления были поставлены следующие задачи:

1. Изучить распространение и характер проявления мастита у коров;

2. Изучить параметры крови лактирующих коров с признаками субклинического мастита;
3. Провести фармако-токсикологическую оценку, определить оптимальные дозы и влияние мази «Уберосепт» на молочную железу коров;
4. Оценить терапевтическую эффективность комплексной мази «Уберосепт» при субклиническом мастите коров;
5. Оценить терапевтическую эффективность комплексной мази в сочетании с интерферон-содержащими препаратами и изменения в гематологическом и иммуно-биохимическом статусе коров.

Научная новизна. Определена частота распространения и характер проявления мастита у высокопродуктивных коров красно-пёстрой, чёрно-пёстрой голштинской и симментальской пород. Впервые разработана комплексная мазь «Уберосепт», состоящая из живицы сосновой, ихтиола, камфоры и основы, для лечения лактирующих коров, больных субклиническим маститом, дана оценка влияния мази на организм лабораторных и сельскохозяйственных животных. В производственных условиях установлена высокая терапевтическая эффективность комплексной схемы лечения субклинического мастита у коров, включающей применение мази «Уберосепт» и интерферон-содержащих препаратов. Научная новизна исследований защищена патентом РФ на изобретение № 2804069 «Способ лечения мастита у коров» от 26.11.2022 г.

Теоретическая, практическая значимость работы. Расширено современное представление о распространении и патогенезе маститов у коров красно-пёстрой, чёрно-пёстрой голштинской и симментальской пород в условиях хозяйств Воронежской области, заболеваемости животных в зависимости от формы проявления и сезона года. Практическая значимость работы заключается в разработке трансдермального способа лечения лактирующих коров при субклиническом мастите, исключая интрацистернальное введение препаратов, необходимость браковки молока в

процессе лечения, повышающего факторы неспецифической защиты молочной железы.

Обоснованы критерии терапевтической оценки применения мази «Уберосепт» для лечения лактирующих коров, больных субклиническим маститом. Результаты экспериментальных исследований доказывают безвредность изучаемых препаратов для коров, что позволяет применять их без ограничений.

Научные результаты исследований внедрены в практику ветеринарных специалистов сельскохозяйственных предприятий различных организационно-правовых форм собственности Воронежской области при терапии коров с 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, морфологические, фармакологические, токсикологические, биохимические, микробиологические, иммунологические методы, статистические исследования.

Объектом исследования служили лабораторные животные (белые мыши, белые крысы, морские свинки), здоровые и больные лактирующие коровы, молоко, кровь, сыворотка и плазма крови, комплексная мазь и интерферон-содержащие препараты: Миксоферон, Субмастин.

Предмет исследования – состояние гомеостаза организма животных, антимикробная и терапевтическая эффективность комплексной мази

«Уберосепт» в качестве монотерапии и в сочетании с интерферон-содержащими препаратами.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Маститы у коров красно-пёстрой, чёрно-пёстрой голштинской и симментальской пород широко распространены в условиях хозяйств Воронежской области, характеризуются нарастанием эндогенной интоксикации и иммуно-биохимическими нарушениями при преимущественным поражением одной доли молочной железы у животных, а также сезонностью проявления.

2. У коров, с субклиническим маститом, применение интерферон-содержащих препаратов и комплексной мази «Уберосепт» обеспечивают высокую терапевтическую эффективность.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов и выводов научных исследований подтверждается значительным объемом комплексных исследований, поставленных экспериментов с использованием сертифицированного оборудования, статистической обработкой полученных данных.

Основные результаты работы доложены и одобрены на конференциях различных уровней, включая международные и национальные: V международная конференция «Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции» Воронеж, 16 декабря 2021; национальная научно-практическая конференция «Теория и практика инновационных технологий в АПК» 21-25 марта 2022, Воронеж; VI международная конференция «Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции» Воронеж, 25 марта 2022; III этап Всероссийского конкурса на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых аграрных образовательных и научных учреждений России, 24 мая 2023; «Перспективы развития ветеринарного акушерства, гинекологии и биотехники репродукции животных», 14 сентября 2023, Москва.

Результаты исследований внедрены в хозяйстве ООО «Агротех-Гарант» Задонье Рамонского района Воронежской области.

Публикации результатов исследований. По материалам исследований опубликовано 16 научных работ, в которых отражены основные положения диссертации, в том числе 8 работ в изданиях, включенных в Перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертационной работы («Ветеринарный фармакологический вестник», «Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии», «Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины»), получен патент № 2804069 от 26.11.2022 г и 1 методические рекомендации.

Личный вклад автора. Данная работа является результатом комплексных исследований, проведенных в период с 2020 по 2023 годы. Соискателем самостоятельно поставлена цель исследования, сформулированы задачи исследования, план проведения эксперимента и производственных опытов. Лично проведен анализ полученных результатов исследований, обобщен весь полученный фактический материал. Принимал активное участие в постановке производственных опытов совместно с учеными кафедры акушерства, анатомии и хирургии Воронежского ГАУ, написаны статьи, составлены презентации к докладам на конференциях, в совместных статьях, основная часть работы выполнена автором на 85,0%, и соавторы не возражают в использовании полученных результатов.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов, практических предложений и списка использованной литературы. Работа сопровождается 8 рисунками и 26 таблицами. Список литературы включает 180 наименования (140 отечественных и 40 иностранных источников).

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространение субклинического мастита у коров

У высокопродуктивных коров заболеваемость маститом может составлять от 20,0 до 50,0% от всего количества животных. Суммарный экономический ущерб, наносимый данным заболеванием, может составлять 10,0-15,0% от стоимости продукции. Данная проблема остаётся актуальна до сих пор во всём мире, где развито или активно развивается молочное скотоводство. В ряде таких стран как Германия, Канада, Великобритания, США и др. введена в работу национальная программа «Здоровое вымя». В нашей стране, к сожалению, такая программа отсутствует и основным документом, регламентирующим мероприятия по борьбе с маститом, являются «Рекомендации по борьбе с маститом коров» утверждённые Министерством сельского хозяйства СССР в 1983 г. На данный момент этот документ не имеет юридическую силу и технологически устарел [34,107,119].

Распространение мастита в России выше, чем в европейских странах с развитым животноводством. В исследовании, проводимом Решетка М.Б. в 3 хозяйствах Краснодарского края было установлено, что из 3868 обследованных животных 1520 больны маститом, что составило 39,3%. Клиническая форма преобладала только у 25,7% заболевших, остальные (74,3%) коров были подвержены субклинической форме мастита [112].

Ларионов Г.А. [67,68] провёл исследования по изучению динамики поражения молочной железы при субклиническом мастите. Было установлено, что субклинический мастит у коров в период лактации чаще наблюдается в тёплое время года – весной и летом. Подробно разобраны причины поражения четвертей молочной железы коров, больных субклиническим маститом и выявлено, что при нарушении правил доения воспалительный процесс в передней правой и задней левой четвертях

составляет 44,0%, при износе сосковой резины — в передней левой и задней правой четверти – 29,0%.

Карпенко Ю.А. [48] с соавторами в условиях ОАО ОПХ ПЗ «Ленинский путь» Новокубанского района Краснодарского края проводил исследования заболеваемости маститом коров и её взаимосвязь с возрастом животного. Количество заболевших маститом коров в период с 2009 по 2012 год составляло от 9,4% до 21,7% от всего количества животных. При этом было установлено, что заболеваемость первотельных коров составила 28,0%, коров в возрасте 5-7 лет 32,0%, коров старше 7 лет 18,0%.

Терентьева Н.Ю. и Ермолаев Б.А. [131] провели анализ статистических данных по частоте случаев регистрации мастита коров в животноводческих хозяйствах Ульяновской области за ряд лет. Заболеваемость в хозяйствах варьировалась от 26,17 % до 61,02 % животных. Данные были представлены департаментом ветеринарии Ульяновской области.

Кильметовой И.Р. и Тогобицкой Д.Р. [50] приведены данные диспансеризации и лабораторных исследований крупного рогатого скота черно-пёстрой, чёрно-пёстро голштинской и симментальской породы в Республике Башкортостан. Микробиологические исследования включали посев секрета молочной железы на различные питательные среды с последующей идентификацией изолированных микробных культур по культуральным свойствам. Так, ветеринарными специалистами в 2013г. исследовано 245081 животных; в 2014г. – 235416 и в 2015 – 227514 количество коров. Количество выявленных больных маститом животных составило – 9604 (2013г.), 9294 (2014г.) и 8796 (2015г.).

В условиях трёх племенных заводов по разведению чёрно-пёстрого скота Омской области Долганов В.А. [30] с соавторами провёл массовые исследования на заболеваемость маститом. Клинически выраженная форма мастита была установлена в среднем у 6,53% (от 4,17 до 8,89%) коров, субклиническая установлена у 22,47% (от 17,78 до 26,67%) коров.

В странах СНГ проблема мастита остаётся острой и актуальной. Исследования, проведённые Сатторовым Н.Р. и Баротовым С.Т. [115], позволили установить заболеваемость маститом и эндометритом коров на молочно-товарных фермах Республики Таджикистан. Было проведено исследование 3924 коров, из которых больны маститом были 370 животных, эндометритом - 261, а у 180 коров наблюдали эндометрит и мастит одновременно.

Исследователями было установлено, что в животноводческих хозяйствах Республики Беларусь мастит регистрируется у 6,6 – 27,3% животных [74].

Ятусевич Д.С. и Бабаянц Н.В. [140] провели исследования всего количества коров хозяйств СПК «Ольговское» и КУСХП э/б «Тулово» Витебского района Республики Беларусь. Их целью было выявление распространения мастита у коров. Из 680 коров у 183 (26,9%) подтвердился диагноз мастит. При этом у 123 коров (18,1%) преобладала субклиническая форма. Так же было установлено, что заболеваемость в первый месяц после отёла составила от 36,4% до 40,5%. В этот период наблюдали преимущественно клиническую форму мастита с поражением одной или двух долей молочной железы.

Лучко И.Т. [70] проводил исследования на молочно-товарных фермах и животноводческих комплексах Гродненской и Минской областей. Была установлена взаимосвязь между заболеваемостью маститом и типом содержания животных. При стойлово-пастбищном содержании животных субклинический мастит регистрируется на 12,1% реже, чем при круглогодичном стойлово-беспривязном содержании.

Бородыня В.И. и Гавренкова А.А. [11] в своих исследованиях установили взаимосвязь между привязным и беспривязным содержанием первотёлок. При привязном содержании мастит был обнаружен у 39 животных, что составило 43,3% от исследуемого количества животных, при этом преимущественно диагностировали субклиническую форму мастита

(37,8%). Из 103 первотелок при беспривязном содержании, после отела мастит диагностирован у 19 (18,4%) животных. При этом субклиническая форма также преобладала и наблюдалась у 15 животных.

Среди возрастных и физиологических групп распространение мастита также неодинаково и имеет свои закономерности. По данным исследований автора Решетка М.Б. [109] установлено, что заболеваемость маститом в период сухостоя составляет около 34,0%, из 218 заболевших коров 74 находились в сухостойном периоде. Соотношение клинического и субклинического мастита было примерно поровну 46,0% и 54,0%, что говорит о редкой диагностике коров на мастит в период сухостоя.

Эххорутомвен О.Т. и Медведев Г.Ф. [138] провели исследования около 4 тысяч коров - первотёлок в хозяйствах Республики Беларусь. Было установлено следующее соотношение поражения долей: передняя левая 20,4%, передняя правая 20,4%, задняя левая 26,3% и задняя правая 32,8%. Было установлено, что субклиническая форма мастита встречается у 29,4% первотёлок, а клиническая у 18,2%.

Болгов А.Е. [8] с соавторами установили корреляцию между возрастом и генотипом у коров айширской породы и количеством соматических клеток в молоке. По мере взросления коров, концентрация соматических клеток в молоке увеличивается. Наличие в стаде животных старше пятой лактации можно рассматривать как фактор риска учащения заболеваемости маститом.

Помимо технологии содержания, возраста и физиологического состояния немало важную роль играет генетическая резистентность к заболеванию маститом.

В исследовании, проведённом Алексеевым А.А. [3] с соавторами была установлена связь однонуклеотидных полиморфизмов в генах CARD15 и TLR4 спродуктивностью и количеством соматических клеток в молоке.

Зиннатов Ф.Ф. [33] с соавторами провела генетический анализ по гену ответственному за выработку лактоферрина (*Lf*). Это позволило 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.

Скоркина И.А. и Хизова Е.О. [118] провели экспериментальные исследования по изучению генотипических факторов на заболеваемость и резистентность животных к маститу. Также была проведена биометрическая обработка данных. Установлено, что наследственная резистентность животных к маститам в большой и достоверной степени определяется генотипом животных по изучаемым породам, наследственностью быков-производителей и в меньшей степени линейной принадлежностью. В ряде стран для оценки устойчивости к маститу разработана система регулярной генетической оценки. На данный момент она актуальна для голштинской, айрширской и джерсейской пород. Модель для оценки племенной ценности устойчивости к маститу представляет собой линейную модель животных с множественными признаками, включая заболеваемость маститом, среднее количество соматических клеток SCS в начале лактации, стандартное отклонение их количества, форма и размер молочной железы и сосков, а также оценка упитанности по системе BCS [154].

Чистопородные или помесные высокопродуктивные породы крупного рогатого скота, особенно голштинско-фризской породы, по-видимому, генетически более уязвимы к маститу, чем породы, дающие среднюю продуктивность. Например, сообщалось, что у крупного рогатого скота Джерси уровень заболеваемости маститом ниже, чем у крупного рогатого скота голштино-фризской породы [169,176].

У коров голштинской фризской породы наблюдается более выраженная мобилизация жира и системная воспалительная реакция в послеродовом периоде. При этом содержание иммуноглобулинов в молозиве голштинских коров существенно ниже по сравнению с рядом других пород. Помимо этих факторов молочная продуктивность голштино-фризской породы остаётся на высоком уровне, что также является предрасположенностью к заболеванию маститом [146].

1.2 Этиология субклинического мастита

Установив этиологическую структуру субклинического и клинического мастита, возможна разработка эффективной системы профилактики и диагностики. Стоит отметить, что причина возникновения мастита является комплексной и состоит из нескольких факторов. Большинство авторов выделяют один или несколько первостепенных этиологических факторов, однако, не рассматривают проблему комплексно.

Слободяник В.И. [121] в своих трудах разделил этиологические факторы на эндогенные и экзогенные. Последние в свою очередь подразделены на механические, физические, химические и биологические.

К механическим относятся факторы непосредственно связанные с процессом доения.

Камышанов А.С. [45] в своих исследованиях установил, что оптимальный вакуумный режим позволяет снизить заболеваемость субклиническим маститом в несколько раз. Также к механическим факторам можно отнести колебание вакуума, высокую частоту пульсации доильных аппаратов, использование нестандартной сосковой резины, неудовлетворительную преддоильную подготовку молочной железы. Однако заблаговременная подготовка молочной железы также имеет отрицательные последствия. Отсутствие машинного додаивания или его некорректное проведение могут привести к наползанию доильных стаканов на соски, что приводит к выворачиванию сфинктера соскового канала, а в последующем и к его травмированию. Чрезмерная передержка доильных стаканов, так называемое «холостое доение» вызывает повреждение сфинктера соскового канала, слизистой оболочки молочной цистерны, молочных ходов, протоков и в последнюю очередь альвеол. Необходимо строго придерживаться расписания доения и не в коем случае не пропускать дойки. После даже одного пропуска очередного доения в молочной железе происходят морфологические изменения, связанные с кровеносной системой. Вены среднего размера растягиваются, наблюдаются нарушения капиллярной

системы, увеличивается количество лейкоцитов. Всё это приводит к увеличению содержания соматических клеток в молоке. Неоднократный пропуск доения приводит к развитию субклинического мастита, а в некоторых случаях атрофии железистой ткани. Важно, чтобы доильные установки подвергались серьёзной санитарной обработке после каждого цикла доения.

К физическим факторам Слободяник В.И. [121] относит переохлаждение, солнечный ожог молочной железы и повышенную влажность в помещениях, где содержатся коровы. К группе химических факторов относятся ожоги различными химическими веществами, которые впоследствии приводят к воспалению. Биологические факторы представлены патогенными, условно-патогенными микроорганизмами, а также возбудителями специфических инфекций. В последние годы особое внимание уделяется именно биологическим этиологическим факторам мастита. Известно, что более 140 различных микроорганизмов из внешней среды при проникновении в молочную железу способны спровоцировать в нём воспаление и независимо от причины мастит преимущественно протекает при активном участии микрофлоры [129].

В своей монографии Белкин Б.Л. [7] указывает, что мастит является полиэтиологическим и полифакторным заболеванием. Развитие заболевания начинается асептически, затем в воспалительный процесс включается патогенная микрофлора. Однако автор не исключает, что микроорганизмы могут самостоятельно вызвать мастит или наслаиваться на другие этиологические факторы. Белкин Б.Л. в своей работе говорит о 120 видах микроорганизмов, грибов и вирусов, принимающих участие в воспалительном процессе молочной железы.

Щепеткина С.В. и Ришко О.А. [69,72] выделили следующие главные предрасполагающие факторы возникновения маститов:

- резистентность организма коровы и ее молочной железы;
- наличие и степень патогенности возбудителей;

– условия кормления, содержания, эксплуатации, воздействия стрессовых факторов;

– качество доения [7].

Отмечено, что патогенная и условно патогенная микрофлора также может принимать участие в развитии мастита или быть непосредственной его причиной. Мастит у коров вызывается различными микроорганизмами (80,0% случаев), включая стрептококки (*Streptococcus agalactiae*, *S.uberus*), стафилококки (*Staphylococcus aureus*), диплококки, кишечную и синегнойную палочки. Бактерии рода *Pasterella* – основной возбудитель гангренозного мастита у овец. Причиной мастита могут быть грибы, а также возбудители таких инфекций, как туберкулез, ящур, бруцеллез, актиномикоз [72].

Карташова В.М., Ивашура А.И [49] выявили механические, биологические, физические факторы возникновения мастита, а развитие процесса происходит в результате воздействия на организм животного и его молочную железу неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды (охлаждения, ушибов и ранений, гиподинамии, микробов, токсинов, нарушения правил и стереотипа доения, эксплуатации доильных аппаратов).

Ивашура А.И. [35,36] в своих клинических исследованиях установил, что микрофлора играет главенствующую роль в развитии мастита. Автор утверждает, что причиной мастита могут быть только микроорганизмы, а другие факторы являются лишь предрасполагающими.

Полянцев Н.И. [107] выделяет непосредственные причины возникновения мастита и способствующие факторы. К непосредственным причинам относятся микроорганизмы, интоксикации организма, физическая или химическая травма молочной железы. Указывается, что в 85,0% случаев мастита причиной служит именно микробный фактор. Автор указывает о 130 видах возбудителей мастита. Среди бактерий выделяет золотистый, агалактийный и дисгалактийный стафилококк, выменной стрептококк, кишечную палочку и коринебактерии. В секрете из пораженной доли

молочной железы в 90,0-95,0% обнаруживают данные возбудители. Из грибов автор особенно выделяет *Candida tropicalis* кандидамикозный мастит, так как он поражает большое количество животных в с условиях одного хозяйства.

Известно, что определённый возбудитель может обусловить все разнообразие существующих форм воспаления в различном их сочетании. Однако следует учитывать, что микроорганизмы могут вызывать сходные по клиническим и морфологическим признакам формы воспаления молочной железы [2].

Изучением пейзажа микрофлоры возбудителя в секрете, полученном от больных маститом коров, занималась Авдеевская Н.Н. [1]. Из 608 изолированных культур микроорганизмов 20,2% составляли патогенные стафилококки (*St.aureus*), условно-патогенные стафилококки 32,8%, стрептококки 18,0%, энтеробактерии 13,4%, смешанная микрофлора в 15,6% случаев. Автор также указывает, что в последние годы снижается индикация стафилококков в полученных пробах и преобладает стрептококковая инфекция.

Исакова М.Н. [45] с соавторами проводила изучение микробиологического фона при мастите у высокопродуктивных коров. Обнаружены в секрете молочной железы микроорганизмы 10 видов, принадлежащих к следующим родам: *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Proteus*, *Escherichia*, *Citrobacter*. Установлено, что при заболевании коров маститом микрофлора встречается как в монокультуре (27,3%), так и в ассоциации культур бактерий (55,6%), грибов и дрожжей (17,1%). При этом доля грамположительных микроорганизмов среди выделенных бактерий составила 69,57%, а доля грамотрицательных – 30,43%.

Козлова С.В. [56] проводила исследование этиологической структуры субклинического мастита на юге Тюменской области. Было установлено, что этиологическая структура мастита продуктивных животных включает в себя три вида бактерий *E. coli*, *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, которые выделяются как

ассоциировано, так и в монокультуре. Основной причиной субклинического мастита автор выделяет *St. aureus*, он преобладает в этиологической структуре с удельным весом в 49,2%.

Именно золотистый стафилококк выделяется как самый распространённый возбудитель клинического и субклинического мастита. Qiang Ren [166] с соавторами провёл глубокое исследование *St. aureus*. Проведён анализ устойчивости к антибиотикам, генетического разнообразия возбудителя, и формирование биоплёнок. Показатели устойчивости к пенициллину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, гентамицину, линезолиду, рифампицину, ципрофлоксацину, норфлоксацину и хлорамфениколу составляли 58,5, 44,6, 40,0, 18,5, 12,3, 10,8, 9,2, 6,2, 4,6, 4,6 и 1,5% соответственно. Процентные ставки генов стафилококковых энтеротоксинов *sea*, *sec*, *sed*, *seg*, *seh*, *sei* и *sej* в изолятах *S. aureus* составляли 4,6, 33,8, 27,7, 3,1, 41,5, 41,5 и 7,7% соответственно. Исследование проводилось на трёх фермах и была установлена сильная (61,5%), умеренная (26,2%) и слабая способность к формированию биоплёнок (10,8%). Эти данные позволяют сделать вывод о высоком генетическом разнообразии среди *St. aureus*, что осложняет создание методов специфической борьбы с возбудителем.

Золотистый стафилококк выделяет энтеротоксины, которые также принимают участие в патогенезе мастита.

Natasa Rajic-Savic [162] провела исследование энтеротоксинов выделяемых коагулазоположительных стафилококков. Все изоляты коагулазоположительных стафилококков, которые дали положительный результат на продукцию классических энтеротоксинов с использованием ELFA, на основании биохимического профиля и генетического подтверждения были дополнительно идентифицированы как *S. aureus*. Это говорит о большой роли *St. aureus* в продуцировании энтеротоксинов в молоко.

При этом Париков В.А. [85] говорит о том, что отсутствие микрофлоры в секрете молочной железы больных маститом коров не может гарантировать асептического развития воспаления молочной железы. Часть патогенной микрофлоры содержится в тканях молочной железы, окружённых фибринозной оболочкой, часть может быть локализована и уничтожена силами местного иммунитета. Нельзя упускать тот факт, что не вся высеянная микрофлора может проявлять рост на используемых средах.

В настоящее время большое число исследований проводится для изучения новых биологических этиологических факторов мастита. Современные методы позволяют находить связи воспалительных процессов с новыми возбудителями. Современные метатаксономические методы становятся более доступными и благодаря этому возможно выявить новые патогенные микроорганизмы, играющие роль в развитии мастита [153].

Pumipuntu N. [161] с помощью спектрометра MALDITOF MSBiotyper 3.0, база данных Ultraflexplatform точно идентифицировал новый вид возбудителя мастита *Staphylococcus argentus* от комплекса *Staphylococcus aureus*, который ошибочно диагностируется. Идентификация *Staph.argentus* является технически сложной, но необходимой для дальнейшего исследования нового возбудителя и поиска средств по борьбе с ним.

Существует ряд заболеваний, которые принимают участие в развитии воспалительного процесса в молочной железе. Так, например, Баркова А.С. и Шурманова Е.И. [6] установили, что в четвертях с поражением соска в виде осложненного гиперкератоза положительная и резко-положительная реакция на скрытый мастит регистрируется в 3,8 раза чаще, чем в долях молочной железы при отсутствии патологических изменений в области отверстия соскового канала.

Существует зависимость между гинекологическими заболеваниями и развитием мастита. Это связано с тем, что по промежностной вене кровь от половых органов поступает в молочную железу. Так оказывается

эндокринное влияние на молочную железу со стороны яичников и развитие мастита на фоне воспаления матки.

Осколкова М.В. и Кузьмина Э.В. [78] в своём исследовании установили эту взаимосвязь. Исследование состояния половых органов у маститных коров показало, что при клиническом воспалении молочной железы в 33,3% случаев выявлены эндометриты, а у 22,5% маститных коров в предыдущем была зарегистрирована патология родового периода – задержание последа. Данная зависимость также характерна для скрытого мастита и патологией половых органов. Так, у 21,9% животных, больных субклиническим маститом, в анамнезе отмечено задержание последа. Скрытые маститы у коров в 33,3% случаев сопровождались эндометритами, а в 28,1% – субинволюцией матки.

Камышанов А.С. [45] в своих исследованиях установил следующее, что при субклиническом течении мастита субинволюция матки, эндометрит, задержание последа встречаются в 1,9 – 2,3 раза чаще, чем у не болевших животных, а при клинически выраженном мастите заболевания выявляются на 27,5% чаще, чем при субклиническом. Субклинический и в большей степени клинически выраженный мастит, перенесенный в стельном периоде, увеличивает число дней, нужных на восстановление воспроизводительной функции и индекс осеменения.

Одной из причин развития субклинического мастита, особенно в новотельный период являются ошибки в рационе сухостойных коров. Проблема в кормлении сухостойных коров связана с особенностью обмена такого макро-минерала, как кальций. Данный макроэлемент принимает участие в сокращении мышечной ткани животных и проводимости нервного импульса. В послеродовой период дефицит кальция сказывается на мышечной ткани всего организма. Ослабляется перистальтика рубца, развивается гипотония матки и нарушается работа сфинктеров молочной железы, что делает открытыми «ворота» для инфекции. Следовательно, дефицит кальция увеличивает риск возникновения мастита [136].

Особенному риску подвергаются коровы уже телившиеся 2-3 раза. Из лактации в лактацию скрытый дефицит кальция возрастает. По данным авторов в период 0-48 часов после отела скрытый дефицит кальция испытывают: 25,3% первотелок, 43,9% коров второго отела, 57,8% коров третьего отела и старше [28].

1.3 Факторы резистентности коров к маститу

При возникновении воспалительного процесса в молочной железе множество факторов влияют на тяжесть его протекания, продолжительность воздействия и развитие. Нельзя не отметить, что наиболее важным является неспецифическая резистентность организма [34].

Естественная резистентность складывается из обмена веществ, роста, размножения, уровня продуктивности, иммунологического состояния и многого другого. Неспецифическая резистентность молочной железы неотделима от всего организма и направлена в основном на противомикробное действие. В зависимости от молочной продуктивности у животных меняются и гематологические показатели, характеризующие иммунитет. Одним из ферментов, участвующих в иммунном ответе является лизоцим (мурамидаза). В молочной железе выделяют не менее шести типов лизоцима: лизоцим молока, лизоцим молочной железы, лизоцим термостойкий, лизоцим молозивный, лизоцим основной [678].

Лизоцим принимает участие в лизисе клеточной стенки у микроорганизмов, блокирует клеточное дыхание, нарушает нуклеотидный обмен и метаболизм глутаминовой кислоты. Лизоцим косвенно повышает антитело-образование за счет продуктов бактериального лизиса и их адьювантного действия [14].

Установлена взаимосвязь между содержанием соматических клеток и количеством лизоцима. Это позволяет сделать вывод о лейкоцитарном происхождении фермента в молочной железе. Лизоцим избирательно поглощается молочной железой из сыворотки крови против градиента

концентрации или же в самой ткани железы происходит его синтез, благодаря деятельности лимфоидных клеток [66].

Лактоферрин также принимает участие в неспецифическом иммунном ответе молочной железы. Адсорбируясь на клеточной мембране микроорганизма, лактоферрин ингибирует синтез железа и ряд других компонентов, участвующих в синтезе ДНК и РНК микроорганизма [46,114].

Уровень наследственной неспецифической резистентности по отношению к маститу возможно отслеживать по первой лактации первого поколения тёлочек от быков-производителей [125].

В частности уровень экспрессии некоторых генов отвечает за формирование резистентности к маститу. Одним из ДНК-маркеров резистентности к маститу является молекула *L*-селектина, ответственная за прикрепление нейтрофилов к эндотелию. Установлена закономерность между количеством соматических клеток и мутациями однонуклетидных полиморфизмов гена ответственного за выработку *L*-селектина [149].

При изучении резистентности необходимо учитывать физиологические особенности разных пород, молочную продуктивность, период лактации, возраст, болело животное маститом или нет.

Гуморальным звеном защиты молочной железы являются иммуноглобулины различных классов. В настоящее время в молочной железе выделены *IgG*, *IgA*, *IgM*, *IgE*. В свою очередь наиболее многочисленными являются подклассы *IgG* – *IgG1* и *IgG2*. *IgG2* синтезируется локально в молочной железе, в то время как *IgG1* поступает в молочную железу за счёт селективного транспорта. Наибольшая концентрация *IgG1* в секрете молочной железы наблюдается во время воспалительных процессов в молочной железе [144].

Единственным иммуноглобулином опсонизирующим антигены в молочной железе является *IgG2*. Увеличивая его гидрофобность, он способствует скорейшему фагоцитозу антигена *IgG1* наряду с *IgM* и *IgA*

играют роль в контроле и росте попавших в молочную железу микроорганизмов [147,176].

Одним из показателей иммунного статуса молочной железы может являться соотношение $IgG1:IgG2$. У клинически здоровых коров оно составляет 1,69, а у больных субклинической формой мастита – 1,03. Это можно связать с усилением синтеза в молочной железе $IgG2$ и в то же время ингибированием селективного транспорта $IgG1$ [110].

Одним из элементов неспецифической резистентности молочной железы являются защитные механизмы кожи молочной железы. Наиболее значимым показателем является индекс бактерицидности. Установлено, что наибольшая величина индекса бактерицидности наблюдается в первую неделю после родов. К концу лактации наблюдается снижение данного показателя на 12,1% [53].

Во время воспалительных процессов в молочной железе наблюдается тенденция к снижению бактерицидной активности кожи и повышению бактериальной обсеменённости. Наряду с этим происходит увеличение количества соматических клеток и снижение титра лизоцима M [49].

1.4 Механизм возникновения и развития субклинического мастита у коров

Воспаление молочной железы у крупного рогатого скота протекает в той же форме и с теми же закономерностями, как и в любом другом органе животного. Однако, существуют некоторые особенности, которые необходимо учитывать. Конопельцев И.Г. и Шулятьев В.Н. [59] выделяют следующие:

- уровень функционального напряжения;
- густота кровеносных и лимфатических сосудов, наличие большого количества между ними анастомозов;
- относительно высокая доступность её для микробов.

В первую очередь отмечают нарушение нервной проводимости тканей молочной железы и последующее нарушение трофики молочной железы. Наблюдается расстройство в нейрогуморальном контроле над работой молочной железы со стороны гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы. Под действием сильного болевого, токсического, биологического, термического или химического раздражения нервные элементы молочной железы в очаге воспаления переходят в состояние парабиоза. Это приводит к накоплению токсических продуктов обмена и высвобождению медиаторов воспаления. В дальнейшем воспалительный процесс протекает параллельно с пролиферативными, альтеративными и экссудативными процессами. Альтерация происходит за счет первичного повреждения тканей органа, нарушения их функции и строения. По мере распространения воспалительной реакции внутри органа, происходит отмирание и парабиоз клеток. Экссудативные процессы происходят за счет увеличения порозности сосудистой стенки. В зависимости от силы воздействия этиогенного фактора, функционального состояния и уровня местной резистентности молочной железы состав экссудата может быть различным. Это позволяет определить тип мастита и отнести к соответствующей форме. При обильном количестве серозного экссудата и эмиграцией лейкоцитов в междольковую ткань воспаление молочной железы протекает в серозной форме. Оно характеризуется катаром молочной цистерны, молочных ходов, гиперемией и большим выпотом экссудата. Часто возбудитель данного типа мастита попадает в молочную железу гематогенным и лактогенным путем. Макроскопически характеризуется увеличением в объеме, неравномерной плотностью. На разрезе заметны серовато-белые студневидные тяжи соединительной ткани, очаговая сглаженность дольчатости тканей молочной железы. При микроскопии наиболее ярко заметны отек междольковой и межальвеолярной соединительной ткани. При этом нарушено альвеолярное строение и часть альвеол заполнены серым экссудатом [58].

Невозможно целиком понять пути развития патогенного процесса в органе без анализа и мониторинга морфофункциональных изменений. Василенко В.Н. с соавторами [16] установил изменения, происходящие в молочной железе при субклиническом мастите. Важно отметить, что субклиническая форма мастита макроскопически ничем не проявляется и поставить достоверный диагноз возможно, только при помощи лабораторных методов. Микроскопически обнаружен обильный выпот серозно-катарального экссудата в альвеолы. При анализе воспалительного инфильтрата обнаружены немногочисленные сегментоядерные нейтрофилы, лимфоидные, плазматические и макрофагальные клетки. Наряду с этим общее количество лимфоцитов и лейкоцитов было увеличено, что говорит о развивающемся воспалительном процессе.

Сулейманов С.М. [127] с соавторами провёл морфофункциональную характеристику надвыменных лимфатических узлов. Было установлено увеличение лимфатических узлов при наличии субклинического мастита, отмечалась отёчность и инфильтрация жидкостью. Микроскопически отсутствовала чёткая граница между слоями тканей, капсула и трабекулы отёчные, разрыхлённые и инфильтрованы лимфоидными клетками.

При выпотевании экссудата и лейкоцитов преимущественно на поверхность слизистой оболочки развивается катаральный мастит. В свою очередь он подразделяется на две формы: катаральное воспаление молочных ходов и цистерны и катаральное воспаление альвеол. Эти формы характеризуются увеличением поражённой доли в объёме, наличием плотных узелков на поверхности. При разрезе из этих узелков выделяется слизистый секрет. Микроскопически проявляется заполнением альвеол и молочных ходов серозно-клеточным экссудатом, десквамацией эпителия, лимфоцитов, лейкоцитов и эритроцитов [97].

При затяжном течении катаральной или серозной формы мастит переходит в фибринозную форму. У коров чаще всего протекает в гнойно-фибринозной форме. При фибринозной форме наблюдается выпотевание

фибрина на слизистые оболочки и в толщи тканей молочной железы. Зачастую причиной данной формы являются патогенные микроорганизмы, например, *E.coli*, *Streptococcus pyogenes*, *B.pyocyaneus* и др., макроскопически проявляется увеличением поражённой доли молочной железы в объёме, на разрезе присутствует гноеподобная масса с примесью частиц фибрина. Полости цистерн и молочных ходов заполнены фибрином, который выглядит как налёт или крошка фибрина. Гистологически в молочных ходах и протоках наблюдается фибрин, эритроциты, лейкоциты и единичные эпителиальные клетки. Междольковая соединительная ткань инфильтрирована лейкоцитами, гистиоцитами и сильно сдавлена, уменьшена в объёме [97].

Геморрагическая форма мастита характеризуется тем, что наряду с десквамацией эпителия, происходит сильное расстройство кровоснабжения. При этом наблюдается повышенная миграция эритроцитов в межтоточную соединительную ткань, альвеолы и молочные ходы. Геморрагический мастит зачастую развивается с общим септическим поражением организма, но помимо этого может являться признаком недостатка железа в организме или наличии гипертонии. Выявить данную форму довольно легко, так как молоко приобретает розовый цвет [3,97].

Латыпов Д.Г. и Муллакаев О.Т. [69] отметили, что при маститах, возбудителем которых является *E.coli*, в поражённой доле отмечается активный лизис клеток. При этом выделяется эндотоксин, вызывающий местную токсемию. При стрептококковом поражении молочной железы отмечается повреждение слизистой оболочки молочной цистерны и молочных ходов с последующей десквамацией эпителия. В последующем наблюдается фиброз интра-альвеолярных тканей и атрофия альвеолярных клеток в поражённых долях молочной железы. Когда возбудителем мастита являются стафилококки, последние лимфогенным путём попадают в паренхиму молочной железы. В результате этого развивается обильный

воспалительный отёк. Чаще всего при стафилококковой инфекции развивается хроническая или субклиническая форма мастита.

Одним из самых частых возбудителей мастита высеянных из секрета поражённых долей молочной железы является *E.coli*.

Lisa J. White с соавторами [157] провела исследование эпителия молочной железы в динамике инфицирования *E.coli*. Была использована математическая модель и установлено, что в большинстве случаев микроорганизм *E.coli* в резервуаре эпителиальных клеток молочной железы выживет и не будет уничтожен клетками. Данное исследование позволяет точнее понять механизмы иммунитета при мастите.

Сузанский А.А. [125] установил роль патогенной микрофлоры при развитии определённой формы мастита. При субклинической форме мастита преимущественно была выделена культура *Staph.epidermidis*. Наблюдается отторжение альвеолярного эпителия в состоянии дистрофии, межальвеолярная соединительная ткань инфильтрирована лимфогистиоцитарными клетками, вдоль молочных протоков наблюдаются инфильтраты из мононуклеарных клеток. Тонус выводящей системы альвеол нарушен, что выражается в застое секрета в просвете альвеол и выводящих протоков. Наблюдается увеличение нейтрофилов до 90,0% от начального уровня. При катаральном и гнойно-катаральном мастите преобладала культура *Staph.aureus*. При микроскопии был обнаружен некроз и гистолиз железистой ткани, начало образования абсцессов и образование рубцовой ткани. Воспалительный ответ при стафилококковом поражении (как *Staph.aureus*, так и *Staph.epidermidis*) характеризуется хроническим течением, при котором первичные и вторичные альтеративные процессы будут обуславливать репаративно-продуктивную фазу, завершающуюся склерозом и фиброзом секреторной ткани поражённых долей [126].

Поражение грамтрицательной патогенной микрофлорой происходит не только внутри молочной железы, но и оказывает действие на весь организм, происходит это из-за эндотоксинов, содержащихся в клеточной

стенке. Установлена роль эндотоксина в ослаблении высвобождения ЛГ из аденогипофиза [81,173].

Золотистый стафилококк остаются самой серьезной проблемой мастита у молочного скота, поскольку его лечение далеко не всегда эффективно и во многих случаях инфекции становятся хроническими, что требует выбраковки пораженных животных. Мастит, вызванный этим возбудителем, успешно контролируется только путем предотвращения новых инфекций и выбраковки больных животных [154].

Основная причина низкого уровня излечения заключается в его способности создавать микроабсцессы, которые предотвращают действия антибиотиков на возбудитель [165].

По данным исследований, производственные потери, вызванные стафилококковым маститом, обычно носят долгосрочный характер. Возбудитель вызывает необратимое повреждение секреторной ткани молочной железы, которое впоследствии заменяется соединительной тканью, что снижает способность коровы производить молоко [178].

Помимо прочего, существуют данные о способности *Staph.aureus* связываться с жировыми шариками с последующей агрегацией в сыром молоке. Это существенно осложняет идентификацию данного микроорганизма при некоторых видах микробиологического исследования. Эта характеристика *Staph.aureus* может быть фактором, определяющим вирулентность развития мастита крупного рогатого скота, особенно как хронического заболевания [163].

В патогенезе мастита сложно переоценить значимость иммунных реакций. Они определяют течение и продолжительность болезни.

Желавский Н.Н. [30] отметил особенности иммунобиологических аспектов патогенеза при субклинической и гнойно-катаральной форме мастита. Отмечены нарушения функционального состояния Т-звена специфического иммунитета, снижение бактерицидной активности сыворотки крови и фагоцитоза. Наряду с этим, происходило изменение

цитохимической реактивности фагоцитарных клеток и увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов и молекул средней молекулярной массы [63].

Большую работу по изучению иммунологического статуса больных маститом коров провёл Климов Н.Т. с соавторами [51,52], установлена эозинофилия при раздражении молочной железы, а при субклинической форме мастита наряду с эозинофилией наблюдалась лимфоцитопения и общее снижение иммунного статуса. У коров с клинически выраженным катаральным маститом выявлены более глубокие нарушения иммунологического гомеостаза: снижение содержания в крови лейкоцитов на 2,8%, лимфоцитов — на 23,1% на фоне повышения более молодых форм нейтрофилов — на 78,5%, бактерицидной активности сыворотки крови — на 18,1%, фагоцитарной активности лейкоцитов — на 22,7%, фагоцитарного числа — на 24,4%, фагоцитарного индекса — на 12,6%, эозинофилов — на 59,6%, моноцитов — на 68,8%, общих иммуноглобулинов — на 54,6% и циркулирующих иммунных комплексов — на 72,2%.

При субклинической форме мастита установлено увеличение содержания интерлейкина-2, фактора некроза опухолей- α , интерферона- β , γ соответственно в 1,7; 1,9 и 2,3 раза, содержания лейкоцитов — на 5,9%, в том числе эозинофилов — на 48,6%, палочкоядерных нейтрофилов — на 82,6%, моноцитов — на 28,6%, лизоцимной активности — на 41,7%, ФАН — на 3,6%, ФИ — на 7,7%, ФЧ — на 10,8%. Данные исследования позволят применять ряд цитокинов как маркер скрытого воспаления молочной железы. Подробное изучение действия иммунитета при мастите позволит создать схему лечения, основанная на интерферонах или интерлейкинах, что станет прекрасной альтернативой антибиотикотерапии [54].

При дальнейшем исследовании показателей крови установлено, что при субклиническом мастите нарушается белковый обмен. Помимо этого, наблюдается увеличение индекса эндогенной интоксикации, а также активизация процессов перекисного окисления липидов [55].

Надточій В.М. с соавторами [77] установил изменение физико-химического состава молока при заболевании маститом. В результате проведенных исследований было установлено незначительное уменьшение количества массовой доли жира в секрете молочной железы больных коров. За время опыта в осенне-зимний и весенний периоды наблюдали рост массовой доли белка в молоке на 0,31 и 0,38%. Установлено снижение плотности молока от больных коров независимо от сезона года.

Kasey Moyes M. [159] с рядом авторов провёл исследование экспрессии генов во время искусственно воссозданного воспаления молочной железы. Были исследованы две группы животных с разными рационами. В одном рационе создавался отрицательный баланс энергии и коровы 7 дней получали от корма только 60,0% от необходимой энергии. Через 5 дней после ограничений, интрацестернально животным инъецировали 5000 КОЕ *Streptococcus uberis*. Затем была проведена экстракция РНК из биопсии поражённых долей у 2 групп животных. Дифференциальная была экспрессия у 287 генов. Наиболее подвержены нарушению энергетического баланса это передача сигналов ИЛ-8 (10 генов), сигналов рецепторов глюкокортикоидов и NRF2-опосредованная реакция на окислительный стресс. При отрицательном балансе энергии также снизилась экспрессия генов, ответственных за рост клеток и пролиферацию, развитие клеток. Что касается иммунного ответа, то ген HLA-A активируется при недостатке энергии, тогда как большинство генов, участвующих в иммунный ответе подавлялись, например, AKT1, IRAK1, MAPK9 и TRAF6. Данные исследования позволяют точнее понять пути развития мастита и участие в них отрицательного энергетического баланса.

Шурдуба Н.А. [137] установил изменение в содержании АТФ в молоке больных маститом коров. Исследованиями установлено, что в 35,9% проб молока от больных субклиническим маститом коров уровень АТФ-биолюминесценции в 1,4 раза превышал показатели у животных с более низкими значениями АТФ. Отмечено, что 68,8% коров в группе с высоким

уровнем АТФ-биолюминесценции заболело клиническим маститом в течение недели.

Peters M.D.P. [164] установил, что поражение маститом приводит к снижению термической и болевой чувствительности молочной железы. Это свидетельствует о большой глубине патологических процессов в молочной железе при субклинической форме мастита. Снижение нервной чувствительности является следствием нарушения трофических процессов в молочной железе.

О нарушении обменных процессов в молочной железе при субклиническом мастите свидетельствует и снижение лактозы после заболевания. Это позволяет использовать уровень лактозы как маркер мастита наряду с количеством соматических клеток [140].

У здоровых коров через 42 ч после индуцированного ПГФ_{2α} лютеолизиса введенный эндотоксин в течение 6 ч снижал пульсаторную частоту и пиковые пульсаторные концентрации ЛГ.

Самохин А.С. [119] с соавторами провёл исследования задержки овуляции у коров, переболевших маститом. Коровы, переболевшие маститом, в 15-28 дней после отёла имели задержку овуляторной активности по сравнению со здоровыми и переболевшими в первые 14 дней после отёла. Высокие показатели преждевременного лютеолизиса наблюдали у коров, поражённых грамотрицательным возбудителем мастита по сравнению с грамположительными возбудителями и здоровыми, 46,7%, 8,3% и 2,0% соответственно.

Косовский Г.Ю. [64] с соавторами также проводил исследования по нарушению работы репродуктивной системы коров после мастита. У 40,9% больных маститом коров диагностировали те или иные нарушения репродуктивной функции. В 42,0% случаев сочетание воспаления молочной железы и гинекологических патологий приходилось именно на субклиническую форму. В дополнение к маститу чаще диагностировали эндометриты (15,0 и 17,9%), реже - субинволюцию матки (7,1 и 8,8%) и

задержание последа (6,2 и 6,3%); другие нарушения репродуктивной системы регистрировали в 7,5 и 10,9% случаев, к которым относили овариопатологию, аднекситы, вагиниты и вульво-вагиниты.

Narender Kumar [160] с учеными исследовал репродуктивные показатели у коров, переболевших маститом. Были проанализированы данные от 835 лактирующих коров, пораженных клиническим маститом в течение 12 лет (2001-2012 гг.). У коров единожды переболевших маститом увеличилось время до обнаружения течки. Открытых дней и попыток осеменений было больше у животных с рецидивами мастита или перенесших тяжёлую форму мастита.

Установлено, что субклиническая форма мастита также наносит ущерб репродуктивной системе, особенно у молодых животных.

В исследовании проводимом Schrick F.N. [168] установлено, что переболевание маститом коров в первую половину лактации, еще до первого осеменения, приводит к увеличению сервис периода, среднего количества осеменений.

1.5 Современные подходы к лечению и профилактике мастита у коров

В современном животноводстве лечение мастита должно быть комплексным и охватывать все стороны этиологии и патогенеза. Наряду с этим лечение должно быть терапевтически эффективным и экономически целесообразным [81]. При появлении воспаления молочной железы среди животных в стаде необходимо применять не только меры по лечению болезни, но и устранить проблемы в содержании, кормлении и эксплуатации [37].

Создание эффективной схемы лечения и профилактики мастита позволит увеличить срок производственного использования коров и повысить эффективность молочного скотоводства [79].

В настоящее время существует множество методов лечения мастита, однако без устранения нарушений содержания и кормления больных животных, лабораторного контроля результатов работы ветеринарных специалистов, эффективность лечебных мер может быть достаточно низкой. Отмечено, что при использовании самых эффективных и современных методов лечения 10,0-15,0% коров остаются невылеченными окончательно. В данный момент основным направлением лечения мастита является этиотропная терапия, то есть устранение патогенной микрофлоры, попавшей в молочную железу [45,102,141].

Наиболее популярными препаратами, применяемыми для этиотропного лечения, являются антибиотики. Современный рынок фармацевтических препаратов предлагает широкий спектр продуктов для борьбы и профилактики мастита. Выбрать единую эффективную схему борьбы на все случаи невозможно, поэтому, наряду с учетом всех факторов, следует правильно использовать лекарственные средства для эффективной борьбы с маститом в стаде [102,107].

Алиев А.Ю. [4] проводил изучение эффективности применения комбинированного антибактериального средства Тиациклин для лечения субклинической формы мастита. Был установлен большой процент эффективности данного препарата (95,0 %).

Зарубежный исследователь Suojala L. с соавторами [79,171] в своей работе использовал энрофлоксацин в качестве основного антибактериального средства при лечении мастита. В качестве критерия эффективности лечения использовались определение активности N-ацетил- β -d-глюкозаминидазы, клинические методы и культивирование микрофлоры секрета молочной железы. Была установлена низкая эффективность энрофлоксацина для лечения мастита, вызванного *E. coli*. Автор подчёркивает, что на начальных этапах мастита, вызванного эшерихией, целесообразно применять патогенетическую терапию, а именно инфузионную терапию и применение противовоспалительных средств. Но при тяжёлом протекании

«эшерихиозного» мастита возможно применение антибиотиков группы фторхинолонов или цефалоспоринов [172].

Компания Байер Энимэл Хельс ГмбХ, а именно Пирро Франц, Фраатц Кристине, Фройман Робрехт [88] проводили исследование эффективности энрофлоксацина для лечения мастита в составе препарата *Baytril*®. Была установлена высокая эффективность препарата в сравнении с препаратом *Cobactan LC*®.

Одними из самых популярных действующих веществ в антибиотиках для лечения мастита долгое время были пенициллин G и тетрациклин. Однако последние исследования показали, что тетрациклин связывается пористыми мицеллами казеина, что снижает его антибактериальную активность [156].

При исследовании микрофлоры молока, полученной от больных маститом коров, установлено, что наибольшую устойчивость микроорганизмы имеют к так называемым «старым» антибиотикам, а именно к группам тетрациклинов и пенициллинов. Наименьшую устойчивость микроорганизмы имели к цефалоспорином третьего поколения [142].

В последние годы для лечения мастита большую популярность получили антибиотики группы цефалоспоринов. Применение цефтиофура гидрохлорида показало такую же клиническую эффективность [145].

При этом стоит отметить о слабом эффекте внутримышечного введения цефтиофура гидрохлорида при клинически выраженном мастите. Интрамаммарное введение антибиотиков при такой форме мастита более предпочтительно [177].

В дальнейшем был получен патент по использованию энрофлоксацина. В качестве профилактики мастита в период сухостоя и в новотельный период часто применяются интрацистернальные антибиотики пролонгированного действия. Применение таких антибиотиков эффективнее совместно со специальным герметиком для сосков *Teatseal* на основе субнитрата висмута [150].

Помимо использования антибактериальных препаратов существует большой выбор альтернативных методов лечения. Однако широкого коммерческого распространения они не получили. Зачастую это связано с отсутствием клинических испытаний с участием животных разных пород, направлений продуктивности и т.д. Антибиотики зарекомендовали себя как надёжное и зачастую эффективное средство борьбы с маститом, поэтому к новым методам борьбы с маститом ряд ветеринарных специалистов могут относиться со скепсисом. Качественно проведённый ряд клинических испытаний, а также безопасность применения препарата для молока являются важными критериями для использования препарата от мастита.

Было установлено, что применение гомеопатического «Мастометрина» внутримышечно совместно с интрацистернальным введением комплексного препарата «Мастигет-форте» повышает терапевтическую эффективность на 15,0% [47].

Шкиль Н.Н. [135] проводил исследования терапевтической эффективности нового гомеопатического препарата Мастигом. Было установлено повышение чувствительности микрофлоры к некоторым антибиотикам у циркулирующей микрофлоры. Эти данные позволяют сделать вывод о рациональности применения гомеопатических средств вместе с комплексной антибиотикотерапией, однако, применение гомеопатических средств в качестве монотерапии вызывает сомнения.

Применяя противомаститные препараты, содержащие антибиотики, необходимо строго контролировать сроки браковки молока. Частое введение в молочную железу антибиотиков способствует появлению маститов микозного происхождения [66,111].

О иммунодефицитных состояниях молочной железы при массовой и бесконтрольной антибиотикотерапии в своей работе отметил Париков В.А. [78].

На фоне угнетения антибиотиками гуморального и клеточного звеньев иммунитета наблюдается интенсивное размножение в молочной

железе грибов рода *Candida*, что нередко и обуславливает развитие так называемого кандидамикозного мастита [118].

Всё больше современных исследований проводится для создания эффективной схемы лечения мастита без применения антибиотиков. Одним из средств борьбы с маститом являются биогенные стимуляторы на основе тканевых препаратов.

Так, в своих исследованиях Шаев Р.К. [81,132,133,134] изучил биохимический состав крови после применения стимуляторов «ЭПЛ» (экстракт плаценты с лещенником) и «ПДЭ» (плацента денатурированная эмульгированная). Препараты вводились в область наружных паховых лимфатических узлов. По биохимической картине крови было установлено, что «ЭПЛ» и «ПДЭ» стимулируют не только местные факторы защиты молочной железы, но оказывают действие на гуморальные факторы защиты всего организма. Благоприятное влияние препарата «ЭПЛ», по сравнению с «ПДЭ», более выражено по большинству исследованных показателей крови. В составе «ЭПЛ» содержатся вещества, которые усиливают регенеративную способность молочной железы и повышают иммунобиологические свойства организма.

Помимо биохимических исследований Шаев Р.К. и Багманов М.А. [81,134] провели также сравнительные клинические исследования препаратов «ЭПЛ» и «ПДЭ». При клинической форме серозного мастита эффективность «ЭПЛ» составляла 81,8%, эффективность «ПДЭ» составила 63,6%. В случае с субклинической формой эффективность «ЭПЛ» составила 100,0%, а эффективность «ПДЭ» 81,8%. Можно сделать вывод, что препарат «ЭПЛ» более эффективен по сравнению с «ПДЭ», однако, проведённых клинических исследований недостаточно [81].

Деринов А.А. [26] с соавторами проводили апробацию биогенных стимуляторов «Миелопид» и «Риботан». Миелопид, или В-активин — препарат пептидной природы, выделенный из супернатанта культуры клеток костного мозга млекопитающих (свиней или телят), разработанный на базе

Института иммунологии РАМН РФ и МГАВМиБ им. К.И. Скрябина. Риботан — комплексный иммуномодулирующий препарат, состоит из смеси низкомолекулярных полипептидов и низкомолекулярных фрагментов РНК. Было установлено пролонгированное действие данных иммуномодуляторов [72,80,81].

Необходимо проведение экспериментов с различными физиологическими группами животных, породами, возрастами, различными методами содержания для установления компетентной оценки эффективности биогенного стимулятора Кораблёва Т.Р. с соавторами [60] проводила исследование антагонистических свойств *Bac.subtilis* по отношению к возбудителям мастита. *Bac.subtilis* обладает антагонистической активностью по отношению к наиболее распространённым возбудителям субклинического мастита *P. vulgaris* и *Escherichia coli* и оказывает бактериостатическое действие на *Staph.aureus*. Однако данные исследования проводились *invitro*, требуются в дальнейшем исследования на животных.

Тарабукина Н.П. [128] с соавторами проводили исследование эффективности культуральной жидкости из штамма *Bac.subtilis* ТНП-3. Установлена высокая лечебная эффективность данного препарата, сокращение времени выздоровления и отсутствие раздражения тканей молочной железы [80].

Также о применении *Bac.subtilis* в лечении субклинического мастита в своей диссертации говорит Павленко О.Б. [80,84]. Были исследованы препараты Ветом-3 и Ветом-1.1, содержащие споровые культуры *Bac.subtilis*. Установлена рациональность применения Ветом-3 для лечения субклинической формы мастита.

Также Павленко О.Б. совместно с Василенко В.Н. [80,82] установили состав симбионтной микрофлоры молочной железы и выявили её антагонистические свойства по отношению к ряду возбудителей мастита. Возможно, теоретическое применение симбионтной микрофлоры в качестве монотерапии для лечения субклинического мастита, однако, это займёт

продолжительное время, что в условиях животноводческих комплексов неприемлемо. Использование симбионтной микрофлоры после лечения субклинического мастита другими средствами способствует восстановлению биоценоза молочной железы и профилактирует появления нарушения дисбактериозов молочной железы.

Было показано, что *L.Lactis* LMG 7930 обладает антагонистическим действием против патогенов, вызывающих мастит жвачных животных [59].

Проведено углубленное исследование иммунного ответа молочной железы, индуцированного интрамаммарным инокулятом живой культуры штамма LMG 7930, на модели мастита у мышей. В работе сообщается, что *L.Lactis* LMG 7930, введенный в паховые железы мышей перед инъекцией *Staphylococcus chromogenes*, снижает нагрузку патогенов за счет улучшения врожденного иммунного ответа. В последующем необходимо изучать данный микроорганизм для использования его как пробиотика при лечении мастита у коров [143].

Также известно, что интрацистернально введение культуры *Lactobacillus lactis*. Когда молочнокислые бактерии вводятся в четверть молочной железы, они вызывают значительное увеличение поступления нейтрофилов и лимфоцитов в молочную железу. Введение живой культуры *L.lactis* DPC3147 в молочную железу усиливает врожденный иммунный ответ. Экспрессия генов IL-1 β и IL-8 была заметно увеличена у животных, получавших DPC3147, причем самая высокая экспрессия соответствовала высокому количеству соматических клеток в секрете молочной железы крупного рогатого скота. Более того, живые культуры *L.lactis* DPC3147 показали тот же потенциал, что и антибиотикотерапия, для ликвидации стойкого субклинического мастита [141].

Изучено ингибирующее действие пробиотических микроорганизмов *L.acidophilus* DSM 20079, *L.plantarum* ATCC 8014, *L.casei* ATCC 39392 и *L.reuteri* ATCC 23272 против *Staph.aureus*. Наибольшим бактериостатическим действием обладает *L.plantarum*, что в будущем

позволит использовать данный микроорганизм в качестве терапии стафилококкового мастита [170].

Иммунобиотические микроорганизмы могут быть использованы в качестве эффективного иммунобиотехнологического инструмента для борьбы с маститом, что в конечном итоге приведет к развитию независимого от лекарств здорового производства молока [155].

Помимо бактерий антагонистов для лечения мастита возможно использование других биологических агентов.

Titze [152] с коллегами проводила исследование по изучению литических способностей бактериофагов против *Staph.aureus invitro*. Применялась смесь бактериофагов STA1.ST29, EB1.ST11 и EB1.ST27 в соотношении 1:1:1. Было обнаружено, что почти две трети изолятов могут быть лизированы хотя бы одним из тестируемых фагов. Значительная редуцирующая способность фаговой смеси в сыром молоке способствует дальнейшим исследованиям *invivo* [179].

В России Пименов Н.В. [103] с соавторами изучал эффективность применения бактериофагов для лечения мастита. Использовался препарат «Фагодерм (КРС)», включающий вирулентные активные бактериофаги к большинству потенциально патогенных и условно-патогенных культур, выделенных из секрета молочных желез при маститах. Препарат «Фагодерм (КРС)» - экспериментальная серия включал 51 вид бактериофагов. Было установлено, что однократное применение препарата «Фагодерм (КРС)» в период запуска обеспечивает терапевтическую эффективность 87,6% [79,80].

Решетка М.Б. [1] разработал и изучил эффективность двух новых средств для лечения и профилактики мастита. Одним из них является профмастит – гель, используемый для профилактики мастита при переводе коров в сухостой. Имеет пленкообразующим и бактерицидным действием. По сравнению с аналогичным средством *ProfilacDryOff* его эффективность выше в 1,6 раз. Также был разработан интрацистернальный препарат для лечения мастита сангвимаств. Активным действующим веществом его

является смесь двух бисульфатов алкалоидов - сангвинарина и хелеритрина. Его терапевтическая эффективность при лечении серозного мастита составила 100,0%, катарального 94,5%, гнойно-катарального 87,5%.

Комплексный препарат на основе спиртового экстракта прополиса «Биогель 10» применяется для лечения субклинического, серозного и катарального мастита. Прополис усиливает действие факторов естественной резистентности и иммунитета, а натрий карбоксиметилцеллюлоза пролонгирует действие флавоноидов – основного биологически активного вещества прополиса [86].

Воробьева Н.В. [88] с соавторами разработала препарат для лечения мастита у лактирующих коров. Препарат включает в себя янтарную кислоту 1,0%, АСД ф-2 2,0%, йод 0,1%, йодистый калий 0,5%, новокаин 0,5%, спирт поливиниловый 1,0%, остальное - дистиллированная вода. Эффективность данного препарата при катаральном мастите составила 88,2%, а при субклинической форме мастита 94, 1% [80].

Воробьевой Н.В. [91] был разработан препарат для внутрицистернального введения, содержащий формалин. Препарат содержит формалин 40,0% - 8,0 мл, янтарную кислоту - 10,0 г, АСД – 2 ф - 40,0 мл, гелеобразователь - 30,0 г, воду дистиллированную до 1000,0 мл. Была установлена лечебная эффективность препарата 100,0%, профилактическая 93,4%.

В качестве субдермального средства для лечения мастита Андреев Г.М. [87] предложил использование следующей мази. Мазь содержит димексид в количестве 1,0%, вазелин 85,0-95,0%, стафилококковый анатоксин - остальное. Применение способа повышает эффективность лечения, сокращает сроки выздоровления.

При использовании тканевого препарата молочной железы была установлена положительная динамика в показателях количества нейтрофилов, реакции фагоцитоза, увеличение количества Т- и В-

лимфоцитов. Однако наибольшую эффективность тканевой препарат молочной железы имеет в сочетании с бициллином-3 и неодудоксалом [13].

Шабунин С.В. [90] с авторами разработал тканевой препарат Аминоселетон. Аминоселетон - тканевый препарат, полученный из селезенки методом криофракционирования. Это лекарственное средство применяют при иммунодефицитных состояниях различной этиологии. Терапевтическая эффективность аминоселетона в сочетании с интерферонами α и γ составила 87,5 % [81].

Использование гирудина – секрета пиявки оказывает противовоспалительное местное и общее действие, а также стимулирующее влияние на функцию гемопоэза красного костного мозга у больных маститом коров. В исследовании, проводимом Кондратьевой М.М., Сидоровой К.А., Глазуновой Л.А. [57] было установлено снижение СОЭ и сокращением количества лейкоцитов на 19,5%, увеличилось содержание гемоглобина и стабилизировался гематокрит.

Глазунова Л.А. и Анодина М.М. [20] в своей работе отметили, что применение гирудотерапии особенно актуально при субклинической форме мастита. Эффективность применения пиявок в их опыте составила 100,0%, а экономически данное лечение существенно выгоднее по сравнению с антибиотикотерапией.

Для лечения и профилактики субклинического мастита возможно применение кормовых добавок.

Uradhayaу А.К. [174] в своем исследовании установил, что повышенное содержание цинка в кормовых добавках способствует снижению количества соматических клеток в организме коров.

Помимо кормовых добавок возможно другое использование соединений цинка для лечения субклинического мастита. Иванова Е.А. и Коба И.С. [34] использовали гель на основе хелата цинка в качестве монотерапии при субклинической форме мастита. Терапевтическая

эффективность составила 70,0%, а при совместном использовании нестероидных противовоспалительных средств 85,0% [99].

Компания «БАЙЕР ЭНИМЭЛ ХЕЛЬС ГМБХ» в качестве средства по борьбе с маститом бактериальной этиологии предложила использование лизобактина. Лизобактин вводят интрамаммарно в дозе от 25,0 до 1000,0 мг на четверть молочной железы. Применение данного препарата эффективно и безопасно в молочной среде молочной железы, включая лактирующих коров, и приводит к быстрому и пролонгированному эффекту [84].

Войтенко Л.Г. [18,19] с соавторами провела исследования эффективности активного физиологического раствора (АФР) для лечения субклинического мастита. В сравнении с Мастисаном А АФР оказался эффективнее на 20,0%, а в сочетании с тривитом эффективность препарата составила 100,0%. Помимо этого, данный препарат экономически эффективен и позволяет использовать молоко без ограничений.

Сорокина И.А. и Киселева Е.В. [123] проводили ветеринарно-санитарную экспертизу молока после применения хлорофиллипта для лечения мастита. Это противомикробное средство растительного происхождения, обладающее бактериостатическим и бактерицидным действием, особенно в отношении стафилококков. В результате интрацистернального введения хлорофиллипта при катаральном мастите его эффективность составила 86,7%. Хлорофиллипт не оказывает негативного влияния на ветеринарно-санитарные показатели молока, и оно целиком и полностью соответствует показателям СанПин.

Одним из передовых средств для лечения мастита являются интерфероны. Интерферон бычий рекомбинантный, являясь видоспецифичным белком, проявляет иммуностимулирующую и противовирусную активность у крупного рогатого скота. Эффект препарата определяется суммарным действием экзогенного белка на пораженные клетки и быстрой индукцией системы эндогенного интерферона, клеточного и гуморального иммунитета [52,109].

Климов Н.Т. [17] с соавторами предложил в качестве средства лечения мастита использование бычьего рекомбинантного интерферона. Данные его исследования позволяют сделать вывод о целесообразности применения интерферонов α и γ и Аминоселетона, так как у молока снижается бактериальная обсемененность, содержание соматических клеток, общих иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и лизоцима.

Одним из новейших препаратов для лечения мастита является «Субмастин-КРС». Он представляет собой смесь видоспецифических для КРС рекомбинантных цитокинов суммарной активностью не менее 1×10^4 МЕ/мл, витамина А - 75000 МЕ/мл и вспомогательных веществ [130].

В исследовании Грицюк В.А. [130] с соавторами было доказано, что применение препарата «Субмастин-КРС» позволяет достичь 83,6% терапевтической эффективности, что на 16,0% выше, чем при применении ПДЭ.

Известно использование иммуномодулятора «Миксоферон» для терапии субклинического мастита. Была установлена высокая лечебно-профилактическая эффективность и возможность использовать иммуномодулятор для коррекции иммунодефицитного состояния коров с субклиническим маститом [117].

В качестве инструментального метода лечения мастита Ирхина В.К. с соавторами [44] предложила использование электропунктуры. Была предложена схема согласно которой проводилась электро-рефлексотерапия по биологически активным точкам (БАТ) кожи № 34 и 67. Затем применялись гомеопатические препараты в первый день — однократно «Лиарсин»; во 2, 3, 4 дни «Мастометрин»; в 5 и 6 дни — «Травматин». Курс лечения — 7 дней.

Мхеидзе И.В. с коллегами [96] разработал автономное фототерапевтическое устройство для лечения мастита. Сущность полезной модели заключается в воздействии на пораженный участок животного

электромагнитным излучением видимого спектра с длиной волны 440-480 нм. Излучение с данной длиной волны обладает выраженным бактерицидным действием.

Войтенко Л.Г. с соавторами [95] разработали устройство для лечения острой формы мастита с помощью воздействия холодом на поражённый участок. Данное устройство возможно использовать только в первые сутки воспаления молочной железы [80].

Стоит отметить о такой стороне профилактики и лечения мастита как вакцинация стада. Стоит отметить, что применение вакцин экономически и терапевтически выгодно только в качестве профилактических мероприятий. Специфическая иммунизация стада совместно с соблюдением технологии доения, содержания. Также неуместно применения вакцин в стадах с высоким процентом поражения стада маститом [175].

Скосырских Л.Н. [125] говорит о перспективах применения вакцин против мастита в нашей стране. Автор проводит сравнительную характеристику двух вакцин «Стартвак», производитель Laboratorios Hipra (Испания) и «Ваколин», производитель ООО «Пробиотик Плюс» (г. Москва) по лицензии Otto Christian LidereHandels GmbH (Германия).

Однако на момент исследования не было опубликовано данных о практическом применении вакцин. О результате иммунизации молочных коров с помощью вакцины Ваколин в своей работе подробно написал Амануллин Р.А. и Грязнева Т.Н. [5]. Через 6 месяцев после двукратной вакцинации частота выявления клинических и субклинических маститов снизилась с 32,0% до 19,1%. Было проведено исследование молока на определение количества СК, которое показало снижение количества проб с повышенным содержанием СК с 37,0% до 28,8%, а средний показатель СК у коров, больных маститом снизился до уровня 480 тыс./мл. В последующем после 18 месяцев вакцинации уровень заболеваемости мастита снизился до 6,1%.

Исакова М.Н. [45] с учеными проводила изучение иммунного статуса организма после проведения вакцинация препаратом Стартвак. Применение противомаститной вакцины «Стартвак» способствовало повышению показателей иммунного статуса, так на фоне применения вакцины отмечено увеличение количества Т-лимфоцитов на 12,1%, В-лимфоцитов на 7,0% и фагоцитарной активности нейтрофилов — на 14,3%.

Поздеев А.В. [104] в своей работе подробно описал методику производства, схемы вакцинации и экономическую эффективность применения стафилококковой анатоксин-вакцины. Вакцина создана из *Staphylococcus aureus* с выраженными с плазмокоагулирующими или гемолитическими свойствами. Несмотря на то, что данный возбудитель является наиболее распространённым, не следует исключать появление мастита другой этиологии.

Школьников Е.Э., Анисимова Л.В., Раевский А.А. и др. [92] создали гидроокисьалюминиевую вакцину против мастита коров стрептококковой этиологии. За основу были взяты микроорганизмы штаммов *Streptococcus agalactiae* 6150 серогруппа В и *Enterococcus faecalis* 356 серогруппа D. При применении заявляемой вакцины технический результат заключается в повышении резистентности коров к заболеваниям маститом, профилактическом эффекте в течение 12 месяцев при двукратном вакцинировании.

Freick M. [149] проводил изучение эффективности двух вакцин Startvac® и Bestvac®. Обе вакцины содержат специфические штаммы *Staph.aureus*. В полевом испытании не было установлено снижения появления клинического мастита и продолжительности его лечения, но было установлено снижение популяции *Staph.aureus* в секрете молочной железы у исследуемых коров по сравнению с контрольной группой.

В качестве комплексной мази исследователями предложены следующие компоненты: на 100,0 г добавляют в оптимальных количествах: 1,0гводного раствора 1,0%-ной концентрации жидкого резорцина; 2,0 г

молочной кислоты 2,0%-ной концентрации; 5,0 г димексида; 6,0 г воска пчелиного; 34,0 г ланолина и 52,0 г вазелина. Данная мазь не вызывает увеличения количества соматических клеток в молоке, соответственно не вызывает раздражающего эффекта [93]. Описано применение полисептоловой мази при гнойно-катаральном мастите в сочетании с антибактериальным препаратом «Мастит-форте», окситоцином и гормональным противовоспалительным препаратом «Дексафорт». Доказана большая эффективность по сравнению с камфорной мазью [108].

Бритвина И.В. и Коротких В.П. [12] разработали несколько рецептов мазей на основе растительных компонентов для терапии клинического и субклинического мастита. Разработаны рецепты фитонцидной мази для лечения и профилактики маститов коров на основе хвои, капусты белокочанной, клюквы, новокаина, хлоргексидина и других компонентов. Использование комбинации препаратов оказывает зачастую больший терапевтический эффект нежели использование монотерапии.

Применение гомеопатического препарата «Травма-гель» и пихтоиновой мази показало высокую эффективность при субклиническом мастите и исключили браковку молока [66].

Препарат «Интрасан» содержащий в своём составе диметилсульфоксид и калия йодид, а в качестве вспомогательных веществ натрия тиосульфат применяется для лечения и профилактики субклинических и клинических форм мастита. Использование интрасана в качестве средства для профилактики мастита в сухостойный и лактационный периоды имело положительный эффект (72,0 %). Также, в сыворотке секрета молочной железы у этих животных отмечено самое низкое количество иммуноглобулинов ($3,9 \pm 0,1$), что указывает на снижение антигена и его нейтрализацию после применения интрасана [136].

1.6 Заключение по обзору литературы

Исходя из литературных данных, можно сделать вывод о большом поражении субклиническим маститом коров, не только на территории Российской Федерации, но и ряда других стран. Распространение среди животных субклинического мастита может составлять от 5,0% до 40,0%, что существенно больше, чем клинически выраженного мастита. Такое большое распространение заболевания наносит существенный экономический ущерб сельскому хозяйству. Это делает поиск новых эффективных способов лечения актуальной проблемой.

Высокий процент заболеваемости маститом можно объяснить обилием этиологических факторов, которые приводят к болезни. Большая часть случаев мастита приходится на нарушения, связанные с работой доильного зала. Контроль за давлением в вакуумной системе, частотой работы пульсатора, своевременная замена сосковой резины, должен производиться постоянно и безукоризненно. Это позволит существенно снизить процент поражения маститом животных. Помимо этого, большое значение играет соблюдение санитарно-гигиенических правил как в доильном зале, так и в месте содержания животных. Данные факторы довольно тяжело контролировать в глобальном масштабе, так как они очень тесно связаны с человеческим фактором и во многом зависят от добросовестности работников и специалистов. Лактогенный путь передачи возбудителя от больной коровы к здоровой остаётся наиболее распространённым. Это позволяет сделать вывод, что главенствующую роль в распространении мастита играют микроорганизмы – возбудители мастита. Их изучение является одним из передовых направлений в изучении воспаления молочной железы у крупного рогатого скота.

К предрасполагающим маститу факторам следует также отнести возраст коровы, её молочную продуктивность, морфометрические показатели молочной железы. 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 обилие фенотипических факторов, их влияние на заболеваемость в разы меньше по сравнению с биологическими и механическими этиологическими факторами. Изучение предрасположенности к маститу имеет значение при формировании программ профилактики и проведении селекции животных.

В данный момент большинство исследователей сходятся во мнении, что главенствующую роль в развитии мастита играют патогенные микроорганизмы. Даже при первичном воздействии механического фактора, дальнейшее развитие воспалительного процесса протекает при участии микроорганизмов. Обилие возбудителей мастита (известно более 140) усложняет лечение и требует поиска новых методов терапии. Усложняет терапию субклинического мастита и отсутствие специфического возбудителя присущего данной форме патологии. Современные исследования отечественных и зарубежных учёных направлены на изучение патогенного воздействия отдельных возбудителей мастита на молочную железу, поиска новых средств борьбы с конкретными микроорганизмами, а также поиска новых микроорганизмов - возбудителей мастита. Большая часть исследований посвящена изучению устойчивости микроорганизмов к различным лекарственным средствам. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам имеет генетическую предрасположенность и тщательное изучения 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. При попадании микроорганизма в молочную железу прежде, чем он вызовет цепочку патогенетических реакций, ему предстоит пройти несколько «уровней защиты» молочной железы. Исходя из этого можно сделать вывод, что возбудитель мастита довольно устойчивый к воздействию иммунной системы микроорганизм. Это подтверждает идею о том, что бороться с таким

микроорганизмом необходимо комплексно. Проблема субклинического мастита также специфична тем, что отсутствуют клинические признаки, что усложняет диагностику мастита. Процессы альтерации, экссудации и пролиферации существенно снижены, однако отсутствует и полноценный иммунный ответ организма. При отсутствии макроскопических изменений микроскопические изменения характерны для воспалительного процесса. Субклиническая форма мастита может длительное время патогенно воздействовать на поражённую долю молочной железы и оставаться невыявленной. Мастит оказывает действие на весь организм. При поражении маститом по общим кровеносным сосудам микроорганизмы и их токсины, продукты распада клеток попадают в половой аппарат коровы. Это является причиной появления воспалительных процессов в репродуктивной системе, сбоя половой цикличности, отсутствия успешных осеменений коров. Наряду с этим наблюдаются изменения в показателях обмена веществ, в частности усиливается оксидантная нагрузка на организм. Патогенное воздействие на весь организм также подтверждает тезис о том, что для лечения коров, больных маститом, необходимо воздействовать не только на этиологический, но и патогенетический фактор.

Всё перечисленное говорит о том, что поражение как субклиническим, так и клинически выраженным маститом коров, имеет комплексное патологическое воздействие на весь организм. Соответственно и проводимое лечение должно быть комплексным и оказывать действие на все элементы патогенеза. Большинство современных противомаститных средств направлены на борьбу с этиологическим фактором, а именно патогенными микроорганизмами. К сожалению, такой тип терапии обуславливает только одну сторону этиопатогенеза и не позволяет в полной мере устранить проблему. Исследователями ведётся работа по поиску новых средств борьбы с маститом. Известны инструментальные методы лечения мастита, применения биологически активных веществ, неорганических соединений, трансдермальных средств, иммуномоделирующих, биологических

препаратов, использование противомаститных вакцин и кормовых добавок. Несмотря на обилие методов борьбы с маститом, проблема лечения этой патологии остаётся актуальной. Наиболее перспективным является использование интерферон-содержащих препаратов в виду активизации ими звеньев клеточного иммунитета.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в 2020-2023 годы на кафедре акушерства, анатомии и хирургии Воронежского ГАУ, виварии и лаборатории «ФГБНУ ВНИВИПФиТ», БУВО "Воронежская областная ветеринарная лаборатория", молочно-товарном комплексе ООО «Агротех-Гарант» Задонье, ООО «Авангард–Агро–Воронеж СХП Рамонское1» Рамонского района Воронежской области.

Материалом для исследований служили лактирующие здоровые и больные субклиническим маститом коровы красно-пёстрой, чёрно-пёстрой голштинской и симментальской породы в возрасте от 1 до 8 лактаций.

С целью выяснения распространения субклинического мастита среди лактирующих коров с 2020 по 2023г. в хозяйствах Воронежской области исследовано 13616 пробы паренхимного (альвеолярного) молока от 3404 лактирующих коров. Исследования лактирующих коров проводились 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. После отключения доильного аппарата на тест-пластину из каждой доли молочной железы сцеживали немного молока в соответствующие чаши тест-пластины до линии указателя уровня, наклоняли под углом 45⁰ градусов, таким образом, избавляясь от лишнего молока. С помощью дозатора добавляли 2,0 мл раствора фиолетового цвета и плавными круговыми движениями перемешивали в течении 10 секунд. Реакцию учитывали по степени образования желеобразного сгустка, который является основным критерием оценки реакции, а также по дополнительному признаку — изменению цвета смеси. Положительной считали реакцию, при которой в луночке образовывался не исчезающий сгусток, а реактивная смесь имела цвет от серого или голубоватого до фиолетового.

Одновременно проводили анализ амбулаторного журнала и ежемесячных актов исследования животных на мастит.

Исследования по изучению морфобиохимического статуса у лактирующих коров при развитии субклинического мастита проводили на 40 клинически здоровых лактирующих коровах, от которых были отобраны пробы крови для проведения морфобиохимических исследований. За животными ежедневно проводили клиническое наблюдение, осуществляли проверку на заболеваемость субклиническим маститом. При выявлении больных субклиническим маститом коров от них в первый, третий, пятый, седьмой и десятый дни заболевания так же были отобраны пробы крови для проведения морфобиохимических исследований. Лабораторные исследования проводили с применением установленных методик, морфологический состав крови определяли на гематологическом анализаторе ABX MICRO S60 (Компания HORIBA ABX, Франция), белковые фракции – электрофорезом в агарозном геле, исследования по изучению показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты согласно Методическим положениям по изучению процессов свободно-радикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма [73,75].

Исследования по изучению композиции мази были проведены в ООО «Авангард–Агро–Воронеж СХП Рамонское 1» Рамонского района Воронежской области. В состав мази были включены: живица сосновая (Азбука трав, Россия), ихтиол (Ярославская фармацевтическая фабрика, Россия), камфора (Ярославская фармацевтическая фабрика, Россия) на основе вазелина (МЕДХИМ, Россия). Были отобраны 30 коров, больных субклиническим маститом, из которых сформировали три группы по принципу пар-аналогов численностью по 10 коров каждая. На больные доли наносили мазь на протяжении 5 дней. Терапевтическую эффективность оценивали спустя 3 дня после окончания лечения. От 5 животных в каждой группе отбирали пробы молока до лечения и спустя 3 дня после окончания

лечения для оценки количества соматических клеток. Количество соматических клеток определяли на анализаторе фирмы «DeLaval DCC» (DeLaval, Швеция).

Исследования на лабораторных животных проводили в условиях вивария ВНИВИПФиТ на половозрелых конвенциональных нелинейных разнополых клинически здоровых белых крысах, белых мышах и морских свинок. Содержание, кормление и манипуляции с животными проводили в соответствии с «Методическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» (2009), ГОСТом 33044-2014 [22] и «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012) [113].

Острую токсичность мази «Уберосепт» тестировали при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы (ГОСТ 32296-2013) [23] на самках белых мышей (n=15) массой 21-23 г. Для получения достаточного объёма вводимого препарата его разводили вазелиновым маслом до 0,5 мл. После введения мази «Уберосепт» вели контроль за клиническим состоянием животных в первые 4 часа и в последующем через каждые 24 часа на протяжении 14 дней. Через 14 дней наблюдения всех подопытных животных подвергали аутопсии с целью выявления патологических изменений во внутренних органах [37].

Первая серия опыта по изучению местно-раздражающего действия новой мази «Уберосепт» на кожу была проведена на двух группах морских свинок с массой тела 450,0-550,0 г. по 4 особи (самки и самцы) в каждой. За два дня до эксперимента у животных тщательно удаляли волосяной покров на спине размером 2,5×2,5 см. На подготовленную кожу морских свинок первой группы наносили мазь «Уберосепт» в чистом виде в дозе 0,12 г, а второй группы – в дозе 0,6 г. После 4-часовой экспозиции остатки мази удаляли ватным тампоном. Затем визуально оценивали реакцию на воздействие препарата через 1 ч и 24 ч по следующей шкале (балл): 0 –

отсутствие эритемы и отёка; 1 – слабая эритема и отёк (едва заметно, розоватый тон); 2 – умеренно выраженная эритема (розовато-красный тон) и отёк (хорошо различим за счёт припухлости); 3 – выраженная эритема (красный тон) и отёк (припухлость примерно 1,0 мм); 4 – от резко выраженной эритемы до ожога, отёк (припухлость более 1,0 мм и выход отёка за границы нанесения). Также в течение эксперимента вели наблюдение за общим состоянием животных.

Вторую серию опыта по определению влияния мази «Уберосепт» при длительном нанесении проводили на морских свинках методом накожных аппликаций. Для этого были сформированы две группы морских свинок с массой тела 450,0-550,0 г. по 6 особей (самки и самцы) в каждой. На заранее выстриженные участки кожи на левом боку размером 2,5×2,5 см наносили исследуемый препарат в дозе 0,12 г в течение 14 дней, а животным контрольной группы – вазелин. Реакцию кожи оценивали визуально и по размеру кожной складки до опыта и на следующий день после окончания аппликаций. В течение опыта следили за общим состоянием и поведением животных.

Антимикробную активность комплексной мази «Уберосепт» определяли экспресс-методом, который основан на подавлении дегидрогеназной активности тест-культур в жидкой питательной среде [69]. В качестве тест-объектов для оценки антимикробных свойств мази использовали музейные штаммы *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* 209P и *Bacillus subtilis* 6633, которые готовили путем смыва физиологическим раствором суточной культуры со скошенного агара. Перед опытом определяли «рабочую дозу», то есть наибольшее разведение тест-культуры, вызывающее обесцвечивание метиленового синего в определенное время. Для определения антимикробной активности комплексной мази «Уберосепт» препарат в объеме 0,5 г вносили в пробирки с 0,5 мл МПБ и тщательно перемешивали. Во все пробирки добавляли 0,5 мл взвеси, содержащей двойную «рабочую дозу» тест-культуры. Последняя пробирка не содержит

испытуемого препарата и служит контролем ферментативной активности тест-культуры.

Пробирки встряхивали и помещали в термостат на 3-часовую экспозицию. После этого в каждую пробирку для создания условий, близких к анаэробным, вносили по 2,0 мл растопленного и охлажденного до $45\pm 1^\circ\text{C}$ МПА с метиленовым синим и глюкозой. Содержимое пробирок смешивали и вновь инкубировали в термостате при температуре $37\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 2 ч, после чего учитывали результат.

В качестве минимальной ингибирующей концентрации принимали меньшее разведение мази, которое предотвращает видимый рост бактерий (обесцвечивание метиленового синего).

Ранозаживляющее действие мази «Уберосепт» было изучено на модели полнослойной кожной раны. Опыт был проведен на крысах-самках с массой тела 220-240 г, которые были разделены на 3 группы по 4 животных в каждой. На спине у крыс удаляли волосяной покров и иссекали участок кожи размером около 400 мм^2 , через 72 часа начинали лечение. На раневую поверхность первой опытной группы наносили мазь «Уберосепт» в количестве 0,5 г один раз в день в течение 15 дней, второй группы - мазь «Пантенол» (ООО «Озон», Россия), третья группа служила отрицательным контролем (лечение не проводили). Для оценки процесса ранозаживления дважды в неделю делали замеры раневой поверхности и рассчитывали в процентах по отношению к первоначальной ране, а также взвешивали подопытных животных [37].

Противовоспалительное действие мази «Уберосепт» изучали на модели острого асептического отёка, вызванного субплантарным введением зимозана («Solarbio»). Для опыта было сформировано три группы самцов белых крыс по 4 особи в каждой с массой тела 250,0-270,0 грамм. Всем экспериментальным животным под апоневроз задней левой лапки инъецировали по 0,1 мл 1,0% суспензии зимозана («Solarbio»). Белым крысам первой группы трехкратно наносили комплексную мазь «Уберосепт» с

интервалом 24 ч, второй группе – аналогично мазь «Гидрокортизон» (Нижфарм АО, Россия) (препарат сравнения), животным третьей группы лечение не проводили (отрицательный контроль).

Увеличение объёма стопы оценивали до введения зимозана («Solarbio»), спустя 3 часа после введения, через 24 ч и 48 ч после применения мазей. Величину отёка вычисляли по отношению к собственному фоновому значению по формуле: $\Delta V = V_{\text{фон}} - V$ [21]. Противовоспалительную активность мазей определяли по степени уменьшения отека (торможения воспалительной реакции) у животных в сравнении с фоном и выражали в процентах.

Исследование действия комплексной мази на ткани здоровой молочной железы изучали на 10 здоровых коровах, у которых правые передние доли были опытными, а левые передние – контрольными. На правые передние доли (опытные) с соблюдением правил асептики наносили комбинированную мазь в лечебной дозе. На контрольные доли комбинированную мазь не наносили. Из опытных и контрольных долей молочной железы до нанесения и спустя 24, 48, 72, 96, 240 ч после нанесения комбинированной мази брали пробы секрета с соблюдением правил асептики. Пробы доставляли в лабораторию, в термосе со льдом, где сразу же проводили исследования количества соматических клеток с помощью анализатора фирмы (DeLaval, Швеция).

Оценку переносимости мази проводили в условиях ООО «Авангард–Агро–Воронеж СХП Рамонское1» Рамонского района Воронежской области. Были отобраны три опытных группы животных по 5 коров в каждой. Животным первой группы наносили мазь «Уберосепт» на долю молочной железы в дозе не менее 3,0 г один раз в день. Коровам второй группы наносили мазь в дозе 15,0 г один раз в день. Коровы третьей группы служили группой отрицательного контроля. Действие препарата на организм оценивали по клиническому состоянию животного и результатам

лабораторного исследования гематологических и биохимических показателей. Пробы крови брали через 7 и 14 суток после применения мази.

Гематологические исследования выполнены на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60» и с использованием стандартных методик. Фракции белка определяли электрофорезом в агарозном геле, уровень общего белка, мочевины, глюкозы, общего билирубина, общего кальция, неорганического фосфора, активность АЛАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТ – на биохимическом анализаторе «Hitachi-902» (Roche Diagnostics GmbH, Германия, Япония), общего белка, липидов, билирубина- наборами фирмы АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн» на спектрофотометре Shimadzu UV-1700Д. Обработку полученных экспериментальных данных проводили с использованием статистической программы Statistica, 8.0 (StatSoftInc).

Субхроническую токсичность комплексной мази определяли на здоровых коровах двух групп по 5 животных в каждой. Первой группе наносили комплексную мазь «Уберосепт» в условно-терапевтической дозе 3,0 г один раз в день на протяжении 10 дней. Животные второй группы были группой отрицательного контроля. Ежедневно оценивалось клиническое состояние животного, проводилась термометрия, измерение пульса и числа дыхательных движений. От коров отбирали кровь до применения мази «Уберосепт» и после 10-дневного курса её применения.

Для изучения оптимальной лечебной дозы мази отобрали 30 коров, больных субклиническим маститом, из которых сформировали по принципу пар-аналогов три опытных группы по 10 животных каждая. Животным опытных групп на пораженную долю молочной железы применяли наружно в виде растираний мазь в следующих дозах: первой группе - 2,0 г, второй – 3,0 г, третьей – 5,0 г до выздоровления. Перед нанесением препарата проводили механическую очистку кожного покрова молочной железы у коров. Результаты лечения проверяли на 10 день после применения мази с помощью экспресс-диагностикума Kenotest.

Определение качества молока, полученного от коров, которым применяли мазь «Уберосепт» проводили на 5 здоровых лактирующих коровах. На протяжении 5 дней наносили комплексную мазь на одну из долей молочной железы. От каждого животного отбирали пробы молока до начала опыта и спустя 5 дней нанесения мази. В молоке, из опытных долей, исследовали органолептические, физико-химические свойства, а также наличие ингибирующих веществ. Ингибирующие вещества определяли согласно ГОСТ 23454-2016 [24], физико-химические показатели с помощью анализатора «Эксперт профи» (ООО НПП «Лабораторика», Россия), органолептические показатели согласно ГОСТ 28283-2015 [25].

Для изучения сравнительной терапевтической эффективности комплексной и камфорной 10,0% мазей (ООО «Ликом», Россия) были сформированы 3 группы коров по 10 животных в каждой по принципу пар-аналогов. С целью исключения диагностических ошибок не исследовали молоко коров в первые 15 дней лактации и в период запуска. Раздражение молочной железы исключали путём повторного исследования секрета через 3 дня после предыдущего исследования. Животных первой группы лечили с помощью комплексной мази, которую наносили ежедневно, после гигиенической обработки кожи молочной железы на поражённую долю на протяжении 5 дней. Во второй группе - использовали камфорную мазь 10,0% (ООО «Ликом», Россия) на протяжении 5 дней. Третья группа не подвергалась лечению, она служила отрицательным контролем. Оценка терапевтической эффективности проводили на 3 день после последнего применения мази с помощью экспресс теста «Kenotest». Так же в качестве критерия эффективности комплексной мази использовали результаты бактериологических исследований молока отобранного от коров входящих в опыт.

Для исследования сравнительной терапевтической эффективности комплексной и камфорной 10,0% мазей в сочетании с препаратом «Миксоферон» (АО «Мосагроген», Россия) были сформированы 3 группы

коров по 10 животных в каждой по принципу пар-аналогов. Животным первой группы для лечения субклинического мастита наносили комбинированную мазь «Уберосепт» в течении 5 дней, 1 раз в сутки и инъецировали иммуномодулирующий препарат «Миксоферон» (АО «Мосагроген», Россия) согласно наставлению (по 30 доз (3,0 мл) внутримышечно два раза в день на протяжении 7 дней). Коровам второй группы применяли камфорную мазь 10,0% в течении 5 дней, 1 раз в сутки и также инъецировали «Миксоферон» (АО «Мосагроген», Россия) согласно наставлению. Третья группа являлась группой отрицательного контроля. От пяти коров в каждой группе отбирали молоко и кровь для исследования. Морфологический состав секрета определяли в мазках-отпечатках, которые готовили по методике определения клеточного состава секрета молочной железы коров, иммунологические исследования секрета молочной железы проведены общепринятыми методами согласно утвержденным методикам, бактериологические исследования согласно «Методическим указаниям по бактериологическому исследованию молока и секрета молочной железы коров» [74]. Подсчет соматических клеток в молоке проводили с помощью счетчика соматических клеток фирмы «DeLaval DCC» (DeLaval, Швеция) [124].

Исследование сравнительной терапевтической эффективности комплексной мази как монотерапии, так и в сочетании с препаратом «Миксоферон» (АО «Мосагроген», Россия) и с препаратом «Субмастин» (СП ООО «Фармлэнд», Беларусь). Были сформированы четыре группы животных по 10 коров в каждой со следующими схемами лечения:

- 1-я группа комплексная мазь 5 дней, один раз в день.
- 2-я группа комплексная мазь 5 дней, один раз в день. Миксоферон 3,0 мл в/м 2 раза в день, 7 дней.
- 3-я группа комплексная мазь 5 дней, один раз в день. Субмастин 10,0 мл в/м один раз в день, 3 дня.
- 4-я группа контроль.

От пяти коров в каждой группе отбирали молоко и кровь для исследования. Кровь исследовали на иммунологические показатели и морфологический состав, показатели системы ПОЛ-АОЗ (Л.И. Колесникова и др., Россия) и эндогенной интоксикации. При исследовании секрета молочной железы проводили изучение морфологического и микробиологического состава, подсчет количества соматических клеток, ряд иммунологических исследований. Пробы отбирали до лечения, на следующий день после лечения и спустя неделю после окончания лечения.

Отбор проб молока (секрета молочной железы) и микробиологические исследования у коров проводили согласно «Методическим указаниям по бактериологическому исследованию молока и секрета молочной железы коров» [69]. Подсчёт соматических клеток проводили с помощью анализатора фирмы «DeLaval DCC» (DeLaval, Швеция).

Показатели антиоксидантной защиты, эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов определяли в соответствии с «Методическими положениями по изучению процессов свободно-радикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма» [73].

Производственные испытания мази «Уберосепт» в сочетании с иммуномодулятором «Миксоферон» были проведены на базе молочно-товарного комплекса ООО «Агротех-Гарант» Задонье и молочно-товарной фермы ООО «Авангард-Агро СХП Рамонское 1». Для этого были отобраны по 30 коров, больных субклиническим маститом в каждом хозяйстве.

Полученные результаты статистически обрабатывались 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.

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях: О.Б. Павленко, А.Р. Перегончий (2021). О.Б. Павленко, А.Р. Перегончий, Л.П. Миронова (2021), О.Б. Павленко, А.Р. Перегончий, Л.П. Миронова (2022), О.Б. Павленко, А.Р. Перегончий (2022), А.Р. Перегончий, К.И. Мещерякова (2023), А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, А.Е. Ходеева (2023), О.Б. Павленко, В.И. Зимников, Г.Г. Чусова, Е.В. Тюрина, А.Р. Перегончий (2023), А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, В.И. Зимников (2023), А.Р. Перегончий, Л.В. Ческидова, И.В. Брюхова, О.Б. Павленко (2023), А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, В.И. Зимников (2023), А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, В.И. Зимников, Л.Ю. Сашнина, О.А. Манжурина (2023), А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, В.И. Зимников (2023), А.Р. Перегончий, Л.В. Ческидова, О.Б. Павленко, В.В. Левченко, Г.Н. Близнецова (2024), А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, В.И. Зимников, Л.Ю. Сашнина (2024); в патенте О.Б. Павленко, А.Р. Перегончий, С.М. Сулейманов, Н.В. Филатов (2022); в методических рекомендациях: А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, К.А. Лободин, Г.П. Пигарева, Е.Г. Лозовая (2024), которые содержат уточненные, расширенные и новые сведения.

2.2.1 Формы проявления мастита у коров

Степень распространения мастита у коров изучали в условиях молочно-товарных ферм и комплекса ООО «Агротех-Гарант» Задонье, ООО «Авангард–Агро–Воронеж СХП Рамонское 1» Рамонского района, Воронежской области Российской Федерации с разным уровнем молочной продуктивности. Заболеваемость коров маститом в исследуемые годы колебалась от 12,8% до 41,7%, при этом установлено, что заболеваемость маститом в 2020 г. составила 41,7% - 463 коров. Среди них субклинический

мастит выявлен у 148, а клиническая форма у 315 животных. Следовательно, распространённость субклинического мастита составляет 13,3% от всех лактирующих коров за этот период и 28,4% клинического мастита соответственно [101].

Заболеваемость коров маститом в 2021г. составила 15,6% (186 коров). Субклиническая форма была выявлена у 136 коров, что составило 11,4% от всех исследованных животных, клиническая форма была выявлена у 50 коров, 4,1% соответственно.

В 2022 г. было выявлено 226 коров больных маститом. Субклинический мастит составляет 15,6% от всех фуражных коров – 174 животных. Клинически выраженный мастит 5,6% [101].

В хозяйстве ООО «Авангард–Агро–Воронеж СХП Рамонское 1» за 2020 г. субклинический мастит был выявлен у 114 коров, что составило 35,1% от всех лактирующих коров. Клинический мастит был обнаружен у 45 коров – 18,0 % соответственно.

За 2021 г. согласно статистическим данным субклинический мастит был выявлен у 89 животных, что составляет 25,9% от всех фуражных коров за этот год. Клинически выраженный мастит наблюдался у 40 животных – 11,6 % соответственно.

В 2022 г. в условиях ООО «Авангард–Агро–Воронеж СХП Рамонское 1» диагноз субклинический мастит был поставлен 121 корове, что составило 33,7% от всех фуражных коров за год. Клинически выраженный мастит наблюдался у 60 коров, 16,7% соответственно.

Также был проведён анализ количества больных долей за 3 года. В период 2020-2022 было зарегистрировано 875 коров больных маститом и 1223 доли. У 65,4% коров было отмечено поражение одной доли, двух - у 24,8%, трех-четырёх – у 9,8% коров [101].

Полученные данные о заболеваемости коров субклиническим маститом позволили проанализировать его распространение среди коров в разные сезоны года (Рисунок1) [101].

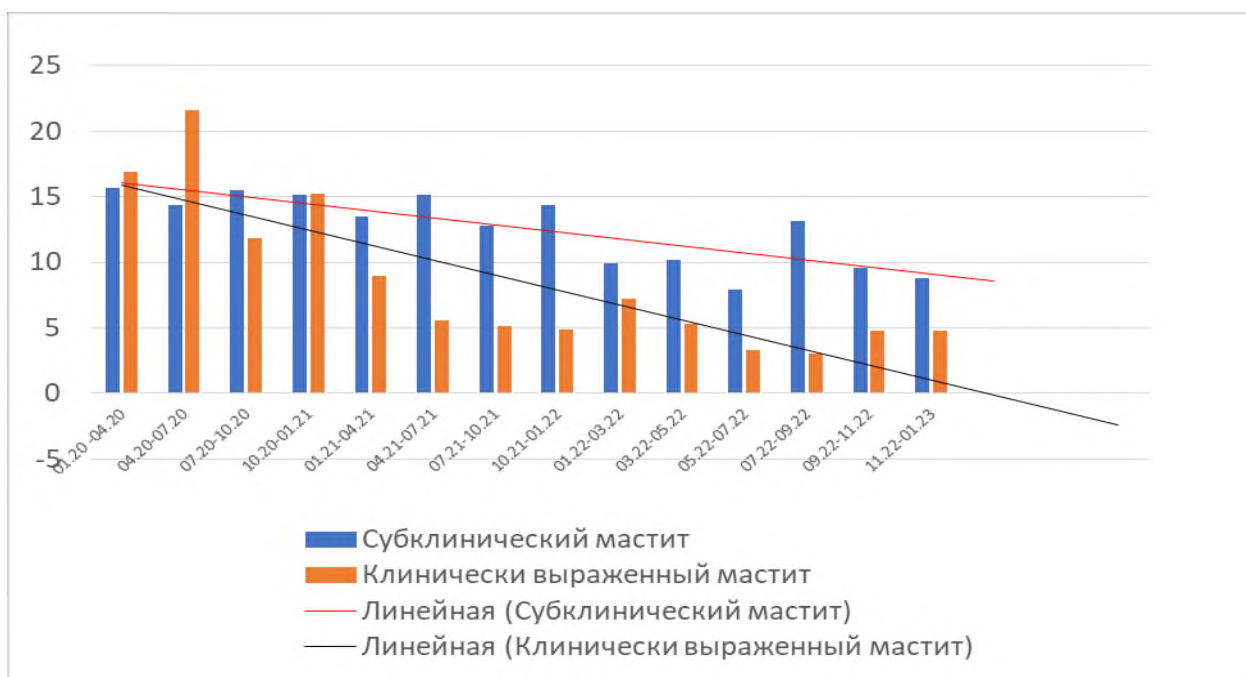


Рисунок 1 - Распространение субклинического мастита в зависимости от времени года

В результате проведенных исследований было установлено, что пик заболеваемости как субклиническим маститом, так и клинически выраженным, приходится на январь, февраль, март, что говорит о присутствии сезонности в данном хозяйстве, что субклиническая форма мастита у коров встречается в среднем в 2 раза чаще, чем клинически выраженная, интенсивность поражения составила 1,4 доли [101].

Таким образом, полученные данные при исследовании распространения патологии молочной железы в изучаемых хозяйствах соотносятся с данными, полученными другими исследователями. Установлено, что заболеваемость субклиническим маститом больше по сравнению с клинически выраженным маститом более чем в два раза. Это объясняется отсутствием клинических признаков, что усложняет диагностику заболевания [15,36,124,140].

По данным Международной молочной федерации, на развитых молочных предприятиях с заболеванием молочной железы регистрируется от 20 до 40 случаев на 100 коров в год в зависимости от сезона и расположения хозяйства. Субклинический мастит вызывает снижение удоя на 10,0-15,0% и,

по средним подсчетам, от каждой коровы недополучают до 500,0-700,0 кг за лактацию.

В связи с этим важнейшим фактором является понимание процессов, происходящих в молочной железе при нарушении ее функции [76].

По нашему мнению одной из причин высокого уровня поражения стада субклиническим маститом могут являться нарушения санитарно-гигиенических условий в доильном зале в исследуемых хозяйствах. Установлен высокий риск передачи возбудителя мастита лактогенным путём в связи с отсутствием дезинфекции доильного оборудования. Наряду с этим в исследуемых хозяйствах отсутствовал изолятор для животных с субклинической формой мастита, что также является причиной большого распространения заболевания. Этот фактор также отягчает наличие значительного количества животных с хронической формой мастита.

2.2.2 Показатели крови лактирующих коров в процессе развития субклинического мастита

Высокая функциональная активность молочной железы высокопродуктивных коров в период лактации, тесная взаимосвязь с органами репродуктивной и нейрогуморальной систем и предрасполагающие факторы способствуют развитию воспалительного процесса в молочной железе, что вызывает необходимость более подробно изучать иммунологические аспекты патогенеза патологии молочной железы у коров [45, 76, 111].

Для проведения исследований была сформирована группа клинически здоровых лактирующих коров в количестве 40 животных, от которых были отобраны пробы крови для проведения морфобиохимических исследований [76].

В результате проведенных исследований было установлено (таблица 1), что у коров при возникновении субклинического мастита и его дальнейшем

развитии на 5-й день заболевания в сравнении с первым днем в крови отмечены изменения, которые выражаются в снижении содержания сегментоядерных нейтрофилов – на 26,3% ($P<0,01$), альбуминов – на 15,2% ($P<0,05$), β -глобулиновой фракции белка – на 10,5% ($P<0,001$), γ -глобулиновой фракции белка – на 26,3%, каталазы – на 15,4% ($P<0,05$), витамина А – на 23,5% ($P<0,001$), витамина Е – на 13,3%, при возрастании содержания эозинофилов – на 88,6% ($P<0,001$), моноцитов – на 90,9% ($P<0,001$), малонового диальдегида – на 80,9% ($P<0,001$), средних молекулярных пептидов – на 56,2% ($P<0,001$), индекса эндогенной интоксикации – на 14,3% (таблица 1) [76].

На седьмой день исследований у животных, больных субклиническим маститом, развился клинически выраженный катаральный мастит. При его развитии наблюдали, что в сравнении с первым днем заболевания отмечено снижение содержания сегментоядерных нейтрофилов – на 32,4% ($P<0,001$), палочкоядерных нейтрофилов – на 35,3%, альбуминов – на 16,9% ($P<0,05$), α -глобулиновой фракции белка – на 18,9%, β -глобулиновой фракции белка – на 19,4% ($P<0,05$), γ -глобулиновой фракции белка – на 29,4% ($P<0,05$), каталазы – на 26,2% ($P<0,001$), глутатионпероксидазы – на 17,1% ($P<0,01$), витамина А – на 29,4% ($P<0,001$), при возрастании содержания лейкоцитов – на 19,3%, эозинофилов – в 2,4 раза ($P<0,001$), моноцитов – на 45,4%, малонового диальдегида в 2,5 раза ($P<0,001$), средних молекулярных пептидов – на 58,9% ($P<0,001$), индекса эндогенной интоксикации – на 17,8% ($P<0,01$). Почти тройное увеличение содержания среднемолекулярных молекул при субклиническом мастите у коров отмечает в своих исследованиях Желавский Н.Н. [30] ($3,60\pm 0,25$ против $1,16\pm 0,07$). Эти иммунологические нарушения являются маркерными показателями нарастания эндогенной интоксикации метаболитами воспаления [76].

Таблица 1 - Показатели морфобиохимического статуса коров, больных субклиническим маститом, при переходе его в клинически выраженный катаральный ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые коровы (n=40)	Дни заболевания				
		1 (n=40)	3 (n=40)	5 (n=40)	7 (n=40)	10 (n=40)
Эритроциты, 10^{12} /л	5,67±0,2	5,84±0,06	5,2±0,3	5,35±0,2	5,27±0,2	5,48±0,3
Гемоглобин, г/л	106,4±1,5	102,5±1,2	103,8±1,2	107,3±1,2	104,3±1,2	105,0±1,8
Лейкоциты, 10^9 /л	6,8±0,1	9,3±1,3	10,2±0,4	10,8±0,4	11,1±0,2	8,5±0,1
Эозинофилы, %	3,4±0,1	3,5±0,01	4,6±0,7	6,6±0,2***	8,4±0,6***	3,7±0,2
Нейтрофилы, %:						
палочкоядерные	2,2±0,1	3,4±0,5	3,2±0,4	3,6±0,4	2,2±0,1	2,8±0,1
сегментоядерные	41,8±1,8	42,6±1,5	38,6±0,6	31,4±1,3**	28,8±0,6***	40,4±0,3
Моноциты, %	3,0±0,1	2,2±0,1	3,6±0,4	4,2±0,4***	3,2±0,5	3,1±0,1
Лимфоциты, %	50,4±2,2	48,3±1,5	50,0±1,3	56,6±1,3	56,4±0,9	50,0±1,2
Общий белок, г/л	80,02±2,5	80,20±3,2	79,76±2,4	77,41±1,1	78,02±2,6	79,35±2,7
Альбумины, %	55,8±0,6	50,8±1,3	46,9±1,2	43,1±1,7*	42,2±2,1*	47,1±0,9
α -глобулины, %	18,8±0,3	17,6±0,3	16,8±0,5	15,5±0,7	14,8±0,4	17,3±0,5
β -глобулины, %	17,7±0,3	19,1±0,2	17,6±0,5	17,1±0,3**	15,4±0,9*	18,6±0,7
γ -глобулины, %	26,9±1,4	25,1±0,7	24,5±2,0	21,3±0,9	19,4±0,9*	23,3±1,2
МДА, мкМ/л	0,845±0,01	1,42±0,08	2,46±0,05	2,57±0,07***	3,57±0,1**	2,45±0,02
СМП, у.е.	0,674±0,004	0,813±0,008	1,126±0,04	1,270±0,02***	1,292±0,07***	1,024±0,01
ИЭИ	17,45±0,7	24,41±0,8	27,52±1,2	27,89±1,2	28,76±0,3**	26,93±1,4
Каталаза, мкМ H_2O_2 /л·мин· 10^3	57,23±1,4	51,21±1,6	50,37±0,8	43,30±1,2*	37,80±0,6***	44,70±1,2
ГПО, мкМ GSH/л·мин· 10^3	28,75±1,5	25,16±0,8	24,33±1,9	24,12±0,7	20,87±0,3**	22,56±0,8
Витамин А, мкМ/л	2,2±0,02	1,7±0,04	1,5±0,07	1,3±0,03***	1,2±0,01***	1,2±0,01
Витамин Е, мкМ/л	17,3±0,4	13,9±0,8	13,6±0,5	12,05±0,2	12,9±0,3	12,7±0,2

Примечания: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ - степень достоверности в группах больных животных по отношению к здоровым животным

Таким образом, возникновение субклинического мастита и его дальнейшее течение с переходом в клинически выраженный катаральный характеризуется усилением воспалительного процесса в организме больных животных, что сопровождается изменениями морфологических показателей крови, более серьезными нарушениями белкового обмена, нарастанием токсического действия накопленных продуктов пероксидного окисления

липидов. В месте с этим происходит ослабление уровня антиоксидантной защиты в организме больных животных, что выражается в снижении показателей ее ферментативного и неферментативного звеньев [64, 76].

2.2.3 Определение оптимального соотношения компонентов мази «Уберосепт»

Проведенные доклинические исследования комплексной мази «Уберосепт» позволили установить ранозаживляющее, антимикробное, противовоспалительное действие препарата. В состав комплексной мази «Уберосепт» входит ихтиол, который получают путём перегонки битуминозных сланцев. В своём составе он содержит ароматические и гидроароматические сернистые соединения [71].

Установлено, что ихтиол моделирует воспалительные реакции в клетках, тем самым препятствуя развитию воспалительного процесса [94].

Кроме того, отмечено ранозаживляющее действие ихтиола в разных стадиях раневого процесса [91,94].

Препараты на основе ихтиола проявляют противомикробное действие по отношению к грамположительным бактериям [158].

Также существуют данные о кератопластическом, противозудном и анальгетическом действии ихтиола [47].

Ихтиол применяется на протяжении долгих лет в различных отраслях медицины. Несмотря на это объёмы его использования не становятся ниже. В гуманной медицине ихтиол широко применяется при гинекологических, маммологических и дерматологических заболеваниях. Это позволяет сделать вывод об актуальности применения ихтиола в ветеринарной медицине в качестве терапии мастита [66].

Другим действующим компонентом мази «Уберосепт» является живица сосновая. Это смесь, состоящая из летучей части – скипидара (30,0 - 35,0%) и твёрдой части - канифоли (65,0 -70,0%) [62].

Функция живицы в природе - это защита дерева в месте повреждения коры от проникновения бактерий, грибков и высыхания, что свидетельствует о её выраженном бактерицидном эффекте. Опытным путём доказано антибактериальное действие живицы сосновой в отношении таких микроорганизмов как *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* [65].

Установлено, что препарат живицы сосновой ускоряет процесс заживления ран, снижает количество некротически изменённых нейтрофилов, создает условия для регенерации тканей за счёт усиления синтеза молодых соединительно-тканых клеток [61,62].

Применение живицы сосновой как наружного препарата также получило широкое распространение в медицине. Третьим действующим компонентом является камфора, которая обладает раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки и, вызывая местную гиперемию, оказывает рефлекторное благоприятное влияние на течение воспалительных процессов, а также проявляет противомикробные свойства [47,122].

На основании результатов теоретических и экспериментальных исследований разработали несколько рецептов мази «Уберосепт». Была определена наиболее эффективная композиция комплексной мази «Уберосепт», в результате опыта на 30 коровах, больных субклиническим маститом (таблица №2) [102].

Таблица 2 - Рецепты комплексной мази «Уберосепт»

№ рецепта	Компоненты, мас.%
№ 1	Ихтиол – 5,0, Камфора – 2,5, Живица сосновая – 2,5, Вазелин – до 100,0
№ 2	Ихтиол – 1,25, Камфора – 1,25, Живица сосновая – 7,5, Вазелин – до 100,0.
№ 3	Ихтиол – 2,5, Камфора – 2,5, Живица сосновая – 5,0, Вазелин – до 100,0

В опытной группе №1 терапевтическая эффективность комплексной мази (рецепт №1) составила – 50,0%. В опытной группе № 2 выздоровело только 6 коров (60,0%). В опытной группе №3 выздоровело 7 животных, что составило 70,0% (рисунок 2) [99].

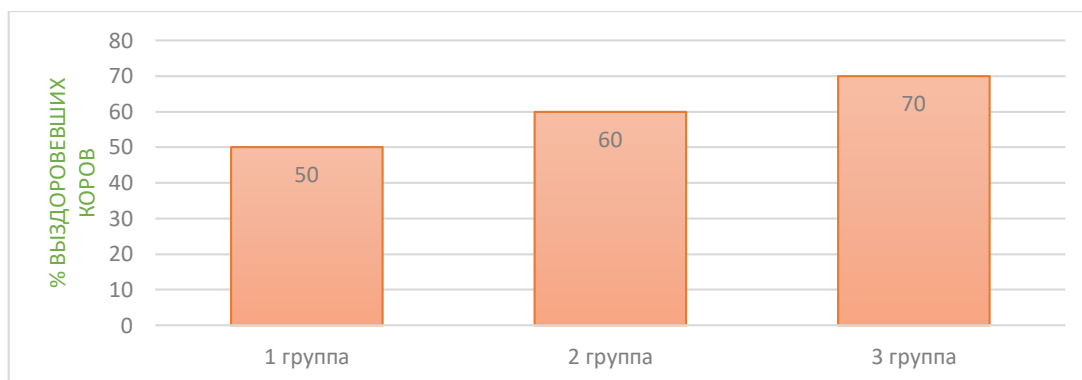


Рисунок 2 – Процент выздоровевших коров при разных композициях мази.

Таким образом, установлено, что наибольшей эффективностью обладает мазь с рецептурой № 3, которая была взята для дальнейших исследований [102].

2.2.4 Фармако-токсикологическая оценка комплексной мази.

Острая токсичность

Разработка препаратов, позволяющих без ограничения использовать животноводческую продукцию, является важным направлением ветеринарной фармакологии. В связи с этим, при производстве новой комплексной мази, предназначенной для обработки кожи молочной железы коров, были выбраны природные компоненты. В состав комплексной мази «Уберосепт» входит ихтиол, живица сосновая, третьим действующим компонентом является камфора. При разработке лекарственных средств для ветеринарного применения одним из наиболее важных этапов является проведение доклинических исследований, результаты которых позволяют оценить безвредности и выявить токсические эффекты препаратов. Острую токсичность мази «Уберосепт» тестировали при внутрижелудочном

поступлении методом фиксированной дозы (ГОСТ 32296-2013) на самках белых мышей [24, 43].

Первым этапом исследования был подбор подходящей первоначальной дозы. На основании имеющихся данных была выбрана начальная доза мази «Уберосепт» 300 мг/кг. В ходе наблюдений за животными не было зафиксировано изменений кожного и шерстяного покрова, конъюнктивы и слизистых, нарушений в респираторной, кровеносной, вегетативной и центральной нервной системах, в соматомоторике и поведении [43].

Данные предварительного исследования острой токсичности позволили использовать препарат в предельной дозе 2000 мг/кг. В связи с тем, что через 24 часа после введения не наблюдали признаков интоксикации, вялости, снижения аппетита, с помощью пищеводного зонда белым мышам внутрижелудочно был введён препарат в дополнительной дозе 5000 мг/кг. После введения животным препарата внутрижелудочно в течение первых 30 минут не наблюдали вялости, апатии, судорог и других признаков интоксикации. В течение последующих 14 дней у всех подопытных мышей сохранялся аппетит и подвижность, падёж отсутствовал [43].

Результаты аутопсии и микроскопического анализа не выявили патологических изменений внутренних органов у животных после введения тестируемой мази.

Таким образом, мазь «Уберосепт» можно отнести к 5 классу опасности по СГС (Globally Harmonised Classification System for Chemical Substances and Mixtures - Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции) [43].

Местно-раздражающее действие

Первая серия опыта по изучению местно-раздражающего действия новой мази «Уберосепт» на кожу была проведена на двух группах морских свинок с массой тела 450-550 г. по 4 особи (самки и самцы) в каждой. На подготовленную кожу морских свинок первой группы наносили мазь

«Уберосепт» в чистом виде в дозе 0,12 г, а второй группы – в дозе 0,6 г. Затем визуально оценивали реакцию на воздействие препарата через 1 ч и 24 ч по следующей шкале (балл): 0 – отсутствие эритемы и отёка; 1 – слабая эритема и отёк (едва заметно, розоватый тон); 2 – умеренно выраженная эритема (розовато-красный тон) и отёк (хорошо различим за счёт припухлости); 3 - выраженная эритема (красный тон) и отёк (припухлость примерно 1,0 мм); 4 – от резко выраженной эритемы до ожога, отёк (припухлость более 1,0 мм и выход отёка за границы нанесения). Также в течение эксперимента вели наблюдение за общим состоянием животных.

При однократном нанесении на кожу морских свинок мази «Уберосепт» у животных не было выявлено признаков интоксикации или нарушений физиологических функций, при пальпации места нанесения не наблюдали болевую реакцию. Результаты опыта по изучению раздражающего действия на кожу морских свинок приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Местно-раздражающее действие мази «Уберосепт» при однократном воздействии на кожные покровы (n=4)

Доза	Эритема	Отёк	Наблюдаемый эффект
0,12 г	0/4	0/4	0/4
0,6 г	0/4	0/4	0/4

Примечания: числитель – раздражающее действие в баллах, знаменатель – количество животных в группе

Таким образом, мазь «Уберосепт» не обладает раздражающим эффектом, так как при однократной аппликации морским свинкам в дозах 0,12 г и 0,6 г не наблюдали повреждения кожи в виде эритемы или отёка.

Вторую серию опыта по определению влияния мази «Уберосепт» при длительном нанесении проводили на морских свинках методом накожных аппликаций. Для этого сформировали две группы морских свинок с массой тела 450-550 г. по 6 особей (самки и самцы) в каждой. Реакцию кожи оценивали визуально и по размеру кожной складки до опыта и на следующий

день после окончания аппликаций. В течение опыта следили за общим состоянием и поведением животных.

Было установлено, что у всех морских свинок при длительной аппликации мази «Уберосепт» отсутствует покраснение на коже (0 баллов), а у животных опытной группы не наблюдается достоверного увеличения толщины кожной складки по сравнению с контрольной (таблица 4). При этом не было выявлено отклонений в поведении или нарушения физиологических функций у подопытных животных.

Таблица 4 – Толщина кожной складки морских свинок при длительном нанесении мази «Уберосепт», мм

Группа	До опыта (M±m)	После опыта (M±m)
Опытная (n=6)	5,02±0,10	5,05±0,08
Контрольная (n=6)	5,03±0,09	5,05±0,07

*Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля*

Следовательно, многократное в течение 14 дней нанесение комплексной мази в дозе 0,12 г на животное не вызывает визуальных изменений кожного покрова и толщины кожной складки у подопытных морских свинок по сравнению с контролем.

Таким образом, мазь «Уберосепт» не обладает местно-раздражающим действием [99].

Антимикробное действие комплексной мази

Следующим этапом наших исследований явилось изучение антимикробного действия комплексной мази. В результате предварительных испытаний определена «рабочая доза» тест-культур (таблица 5).

Дыхательные ферменты бактериальных клеток восстанавливали метиленовый синий в анаэробных условиях, и содержимое пробирок обесцвечивалось. Разведение тест-культуры в последней пробирке с

обесцвеченным метиленовым синим (+) принимали за «рабочую дозу». «Рабочая доза» у *Bac.subtilis* 6633 была в разведении 1 : 64, *Staph.aureus* 209P - 1 : 16, *E. coli* - 1 : 32 [37].

Таблица 5 – Дозы тест-культур для определения «рабочей дозы»

Разведение тест-культур	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 128	1 : 256	1 : 512	1 : 1024
Тест-культура										
<i>Staph.aureus</i>	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>Bac. subtilis</i>	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>E.coli</i>	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-

Примечание: «+» - полное обесцвечивание метиленового синего, «-» - отсутствие обесцвечивания

О степени антимикробной активности исследуемого препарата судили по его минимальной концентрации, которая вызывала полное подавление дегидрогеназ клеток тест-культур по сравнению с контролем через 2 ч инкубации в термостате при температуре $37\pm 1^\circ\text{C}$ (таблица 6) [37].

Таблица 6 - Антимикробная активность мази «Уберосепт»

Разведение препарата	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 128	1 : 256	1 : 512	1 : 1024	Контроль
Тест-культура										
<i>Staph.aureus</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Bac. subtilis</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>E.coli</i>	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» - полное обесцвечивание метиленового синего, «-» - отсутствие обесцвечивания

Установлено, что мазь «Уберосепт» оказывает выраженное снижение дегидрогеназной активности у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и способствует задержке роста культур *Staph.aureus* и *Bac.*

subtilis – в разведении 1 : 64, а *E. coli* в разведении 1 : 32. Как следует из данных таблицы 2, последнее разведение мази, вызывающее полное подавление дыхательных ферментов клеток тест-культуры стафилококка и сенной палочки (минимальная ингибирующая концентрация), соответствует 0,016 г/мл, а кишечной палочки – 0,031 г/мл.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что мазь «Уберосепт» оказывает выраженное бактериостатическое действие в отношении *Staph. aureus*, *E. coli* и *Bac. subtilis* [37].

Ранозаживляющее действие мази «Уберосепт»

Динамика заживления полнослойных кожных ран у белых крыс при применении мази «Уберосепт» (первая группа) по сравнению с мазью «Пантенол» (вторая группа) и отрицательным контролем (третья группа) на модели полнослойных кожных ран представлены на рисунке 3.

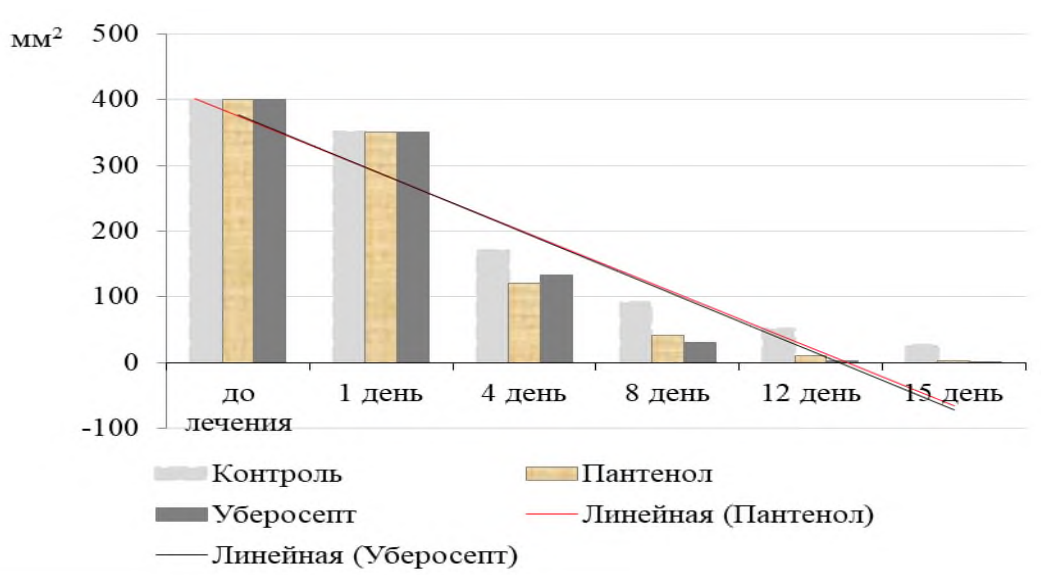


Рисунок 3 - Динамика заживление ран у крыс при применении мази «Уберосепт»

Как следует из данных, представленных на рисунке 4, площадь ран у подопытных животных через 72 часа после операции (1 день лечения) составила в среднем 351 мм². На 4 день применения мазей отмечено

сокращение площади раневой поверхности у животных первой и второй групп в 3,0 и 3,3 раза, что было выше, чем у крыс, которым не применяли лекарственные средства на 22,5% ($P<0,001$) и 29,4% ($P<0,001$) соответственно. На 8 день у животных, которым применяли «Уберосепт» и «Пантенол», по сравнению с третьей группой регистрировали снижение площади ран на 67,2% ($P<0,001$) и 55,0% ($P<0,001$). На 12 день опыта уменьшение площади раневой поверхности у белых крыс первой и второй групп по сравнению с контрольной группой составило 93,2% ($P<0,001$) и 78,4% ($P<0,001$), а через 15 дней – 96,7% ($P<0,001$) и 90,0% ($P<0,001$) соответственно [43].

У контрольных животных полное заживление ран наступило на $22,5\pm 0,29$ сутки после операции. Полное заживление в группе животных, которым применяли «Уберосепт», регистрировали на $17,3\pm 0,25$ сутки, а в группе крыс, которым применяли «Пантенол» - на $17,8\pm 0,25$ сутки, что свидетельствует о снижении времени на восстановление кожного покрова у крыс при использовании мазей в среднем на 21,1-23,3%.

Изменение массы белых крыс при лечении полнослойных лоскутных ран представлены на рисунке 4 [43].

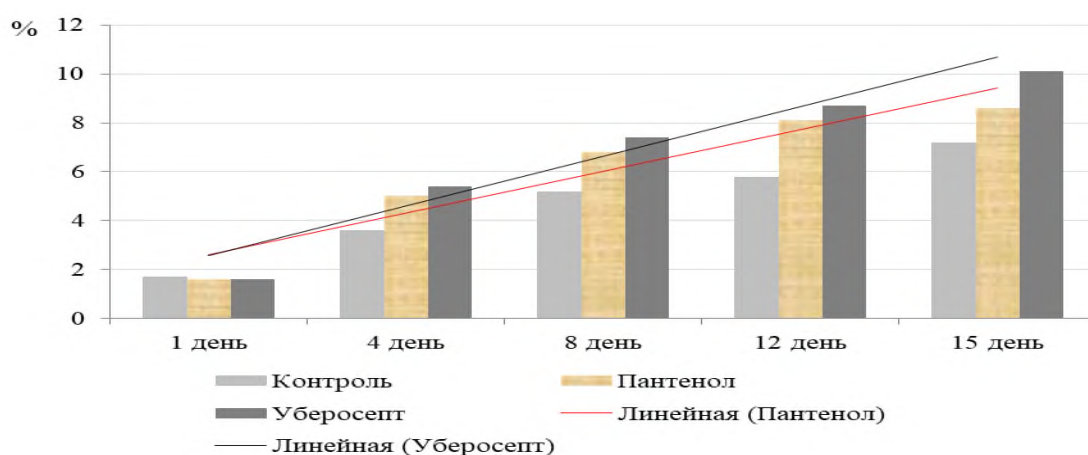


Рисунок 4 – Прирост массы тела белых крыс в течение опыта (в % к началу опыта).

Клиническое состояние у белых крыс всех опытных и контрольной групп было удовлетворительным. Как следует из представленных на рисунке 5 данных, наименьший прирост живой массы по сравнению с началом опыта регистрировали в контрольной группе (1,7-7,2%). Наибольший прирост массы тела наблюдали у белых крыс, которым наносили в течение двух недель лечебные мази. При этом у животных первой группы, которым применяли комплексную мазь «Уберосепт», в конце опыта привес живой массы был выше на 1,5% по сравнению с крысами второй группы [43].

Таким образом, можно сделать вывод, что комплексная мазь «Уберосепт» способствует ускорению процесса заживления ран и обладает выраженным ранозаживляющим действием [43].

Противовоспалительное действие комплексной мази

При изучении противовоспалительной активности комплексной мази было зафиксировано, что инъекция зимозана в субплантарную область крысам вызывает острую воспалительную реакцию (таблица 7).

Таблица 7 – Объем стопы крыс при использовании мазей «Уберосепт» и «Гидрокартизон» ($M \pm m$)

Объем лапы, мм ³	Мазь		Контроль (n=4)
	«Уберосепт» (n=4)	«Гидрокортизон» (n=4)	
До введения зимозана	33,80±2,400	32,31±2,902	33,20±2,944
Через 3 ч после введения зимозана	40,33±2,464	37,37±2,779	43,12±2,513
Объем лапы	6,53±1,519*	5,06±0,959**	9,92±0,858
Через 24 ч после начала лечения	36,82±2,369	35,14±2,680	40,66±2,098
Объем лапы	3,02±0,717*	2,83±0,845*	7,46±1,126
Через 48 ч после начала лечения	34,47±2,344	31,67±2,730	37,38±1,765
Объем лапы	0,67±0,252**	0,64±0,116**	4,18±0,236

Примечания: статистическая значимость различий (при * $P < 0,05-0,01$; ** $P < 0,005-0,001$) по сравнению с контролем

Как следует из данных таблицы 8, после трехкратного применения мази «Уберосепт» отёк лап крыс был всё ещё увеличен по сравнению с исходным, однако по сравнению с гидрокортизоном разница была статистически недостоверна в течение всего эксперимента. Так, через 3 ч после ведения зимозана при использовании мазей наблюдали уменьшение воспаления на 34,2% ($P < 0,05$) и 49,0% ($P < 0,005$) по сравнению с контролем, через 24 ч после начала лечения – на 59,5% ($P < 0,01$) и 62,1% ($P < 0,01$), а через 48 ч - на 84,7% ($P < 0,001$) и 84,0% ($P < 0,001$). В контрольной группе отёк лап у белых крыс к концу эксперимента спал, однако, существенно меньше по сравнению с опытными группами.

Результаты по определению эффекта торможения воспаления у белых крыс после применения мазей на модели зимозанового воспаления представлены на рисунке 5.

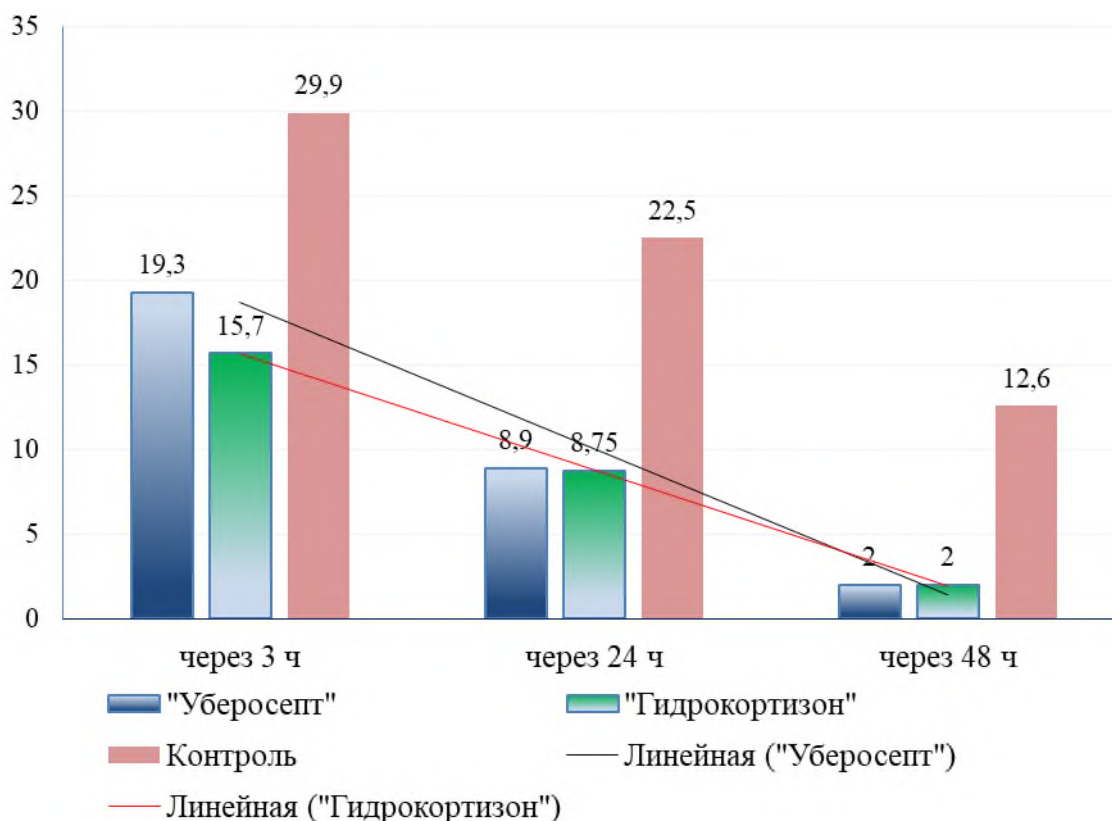


Рисунок 5 - Процент угнетения воспаления

Как следует из представленных данных, степень уменьшения отёка у подопытных животных в начале опыта была выше в группе животных, которым применяли гидрокортизон, по сравнению с «Уберосептом». Однако

через 24 ч и 48 ч после начала нанесения мазей противовоспалительная эффективность препаратов была практически тождественной.

Таким образом, новая комплексная мазь «Уберосепт» обладает противовоспалительным действием.

Раздражающее действие мази «Уберосепт» на молочную железу коров

Определив оптимальную рецептуру и подходящую первоначальную дозу комплексной мази, в следующем опыте изучили действие комплексной мази на ткани здоровой молочной железы [94].

Для опыта отобрали 10 здоровых коров, у которых правые передние доли были опытными, а левые передние – контрольными. На правые передние доли (опытные) с соблюдением правил асептики наносили комбинированную мазь в лечебной дозе. На контрольные доли комбинированную мазь не наносили.

О действии комплексной мази на ткани молочной железы судили по наличию (отсутствию) местной воспалительной реакции, изменению органолептических свойств секрета, изменению содержания соматических клеток в секрете, которое определяли с помощью анализатора фирмы (DeLaval, Швеция) в следующие сроки: до введения и через 24, 48, 72, 96 и 240 ч после нанесения мази. Полученный в ходе опыта цифровой материал обобщен в таблице 8 [94].

Таблица 8 - Количество соматических клеток (M±m)

Состояние долей молочной железы	Содержание соматических клеток (тыс./мл)					
	до нанесения мази	После нанесения мази спустя, ч				
		24	48	72	96	240
Здоровая (I опытная гр.) (n=10)	232,4± 36,1	668,4± 24,2***	488,3± 18,5**	232,7± 17,8	196,4± 18,3*	206,6± 17,3*
Здоровая (контроль) (n=10)	247,6± 23,4	230,5± 34,7	182,6± 24,*	218,6± 21,5*	216,5± 18,7*	184,3± 16,3**

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

Таким образом, при изучении воздействия комплексной мази на молочную железу клинически здоровых коров (таблица 3), было установлено, что мазь не оказывает раздражающего действия на молочную железу, приводящего к последующему развитию воспалительных процессов. Об этом свидетельствует незначительное повышение количества соматических клеток в молоке коров через 24 часа после нанесения мази, которые снижались к 48 часам и соответствовали физиологическим значениям, а через 72 часа молоко по количеству соматических клеток соответствовало молоку высшего сорта [94].

Переносимость мази «Уберосепт» при многократном применении

В результате проведённых исследований безвредности мази «Уберосепт» было установлено, что она не оказывает воздействия на клиническое состояние коров. У всех животных в опытных группах наблюдали сокращения рубца, аппетит, отсутствие изменений в поведении. Показатели пульса, температуры тела, дыхательных движений оставались в пределах норм на протяжении всего опыта (таблица 9).

Таблица 9 - Клинические показатели здоровых коров после пятикратного применения мази «Уберосепт» ($M \pm m$)

Группа	Температура, °С	Пульс, уд./мин.	Дыхание, дых.дв./мин.
через 7 дней			
Опытная группа 1 (n=5)	37,8±0,11	71,4±2,22	19,2±0,85
Опытная группа 2 (n=5)	38,4±0,09	67,3±1,75	18,3±0,52
Контрольная группа (n=5)	38,1±0,18	64,3±4,26	21,1±1,31
через 14 дней			
Опытная группа 1 (n=5)	37,9±0,23	59,4±3,23*	18,3±0,31
Опытная группа 2 (n=5)	38,6±0,13	73,1±1,07	17,3±1,71
Контрольная группа (n=5)	38,0±0,72	62,5±2,42	16,7±0,89*

*Примечания: статистическая значимость различий (при * $P < 0,05-0,01$) с показателями контроля*

Результаты лабораторных исследований гематологических и биохимических показателей коров после пятикратного наружного применения мази «Уберосепт» через 7 и 14 суток представлены в таблицах 10 и 11 [98].

Таблица 10 - Гематологические показатели коров после пятикратного применения мази «Уберосепт» (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=5)	Опытная группа 1 (n=5)	Опытная группа 2 (n=5)
через 7 дней			
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,4±0,09	6,2±0,2	6,1±0,3
Гемоглобин, г/л	93,2±3,1	92,4±1,4	94,8±0,8
Гематокрит, %	32,4±1,4	27,1±1,9*	29,2±1,3
СОЭ, мм/ч	0,3±0,04	0,4±0,05	0,6±0,01**
Лейкоциты, $10^9/л$	6,9±0,3	8,5±0,4	7,2±0,7
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1,8±0,2	1,6±0,2	1,5±0,1
Нейтрофилы сегментоядерные,%	37,2±1,3	35,3±1,8	36,2±1,1
Эозинофилы, %	2,2±0,2	2,8±0,3	3,2±0,1
Моноциты, %	3,2±0,1	3,4±0,3	3,1±0,2
Лимфоциты, %	61,1±0,8	56,8±1,4	56,1±0,9
через 14 дней			
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,3±0,1	5,8±0,3	6,6±0,5
Гемоглобин, г/л	92,8±5,1	94,6±1,9	94,2±3,3
Гематокрит, %	29,8±2,1	26,4±1,0	27,9±1,2
СОЭ, мм/ч	0,8±0,09	0,7±0,01	0,6±0,02
Лейкоциты, $10^9/л$	6,2±0,2	7,2±0,3	6,9±0,1
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,2±0,2	3,6±0,2*	2,3±0,1
Нейтрофилы сегментоядерные,%	33,4±1,4	33,2±0,6	29,9±1,9
Эозинофилы, %	3,3±0,4	2,8±0,1*	2,3±0,3*
Моноциты, %	1,2±0,4	2,3±0,4**	2,0±0,4**
Лимфоциты, %	59,6±2,6	58,1±1,0	63,5±1,6

Примечания: статистическая значимость различий (при * $P < 0,05-0,01$; ** $P < 0,005-0,001$) по сравнению с контролем

Из полученных данных следует, что гематологические показатели крови после курса применения мази «Уберосепт» остаются в пределах нормы. Также установлено, что показатели опытной группы №1 и №2 существенно не отличаются от таковых в контрольной группе [98].

Таблица 11 - Биохимические показатели крови коров после пятикратного применения мази «Уберосепт» ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=5)	Опытная группа 1 (n=5)	Опытная группа 2 (n=5)
через 7 дней			
Общий белок, г/л	76,4±1,1	72,3±2,3	75,1±1,3
Альбумины, %	47,1±0,3	47,4±1,2	46,9±0,8
α-глобулины, %	15,5±0,6	13,9±0,4*	14,2±0,2
β-глобулины, %	14,3±0,2	15,5±0,2	13,9±0,4
γ-глобулины, %	23,2±0,1	23,6±0,6	25,1±0,7
Щелочная фосфатаза, Е/л	66,4±3,2	69,2±1,9	71,2±2,1
АсАТ, Е/л	58,6±3,3	57,4±1,8	59,8±3,9
АлАТ, Е/л	25,5±1,7	22,3±2,3	24,9±0,9
ГГТ, Е/л	19,1±2,1	18,4±0,9	17,8±0,6
Мочевина, мМ/л	3,3±0,2	3,6±0,2	3,5±0,1
Общий билирубин, мкМ/л	2,9±0,2	3,1±0,6	2,7±0,6
Глюкоза, мМ/л	2,6±0,4	2,4±0,6	2,2±0,2
Общие липиды, г/л	3,7±0,1	3,5±0,4	4,2±0,3
Общий кальций, мМ/л	2,8±0,4	2,4±0,2	2,5±0,2
Фосфор неорганический, мМ/л	1,5±0,2	1,6±0,1	1,5±0,3
через 14 дней			
Общий белок, г/л	74,2±0,5	77,4±2,6	75,6±1,3
Альбумины, %	40,0±0,7	44,5±0,6	43,3±0,4
α-глобулины, %	18,5±0,4	16,3±0,2	17,1±0,1
β-глобулины, %	14,3±0,2	13,1±0,2	15,4±0,1
γ-глобулины, %	27,3±1,3	26,1±0,6	24,2±0,3*
Щелочная фосфатаза, Е/л	63,2±3,1	66,4±0,9	67,2±1,5
АсАТ, Е/л	56,3±1,7	55,7±1,3	57,2±1,6
АлАТ, Е/л	23,5±0,4	24,1±1,3	25,5±0,8
ГГТ, Е/л	17,9±0,2	18,4±0,4	17,7±0,7
Мочевина, мМ/л	3,6±0,2	4,1±0,4	3,2±0,1
Общий билирубин, мкМ/л	2,8±0,2	2,7±0,3	3,1±0,3
Глюкоза, мМ/л	2,9±0,3	2,7±0,4	3,2±0,6
Общие липиды, г/л	3,9±0,6	4,2±0,1	4,0±0,3
Общий кальций, мМ/л	2,6±0,2	2,9±0,2	3,1±0,2
Фосфор неорганический, мМ/л	1,7±0,2	2,0±0,2	1,6±0,2

Примечания: статистическая значимость различий (при $*P < 0,05-0,01$) по сравнению с контролем

Установлено, что мазь «Уберосепт», она не оказывает негативного воздействия на клиническое состояние животных. У всех коров в опытных группах наблюдали нормальную моторику рубца (частоту, ритм, характер и силу сокращений), физиологическую алиментарную активность (аппетит), отсутствие изменений в поведении. Показатели пульса, температуры тела, дыхательных движений оставались в пределах нормы на протяжении всего опыта. Результаты лабораторных исследований гематологических и биохимических показателей коров после пятикратного наружного применения мази «Уберосепт» через 7 и 14 суток показали, что морфобиохимические показатели крови после применения мази «Уберосепт» остаются в пределах нормы. Также установлено, что показатели опытной группы №1 и №2 достоверно не отличаются. Среди биохимических и морфологических показателей не было выявлено негативного влияния на какую-либо систему органов [98].

При изучении субхронической токсичности установлено, что использование мази не оказывало негативного воздействия на клиническое состояние коров. (Таблица 12).

Таблица 12 - Клинические показатели здоровых коров после десятикратного применения мази «Уберосепт» ($M \pm m$)

Группа	Температура, °С	Пульс, уд./мин.	Дыхание, дых.дв./мин.
До опыта			
Опытная группа 1 (n=5)	38,2±0,21	70,1±1,31	19,8±0,95
Контрольная группа (n=5)	38,6±0,28	65,6±1,22	18,3±0,91
После опыта			
Опытная группа 1 (n=5)	38,3±0,66	68,3±1,27	18,2±0,72
Контрольная группа (n=5)	38,9±0,44	69,2±1,06	19,4±0,56

*Примечания: статистическая значимость различий (при * $P < 0,05-0,01$) по сравнению с контролем*

Установлено, что десятикратное применение комплексной мази «Уберосепт» не вызывало патологических изменений в картине крови. Основные гематологические показатели не имели достоверных различий по сравнению с группой контроля и оставались в пределах референсных значений (таблица 13).

Таблица 13 - Гематологические показатели после десятикратного применения комплексной мази «Уберосепт» ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа(n=5)	Опытная группа 1(n=5)
До опыта		
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,7±0,2	5,6±0,3
Гемоглобин, г/л	104,4±1,1	103,3±0,7
Гематокрит, %	27,6±0,3	26,4±0,6
СОЭ, мм/ч	1,1±0,11	0,9±0,21
Лейкоциты, $10^9/л$	8,3±0,4	8,9±0,4
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,6±0,3	2,0±0,3
Нейтрофилы сегментоядерные,%	34,8±1,4	34,6±1,9
Эозинофилы, %	4,1±0,4	4,8±1,3
Моноциты, %	2,3±0,4	3,3±0,3
Лимфоциты, %	56,2±1,6	55,3±1,2
После опыта		
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,1±0,2	5,8±0,3
Гемоглобин, г/л	98,9±4,1	97,9±1,4
Гематокрит, %	28,8±2,1	28,4±0,9
СОЭ, мм/ч	0,9±0,19	0,9±0,11
Лейкоциты, $10^9/л$	7,2±0,3*	8,2±0,4
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,4±0,3*	3,8±0,2***
Нейтрофилы сегментоядерные,%	37,5±1,2*	34,3±0,7
Эозинофилы, %	2,3±0,3**	3,4±0,3**
Моноциты, %	1,1±0,3**	1,5±0,3***
Лимфоциты, %	55,7±2,6	57,0±1,1

Примечания: статистическая значимость различий (при * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$) по сравнению с данными контроля

При исследовании биохимических показателей не было обнаружено изменений связанных с токсическим действием мази «Уберосепт». Установлено, что при 2-х кратном увеличении курса лечения мазь «Уберосепт» не оказывает токсического действия на организм (таблица 14) [98].

Таблица 14 - Показатели крови клинически здоровых коров при десятикратном нанесении комплексной мази «Уберосепт» ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=5)	Опытная группа 1 (n=5)
До опыта		
Общий белок, г/л	73,2±2,3	78,1±3,0
Альбумины, %	46,2±0,4	43,2±1,3
α-глобулины, %	14,7±0,4	15,3±0,1
β-глобулины, %	15,2±0,6	17,5±0,3
γ-глобулины, %	23,9±0,3	25,0±0,6
Щелочная фосфатаза, Е/л	63,1±2,1	68,3±1,8
АсАТ, Е/л	57,4±2,7	55,1±2,8
АлАТ, Е/л	26,7±1,3	25,4±1,8
ГГТ, Е/л	18,9±1,5	19,1±0,6
Мочевина, мМ/л	3,1±0,3	3,5±0,7
Общий билирубин, мкМ/л	2,8±0,3	2,9±0,2
Глюкоза, мМ/л	2,2±0,4	2,6±0,6
Общие липиды, г/л	3,3±0,1	3,6±0,4
Общий кальций, мМ/л	3,1±0,3	3,5±0,3
Фосфор неорганический, мМ/л	1,4±0,3	1,3±0,2
После опыта		
Общий белок, г/л	75,1±1,3	77,1±1,4
Альбумины, %	44,9±0,4	44,4±1,1
α-глобулины, %	15,1±0,3	14,9±0,2
β-глобулины, %	15,6±0,4	16,5±0,8
γ-глобулины, %	24,4±0,3	24,2±0,5
Щелочная фосфатаза, Е/л	63,7±2,6	68,4±1,1
АсАТ, Е/л	55,2±1,3	54,2±1,1
АлАТ, Е/л	22,1±0,3*	23,7±1,2
ГГТ, Е/л	16,3±0,3*	17,3±0,2*
Мочевина, мМ/л	3,2±0,3	3,7±0,1
Общий билирубин, мкМ/л	2,5±0,6	2,2±0,3
Глюкоза, мМ/л	2,4±0,2	2,5±0,3
Общие липиды, г/л	3,7±0,3	4,1±0,3*
Общий кальций, мМ/л	3,6±0,3	3,2±0,4
Фосфор неорганический, мМ/л	1,8±0,3	1,7±0,3**

Примечания: статистическая значимость различий (при * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$) по сравнению с данными контроля

Применение комплексной мази не оказывало негативного воздействия на клиническое состояние коров. Установлено, что десятикратное применение комплексной мази «Уберосепт» не вызывало патологических изменений в картине крови. Основные гематологические показатели не имели достоверных различий по сравнению с группой контроля и оставались в пределах референсных значений. При исследовании биохимических показателей не было обнаружено изменений, связанных с токсическим действием мази «Уберосепт». Установлено, что при 2-х кратном увеличении курса лечения мазь «Уберосепт» не оказывает нефротоксического и гепатотоксического действия на организм [98].

Определение качества молока после применения комплексной мази «Уберосепт»

При создании новых лекарственных препаратов для лечения коров, больных субклиническим маститом, в первую очередь необходимо учитывать то, что они не должны влиять на качество молока и не выделяться с молоком или в короткие сроки выделяться с молоком леченых долей после окончания курса лечения.

При проведении исследований было установлено, что после применения мази в молоке отсутствуют ингибирующие вещества, а также изменения органолептических свойств секрета молочной железы. После 5 дней нанесения комплексной мази на долю молочной железы были получены следующие результаты (таблица 15).

Таблица 15 - Физико-химические, органолептические показатели и содержание КМАФАнМ, соматических клеток, ингибирующих веществ в молоке

Наименование показателя	Норма для молока первого сорта (ГОСТ Р 52054-2003)	Молоко до опыта	Молоко после опыта
Органолептические показатели			
Консистенция(ГОСТ Р 52054-2003)	Однородная жидкость без осадка и хлопьев	Однородная жидкость без осадка и хлопьев	Однородная жидкость без осадка и хлопьев

Вкус и запах (ГОСТ 28283-2015)	Чистый, без посторонних запахов и привкусов, не свойственных свежему натуральному молоку	Чистый, приятный, слегка сладковатый	Чистый, приятный, слегка сладковатый
Цвет(ГОСТ Р 52054-2003)	От белого до светло- кремового	белый	белый
Физико-химические показатели			
Наименование показателя	Норма для молока первого сорта (ГОСТ Р 52054-2003)	Молоко до опыта	Молоко после опыта
Физико-химические показатели (M±m)			
Массовая доля белка, % не менее	2,8	3,04±0,42	3,15±0,12
Плотность, кг/м ³ , не менее	1027,0	1031,30±0,7	1025,40±0,4
Содержание КМАФАнМ, соматических клеток и ингибирующих веществ			
КМАФАнМ, КОЕ/см ³ (г), не более (ГОСТ Р 52054- 2003)	3,0×10 ⁵	3,0×10 ⁵	2,6×10 ⁵
Содержание соматических клеток в 1 см ³ , не более (ГОСТ Р 52054-2003)	4,0×10 ⁵	4,0×10 ⁵	3,9×10 ⁵
Ингибирующие вещества (ГОСТ 23454-2016)	нет	Отсутствуют	Отсутствуют

*Примечания: *p<0,05 в сравнении с значениями показателей по ГОСТам*

Таким образом, после применения мази в молоке отсутствуют изменения органолептических свойств, физико-химических показателей. Исходя из этого, можно сделать вывод, что молоко от коров, которым применяли комплексную мазь, можно использовать без ограничений [84,94,102].

2.2.5 Определение оптимальной дозы мази «Уберосепт» и влияние на ткани молочной железы

Убедившись в том, что комплексная мазь «Уберосепт» не оказывает влияния на органолептические свойства, физико-химические показатели молока у коров, обладает выраженным антимикробным, противовоспалительным, ранозаживляющим действием, способствует

ускорению процесса заживления ран и имеет выраженный лечебный эффект при субклиническом мастите, в следующем опыте уточнили оптимальную лечебную дозу комплексной мази.

С этой целью отобрали 30 лактирующих коров, больных субклиническим маститом, из которых сформировали по принципу пар-аналогов три опытных группы по 10 животных каждая. Животным опытных групп на пораженную долю молочной железы применяли наружно в виде растираний мазь в следующих дозах: первой группе - 2,0 г, второй – 3,0 г, третьей – 5,0 г до выздоровления. Перед нанесением препарата проводили механическую очистку кожного покрова молочной железы у коров. В ходе опыта учитывали состояние долей молочной железы и характер секрета. Результаты лечения проверяли на 10 день после применения мази с помощью экспресс-диагностикума *Kenotest*.

Полученные результаты обобщены в таблице 16, из материалов которой следует, что лучший терапевтический эффект получен после применения комплексной мази в дозе 3,0 г.

Таблица 16 - Оптимальная доза комплексной мази

Группы коров	Доза (г)	Подвергнуто лечению		Излечено			
				коров		долей	
		коров	долей	кол-во	%	кол-во	%
I (n=10)	2,0	10	10	5	50,0	5	50,0
II (n=10)	3,0	10	12	7	70,0	9	75,0
III (n=10)	5,0	10	13	7	70,0	9	69,2

Уменьшение дозы наносимой мази до 2,0 г привело к снижению на 20,0% количества выздоровевших животных и на 25,0% - количества излеченных долей. Увеличение дозы мази до 5,0 г не привело к увеличению терапевтической эффективности. Таким образом, оптимальной дозой комплексной мази «Уберосепт» является 3,0 г 1 раз в день в течение 5 дней [94, 102].

2.2.6 Терапевтическая эффективность мази «Уберосепт»

Определив оптимальную лечебную дозу комплексной мази, в следующем опыте изучили терапевтическую эффективность. Вовремя изучения терапевтической эффективности новой комплексной мази велся постоянный контроль органолептических показателей молока от животных опытных групп. Проведенными исследованиями установлено, что в молоке коров первой группы, которой наружно применяли новую комплексную мазь, не было обнаружено посторонних запахов, цвет молока естественный, примесей не обнаружено [94].

При применении мази камфорной 10,0% наблюдали специфический запах камфоры, при наличии которого необходима браковка молока в течение 48 часов после последнего применения мази, во избежание появления запаха камфоры в товарном молоке. Спустя трое суток проводили оценку терапевтической эффективности мази с помощью экспресс-теста «Kenotest». После окончания лечения, в группе № 1 выздоровело 9 коров, что говорит о лечебной эффективности комплексной мази – 75,0%. В группе №2 лечебная эффективность камфорной мази 10,0% составила – 58,3% (6 коров), а в контрольной группе выздоровело 1 животное, что составило 8,3% (рисунок 6) [94,99].

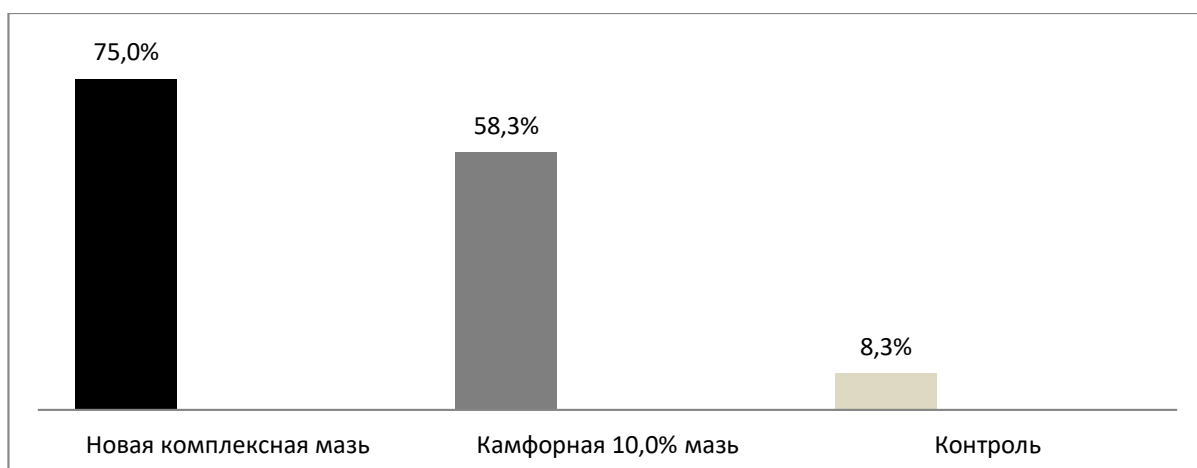


Рисунок 6 – Сводные данные по терапевтической эффективности комплексной мази

Высокая терапевтическая эффективность новой комплексной мази «Уберосепт» подтверждается результатами бактериологических исследований.

Спустя 24 часа после первого применения в опытных группах не наблюдалось значительных изменений общей бактериальной обсеменённости. Можно отметить постепенное снижение общей бактериальной обсеменённости в опытной группе № 1. Так на 5 день лечения общая бактериальная обсеменённость снизилась на 33,8%, а спустя 3 дня после последнего применения комплексной мази на 70,2%. В группе №2 также наблюдали постепенное снижение общей бактериальной обсеменённости к 5 дню лечения на 24,6%, а спустя 72 часа после последнего применения на 55,4 % (таблица 17) [94,99].

Таблица 17 - Общая бактериальная обсеменённость молока после применения Уберосепта и камфорной мазей ($M \pm m$)

Группы коров	Общая бактериальная обсеменённость, тыс. КОЕ/мл			
	до нанесения мази	1 день лечения	5 день лечения	Спустя 3 дня после лечения
Группа 1 (n=10)	323,0±17,2	302,1±22,3	213,7±19,4*	96,4±7,1***
Группа 2 (n=10)	394,7±29,2	349,4±15,2	297,2±27,2*	176,1±15,4**
Контроль (n=10)	408,1±32,7	397,1±18,4	386,6±22,5	392,1±25,9

Примечание: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению контролем

За счёт местного усиления кровообращения активизируются механизмы неспецифической резистентности. Это приводит к частичному освобождению молочной железы от микроорганизмов. Об этом свидетельствует существенное уменьшение числа соматических клеток в секрете молочной железы, а также снижение общей бактериальной обсеменённости.

Большая эффективность комплексной мази в сравнении с камфорной объясняется наличием в её составе ихтиола (ихтаммола), действие которого

теоретически обосновал Пауль Унна и живицы сосновой, которые обладают антисептическим, противовоспалительным и местнообезболивающим действием. Противомикробное (бактерицидное в отношении *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*), противовоспалительное действие связано с ингибированием высвобождения медиаторов воспаления [71].

Таким образом, мазь «Уберосепт» проявляет достаточно высокую терапевтическую эффективность при субклиническом мастите коров на уровне 75,0% и обладает выраженной антимикробной активностью, что способствует снижению бактериальной обсеменённости секрета молочной железы на 70,2% [94,99].

При исследовании дозировки и терапевтической эффективности комплексной мази «Уберосепт» было установлено, что мазь обладает более выраженным терапевтическим эффектом по сравнению с мазью камфорной 10,0%. Помимо местнораздражающего и противомикробного действия, которыми обладает мазь камфорная 10,0%, комплексная мазь «Уберосепт» ярко выраженный противовоспалительный эффект, кератопластический и анальгетический эффект.

2.2.6.1 Сравнительная терапевтическая эффективность Уберосепта и камфорной 10,0% мазей в сочетании с препаратом «Миксоферон»

В ходе следующих экспериментов изучили влияние мази Уберосепт + Миксоферон и камфорной мази + Миксоферон на гуморальные и клеточные факторы резистентности молочной железы у коров. В качестве критериев воздействия предложенных схем лечения на гуморальные и клеточные факторы резистентности молочной железы коров были выбраны морфологические показатели, ряд иммунологических показателей секрета молочной железы, а также состав микроорганизмов (таблица 18) [124].

В первой опытной группе в секрете молочной железы было установлено снижение общей бактериальной обсемененности в 13,6 раз на первый день после курса лечения.

Таблица 18 - Показатели неспецифической резистентности секрета молочной железы ($M \pm m$)

Показатель	До опыта	После лечения, на следующий день	Спустя неделю после опыта
1 опытная группа (n=10)			
Общая бак. обсеменённость, КОЕ/мл	$8,7 \times 10^5 \pm 3,5$	$6,4 \times 10^4 \pm 2,1^{***}$	$8,2 \times 10^4 \pm 0,9^{***}$
Количество соматических клеток тыс/мл	$2968,0 \pm 46,7$	$743,5 \pm 21,7^{***}$	$406,5 \pm 29,8^{***}$
Лизоцим, мкг/мл	$0,461 \pm 0,03$	$0,675 \pm 0,02^*$	$0,718 \pm 0,03^*$
Общие ИГ молока, мг/мл	$4,19 \pm 0,3$	$3,59 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,2^{**}$
ЦИК молока, мг/мл	$0,675 \pm 0,02$	$0,547 \pm 0,004^*$	$0,298 \pm 0,02^{***}$
2 опытная группа (n=10)			
Общая бак. Обсеменённость, КОЕ/мл	$3,21 \times 10^5 \pm 0,3$	$4,9 \times 10^4 \pm 0,2^{***}$	$4,2 \times 10^4 \pm 0,2^{***}$
Количество соматических клеток тыс/мл	$3133,0 \pm 52,0$	$846,7 \pm 32,1^{***}$	$553,3 \pm 30,6^{***}$
Лизоцим, мкг/мл	$0,521 \pm 0,02$	$0,661 \pm 0,01$	$0,728 \pm 0,02^*$
Общие ИГ молока, мг/мл	$7,4 \pm 0,1$	$5,19 \pm 0,1^*$	$3,25 \pm 0,2^{***}$
ЦИК молока, мг/мл	$0,570 \pm 0,02$	$0,467 \pm 0,03$	$0,385 \pm 0,05$
Контроль (n=10)			
Общая бак. Обсеменённость, КОЕ/мл	$2,4 \times 10^5 \pm 0,1$	$5,1 \times 10^5 \pm 0,2^{***}$	$7,2 \times 10^5 \pm 0,3^{***}$
Количество соматических клеток тыс/мл	$2798,21 \pm 144,13$	$3989,7 \pm 46,9^{**}$	$4815,61 \pm 37,2^{**}$
Лизоцим, мкг/мл	$0,519 \pm 0,03$	$0,675 \pm 0,02$	$0,420 \pm 0,01^{**}$
Общие ИГ молока, мг/мл	$5,09 \pm 0,3$	$6,35 \pm 0,3$	$6,77 \pm 0,2$
ЦИК молока, мг/мл	$0,423 \pm 0,01$	$0,667 \pm 0,03^{**}$	$0,811 \pm 0,03^{***}$

Примечания: статистическая значимость различий (при $*P < 0,05$; $**P < 0,01$; $***P < 0,001$) по сравнению с показателями контроля

Спустя неделю после окончания лечения общая бактериальная обсемененность незначительно выросла и составила $8,2 \cdot 10^4$ КОЕ/мл, что в 10,6 раз меньше, чем до лечения. Количество соматических клеток на протяжении опыта существенно снизилось в 3,9 раз. Спустя неделю после прекращения лечения количество соматических клеток было ниже в 7,3 раза, чем до лечения.

Лизоцим молока через 1 день после окончания лечения был больше на 31,7%, а через неделю на 46,4%. Общие иммуноглобулины молока на протяжении опыта в первой группе уменьшались, так после 7-го дня лечения их количество уменьшилось на 14,3%, а на 14 день после начала лечения на 64,2%. Количество ЦИК после курса лечения уменьшилось на 19,0%, в последующем последовало снижение их концентрации до 0,298 мг/мл, что на 55,9% меньше, чем до лечения.

В опытной группе № 2 было установлено снижение общей бактериальной обсемененности после лечения в 6,6 раз и в 7,6 раз спустя неделю после последнего дня применения миксоферона. Количество соматических клеток после курса лечения снизилось в 3,7 раза, а спустя неделю после его завершения в 5,7 раза. Наблюдалось повышение лизоцима в секрете молочной железы к 8 дню на 26,8%, спустя еще неделю он и его содержание составило 0,728 мкг/мл, что на 39,7% больше, чем до опыта.

Количество общих иммуноглобулинов постепенно снижалось к 8 дню опыта на 29,9%, а к 14 дню на 56,1%. С течением опыта количество циркулирующих иммунных комплексов во второй опытной группе снижалось на 18,1%, а в последующем на 32,5%.

В группе контроля наблюдали постепенное увеличение общей бактериальной обсемененности в 3 раза. Количество соматических клеток также увеличилось на 72,1%. Среди иммунологических показателей стоит отметить рост ЦИК на 91,7%, общих иммуноглобулинов на 33,0% и снижение лизоцима на 19,1% [124].

Уменьшение количества соматических клеток, снижение количества циркулирующих иммунных комплексов связано с купированием воспалительного процесса в молочной железе.

При исследовании морфологического состава молочной железы было установлено снижение числа сегментоядерных нейтрофилов в первой группе на 52,6%, во второй на 27,9% (таблица 19). Также стоит отметить увеличение количества лимфоцитов в первой группе в 2,1 раз, во второй на 65,7%.

Таблица 19- Морфологический состав секрета молочной железы (M±m)

№ группы	Дни отбора	Нейтрофилы,%		Эозиноф., %	Моноци., %	Лимфоц.,%
		Палочкояд.	Сегментояд.			
1(n=10)	До опыта	1,0±0,02	65,3±8,4	0,3±0,01	1,0±0,02	32,3±9,0
	Спустя неделю после опыта	0,8±0,01	31,0±7,4***	1,75±0,02	0	66,5±7,3***
2(n=10)	До опыта	0,6±0,01	68,4±8,4	1,0±0,01	1,2±0,02	28,9±3,2
	Спустя неделю после опыта	0	49,3±2,4*	1,5±0,03	1,25±0,1	47,9±2,5***
3(n=10)	До опыта	0,5±0,01	63,1±3,3	2,0±0,03	1,2±0,01	33,0±3,1
	Спустя неделю после опыта	1,3±0,01	66,4±2,6	1,8±0,1	1,5±0,02	29,3±2,6

Примечания: статистическая значимость различий (при *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001) по сравнению с показателями до опыта

Таким образом, изменения морфологического состава секрета молочной железы имеет решающее значение. Важным является не количество клеток, а их видовой состав, количество соматических клеток в молоке и их дифференциация по видам могут служить дополнительными критериями при прогнозе и мониторинге распространения мастита [124].

Одновременно определяли микробиологический состав молока. До опыта в группе № 1 из пяти проб *Staph.aureus* был выделен в 4 пробах, в двух были выделены возбудители *Klebsiella pneumoniae*, 1 проба с *Ent.faecicum* и 1

проба *Staph.epidermidis*, *E.coli*. В группе № 2 и контроля в 3 пробах обнаружены *E. coli*, *Staph. aureus*, в 1 пробе *Klebsiella pneumonia*. В группе контроля в 3 пробах выявили *Staph. aureus*, в 2 пробах *Klebsiella pneumonia*, *Staph.epidermidis*, *Ent. faecicum*.

Для наблюдения динамики освобождения молочной железы от возбудителей мастита после лечения были отобраны пробы от этих же животных. В группе № 1 *Staph. aureus* выделен в 4 пробах, *Klebsiella pneumonia*, *Staph.epidermidis*, *Ent.faecicum*, были обнаружены в пробах от трех животных. В группе № 2 *Staph. aureus* выявлен у трех животных, *E. coli* обнаружена в двух пробах, у одной коровы обнаружен возбудитель *Klebsiella pneumonia*. В группе контроля в 3 пробах обнаружен *Staph. aureus*, *Staph.epidermidis* выявлен у трех животных, *Klebsiella pneumonia*, *E. coli*, *Ent.faecicum* выделили из трех разных проб.

Спустя неделю после окончания лечения в группе № 1 из 5 проб удалось выделить возбудителя *Staph. aureus* только в 4 пробах, в одной пробе патогенные микроорганизмы не обнаружены. В группе № 2 *Staph. aureus* был обнаружен у трех коров, *E.coli* у двух животных, в одной пробе обнаружен возбудитель *Klebsiella pneumonia*. В группе контроля в 3 пробах выявлен *Staph. aureus*, *E.coli* и *Staph.epidermidis* были обнаружены у двух животных, *Klebsiella pneumonia* обнаружена в одной пробе [124].

В результате проведенных исследований было установлено, что использование комбинированной мази «Уберосепт» и препарата «Миксоферон» оказывает более выраженное терапевтическое действие.

Таким образом, после лечения в обеих опытных группах в пробах молока снизилась степень микробной контаминации и количество соматических клеток до референтных значений. В тоже время у животных, которых лечили комбинированной мазью + Миксоферон, общая бактериальная обсемененность снизилась в 10 раз, а количество соматических клеток в 7 раз. При этом наблюдали повышение лизоцима на 35,8% в секрете молочной железы, снижение количества общих

иммуноглобулинов на 64,2%, и циркулирующих иммунных комплексов на 55,9%. При исследовании морфологического состава молочной железы было установлено достоверное снижение числа нейтрофилов на 52,6% и увеличение количества лимфоцитов в 2,1 раза [124].

2.2.7 Терапевтическая эффективность мази «Уберосепт» в сочетании с иммуномодуляторами при лечении мастита коров

Исследования по изучению эффективности применения мази «Уберосепт» и в сочетании с иммуномодуляторами для терапии субклинического мастита у коров выполнены на четырех группах животных по 10 животных.

Оценивая терапевтическую эффективность предложенных схем лечения, мы пришли к следующим выводам. Терапевтический эффект после пятикратного применения мази «Уберосепт» составил 60,0%. Терапевтический эффект после применения мази «Уберосепт» в сочетании с Миксофероном составил – 90,0%, а применения мази «Уберосепт» в сочетании с Субмастином-КРС - 80,0%, это на 10,0% ниже, чем в сочетании с Миксофероном.

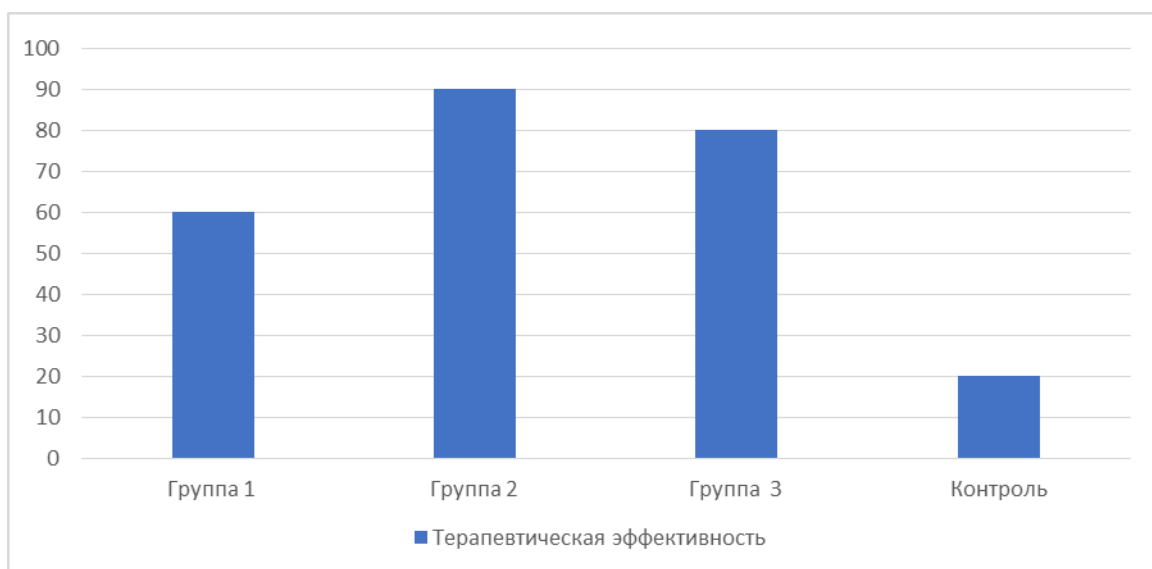


Рисунок 7 – Количество выздоровевших животных (%) по группам.

Для усиления терапевтического эффекта мы применили два иммуномодулятора – «Миксоферон» и «Субмастин-КРС».

По данным Слободяника В.И., Парикова В.А., Климова Н.Т. и др. интерферон, содержащийся в Миксофероне воздействует на клеточные звенья иммунной системы: стимулирует литическую активность лимфоцитов, специфических цитотоксичных Т-лимфоцитов и макрофагов, влияет на образование специфических антител В-лимфоцитами и стимулирует выработку собственного интерферона альфа. Наряду с этим количество лимфоцитов в контрольной группе незначительно уменьшалось, а нейтрофилов увеличивалось. Увеличение числа лимфоцитов, а также снижение сегментоядерных нейтрофилах свидетельствует об угасании воспалительных процессов и выздоровлении молочной железы [38,121].

Применение комплексной терапии, включающей иммуностимулирующие средства и антимикробные мази, позволяют повысить эффективность проводимых лечебных мероприятий. При создании более эффективных препаратов следует учитывать иммунологические аспекты патогенеза мастита у коров, взаимосвязь локальных факторов защиты молочной железы и иммунной системы организма животного.

При использовании данной схемы лечения, отмечено снижение контаминации молока микроорганизмами и уменьшение числа соматических клеток. Стоит также отметить большее влияние комплексной мази на иммунитет молочной железы. Об этом свидетельствует выраженное снижение циркулирующих иммунных комплексов в секрете молочной железы, а также общих иммуноглобулинов. В исследуемых пробах молока от коров, которым применяли мазь «Уберосепт» совместно с препаратом «Миксоферон», отмечено улучшение микробиологического фона. В одном случае было установлено полное освобождение от возбудителей мастита, в остальных случаях в пробах молока присутствовал только *Staph.aureus*. Данный микроорганизм известен своей возможностью инкапсулироваться в

глубоких структурах молочной железы, что сильно усложняет терапию мастита, вызванного данным возбудителем.

Таким образом, наибольшей эффективностью обладает схема лечения, включающая применение мази «Уберосепт» в сочетании с Миксофероном [72,76,77, 94].

2.2.8 Функциональное состояние молочной железы коров после применения мази «Уберосепт» и в сочетании с интерферон - содержащими препаратами

Установлено снижение соматических клеток в первой группе через сутки после курса лечения в 4,61 раза после применения мази «Уберосепт». Спустя семь дней после окончания лечения наблюдается снижение количества соматических клеток в 7,95 раз. Бактериальная обсеменённость после курса лечения снизилась в 9,05 раз, а спустя 7 дней после окончания лечения - в 18,3 раз. Отмечено увеличение количества лизоцима на 54,8%, а на 7 день после окончания лечения в 2,04 раза по сравнению с началом лечения. Количество ЦИК в молоке через сутки после курса лечения снизилось на 51,9%, а на 7 день после окончания лечения - на 39,5%.

Во второй опытной группе наблюдали снижение общей бактериальной обсеменённости в 13,6 раз после лечения. Спустя неделю после окончания лечения общая бактериальная обсеменённость незначительно выросла и составила $8,2 \times 10^4$ КОЕ/см³. Количество соматических клеток на протяжении опыта существенно снизилось и к окончанию лечения было ниже на 74,9%. Спустя неделю после лечения количество соматических клеток было ниже в 7,3 раз, чем до лечения. Концентрация лизоцима через сутки после курса лечения была больше на 46,4%, а через неделю на 55,7%. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов в секрете молочной железы постепенно снижалась: после лечения на 18,9%, а спустя неделю в 2 раза. Данные представлены в таблице 20.

В третьей опытной группе наблюдалось снижение общей бактериальной обсеменённости в 6,69 раз после лечения и в 6,21 раз на 7 день после окончания лечения. Количество соматических клеток после

лечения снизилось в 5,37 раз, а спустя 7 суток после последнего применения мази в 6,77 раз. Лизоцим после лечения возрос в 2,36 раз. На 7 день после окончания лечения лизоцимная активность снизилась, но была всё равно выше, чем до лечения на 65,0%. ЦИК в секрете молочной железы непосредственно после курса лечения снизились на 7,5%. К 7 дню после последнего применения комплексной мази количество ЦИК упало еще на 39,6%.

Таблица 20 - Показатели секрета молочной железы ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После курса лечения	Неделя после лечения
1 опытная группа (n=10)			
Общая бак. обсеменённость, КОЕ/см ³	9,5x10 ⁵ ±6,2	1,05x10 ⁵ ±7,01***	5,2x10 ⁴ ±5,7***
Количество соматических клеток, тыс/мл	2921,5±125,5	633,8±87,2***	367,25±64,57***
Лизоцим, мкг/мл	0,407±0,064	0,630±0,073 *	0,832±0,094**
ЦИК молока, мг/мл	0,547±0,011	0,263±0,025	0,331±0,008*
2 опытная группа (n=10)			
Общая бак. обсеменённость, КОЕ/см ³	8,7x10 ⁵ ±3,5	6,4x10 ⁴ ±2,1***	8,2x10 ⁴ ±0,9***
Количество соматических клеток, тыс/мл	2968,0±46,7	743,5±21,7***	406,5±29,8***
Лизоцим, мкг/мл	0,461±0,03	0,675±0,02**	0,718±0,03*
ЦИК молока, мг/мл	0,675±0,02	0,547±0,004	0,298±0,02**
3 опытная группа (n=10)			
Общая бак. обсеменённость, КОЕ/см ³	2,61x10 ⁵ ±1,2	3,9x10 ⁴ ±3,02***	4,2x10 ⁴ ±2,7***
Количество соматических клеток, тыс/мл	2933,0±150,8	546,7±72,2***	433,3±40,7***
Лизоцим, мкг/мл	0,423±0,015	1,000±0,024**	0,698±0,069*
ЦИК молока, мг/мл	0,693±0,049	0,533±0,051	0,297±0,027*
Контроль (n=10)			
Общая бак. обсеменённость, КОЕ/см ³	1,9x10 ⁵ ±1,6	2,1x10 ⁵ ±1,7	8,6x10 ⁵ ±5,4***
Количество соматических клеток, тыс/мл	2758,33±168,93	3039,7±46,5*	4013,33±116,9**
Лизоцим, мкг/мл	0,319±0,026	0,475±0,077	0,520±0,096**
ЦИК молока, мг/мл	0,400±0,147	0,509±0,058	0,644±0,064**

Примечания: статистическая значимость различий (при * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$) по сравнению с показателями контроля

В группе отрицательного контроля наблюдали рост общей бактериальной обсеменённости к 5 дню на 10,5%, а к 12 дню она выросла в

4,5 раза. Количество соматических клеток выросло к 5 дню на 10,2%, к 12 дню на 45,5%. В иммунологических показателях также наблюдали изменения. Содержание лизоцима в секрете молочной железы равномерно повышалась к 5 дню на 48,9%, а к 12 дню на 63,0%. ЦИК молока к 5 дню вырос на 23,7%, через 7 дней после окончания лечения данный показатель составлял 0,644 мг/мл, что на 33,7% больше, чем первоначальное значение.

Анализируя полученные результаты исследования секрета молочной железы, можно сделать вывод о мобилизации иммунной системы. Об этом свидетельствует снижение количества циркулирующих иммунных комплексов, усиление лизоцимной активности.

Лейкограмму секрета молочной железы исследовали до опыта и спустя неделю после окончания лечения. Во всех опытных группах наблюдали снижение числа нейтрофилов. В первой группе на 15,9%, во второй на 52,6%, в третьей на 39,0%. Также из значительных изменений стоит отметить рост числа лимфоцитов в первой группе на 77,2%, во второй в 2,1 раза, в третьей на 72,6%. Стоит отметить также увеличение эозинофилов во второй группе в 5,83 раз, снижение числа моноцитов в 4 раза в группе № 2. В группе контроля наблюдали увеличение числа нейтрофилов на 7,0%, снижение числа лимфоцитов на 11,2% (рисунок 7), (таблица 21).

В группе отрицательного контроля наблюдали незначительный рост числа нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов. Данные изменения у больных коров наряду с растущим числом соматических клеток в молоке, говорят о развитии процессов альтерации и экссудации в молочной железе [76,79,80,81,83,124].

Анализируя полученные результаты исследования секрета молочной железы, можно сделать вывод о мобилизации иммунной системы. Об этом свидетельствует снижение количества циркулирующих иммунных комплексов, повышение лизоцимной активности и постепенное снижение количества общих иммуноглобулинов. Вследствие действия последних

факторов наблюдалось снижение микробной контаминации секрета молочной железы [30,55,124].

О колебаниях содержания лейкоцитов в крови отмечал Камышанов А.С. [43]. При развитии мастита у больных коров субклинической формой количество лейкоцитов понижается на 9,6-11,4%, а клинически выраженной, наоборот, повышается на 1,3-9,6% по сравнению с показателями в группах здоровых животных. Повышение количества лейкоцитов говорит об иммунном ответе организма и наблюдается при инфекционных заболеваниях (прежде всего, вызванных бактериями), воспалительных процессах, аллергических реакциях, что подтверждается нашими исследованиями [44,45,76].

Таблица 21 -Морфологический состав секрета молочной железы ($M \pm m$)

№	Время исследования	Нейтрофилы,%		Эозиноф.,%	Моноц.,%	Лимфоц.,%
		Палочк.	Сегмент.			
1 группа (n=10)	До опыта	0,5±0,03	80,5±1,5	2,0±0,014	0,5±0,015	17,1±1,9
	Неделя после окончания опыта	0,25±0,01	67,7±4,9	1,7±0,01	0	30,3±0,13** *
2 группа (n=10)	До опыта	1,0±0,03	65,3±1,4	0,3±0,03	1,0±0,06	32,3±0,9
	Неделя после окончания опыта	0,5±0,02	31,0±2,4* *	1,75±0,05** *	0,25±0,014** *	66,5±3,9***
3 группа (n=10)	До опыта	0	65,1±2,3	0	1,0±0,02	34,0±1,1
	Неделя после окончания опыта	0	39,7±1,8* *	1,0±0,01	0,7±0,03	58,7±1,5***
Контроль (n=10)	До опыта	0	66,0±4,1	1,0±0,06	0	33,0±0,2
	Неделя после окончания опыта	0	70,6±3,4	1,0±0,01	0	29,3±2,6

Примечания: статистическая значимость различий (при * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$) по сравнению с показателями контроля

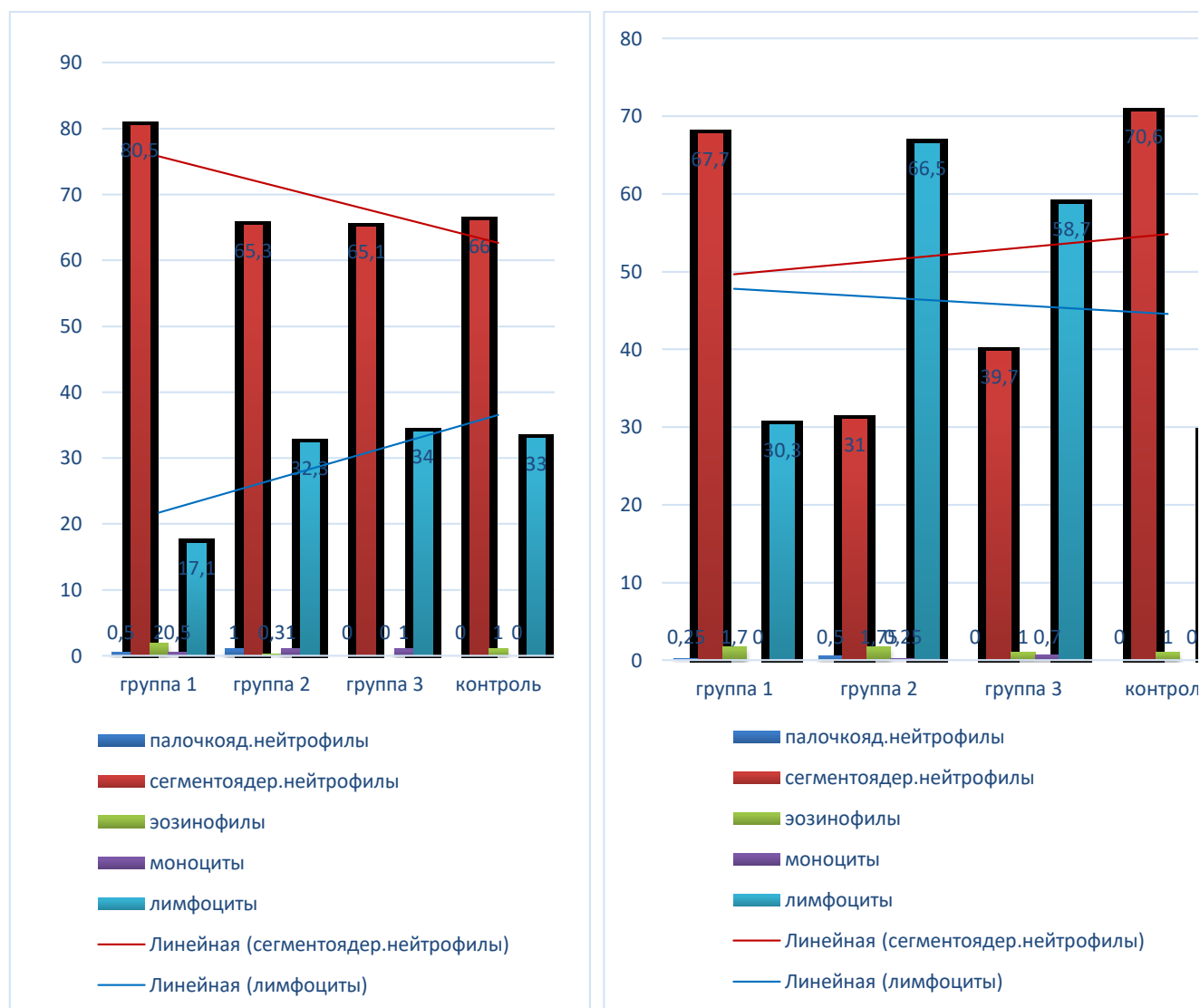


Рисунок 8 - Морфологический состав секрета молочной железы до лечения и после лечения

Однако в опытных группах, где применяли системные иммуномодуляторы, наиболее яркие изменения наблюдали в показателях крови. Снижение количества нейтрофилов после проведённого лечения говорит об угасании воспалительных процессов. Увеличение числа лимфоцитов являются характерными для стадии выздоровления [154]. Рост числа эозинофилов ($> 5,0\%$) соответствует началу выздоровления. Данные изменения являются характерными для стадии выздоровления. Так же увеличение числа лимфоцитов, является следствием полного или частичного освобождения организма от возбудителя субклинического мастита и активизации иммунной системы организма коров.

При анализе соотношения белковых фракций крови стоит отметить увеличение числа глобулинов в опытных группах. В группе контроля наблюдалось увеличение числа белков острой фазы, а именно альфа-глобулинов, что свидетельствует о перетекании субклинического процесса в клинически выраженный [10,76].

При субклиническом мастите зачастую наблюдается колебания содержания лейкоцитов [55].

Их увеличение в опытных группах говорит об иммунном ответе и снижении иммуносупрессорного действия патогенов [68].

Повышение бактерицидной активности, увеличение количества иммуноглобулинов подтверждают иммуномодулирующее действие препаратов «Миксоферон» и «Субмастин-КРС». Комплексное действие применяемых препаратов позволили снизить количество ЦИК, как в крови, так и в секрете молочной железы. Это позволило свести к минимуму супрессию клеток иммунного комплекса. Также об иммуномодулирующем действии комплексных схем лечения говорит увеличение числа общих иммуноглобулинов и гамма-глобулинов.

2.2.9 Изменения в гематологическом и иммунобиохимическом статусе коров после применения мази «Уберосепт» в сочетании с иммуномодуляторами

Анализируя морфологический состав крови были установлены следующие изменения: в первой группе снижение сегментоядерных нейтрофилов непосредственно после лечения на 16,8%, а спустя неделю после последнего применения мази на 10,4%. Изменения других показателей крови были незначительны.

Более значимые изменения в морфологической картине крови наблюдали во второй и третьей опытных группах. Наблюдался рост числа лимфоцитов:

- спустя неделю после последнего дня лечения: на 21,6% во второй группе и на 9,8% в третьей группе соответственно (таблица 22).

Таблица 22 - Морфологические показатели крови ($M \pm m$)

№	Время исследования	Нейтрофилы, %		Эозиноф., %	Моноциты, %	Лимфоциты, %
		Палочк.	Сегмент.			
1 группа (n=10)	До опыта	2,7±0,03	46,3±1,5	3,0±0,03	3,0±0,04	45,0±1,0
	После курса лечения	1,5±0,03**	38,5±3,0	5,3±1,9	3,3±0,08	47,5±2,1
	Неделя после окончания опыта	1,0±0,04***	41,5±2,5	5,0±1,8***	3,0±0,09	46,0±2,3
2 группа (n=10)	До опыта	3,5±0,06	43,8±4,5	1,8±1,4	3,8±0,06	47,3±3,8
	После курса лечения	1,3±0,05***	39,5±3,0	1,8±0,09	3,0±0,04	50,5±3,5
	Неделя после окончания опыта	1,5±0,05**	38,8±3,5	5,0±1,8***	3,3±0,05	57,5±3,9*
3 группа (n=10)	До опыта	2,3±0,08	49,7±5,5	2,0±0,01	3,3±0,07	51,7±4,7
	После курса лечения	2,0±0,06	54,3±3,3	1,7±0,12	1,7±0,03***	53,3±3,8
	Неделя после окончания опыта	2,7±0,07	43,0±4,0	4,0±0,06***	3,3±0,07	56,8±4,0
Контроль (n=10)	До опыта	1,2±0,01	43,5±2,5	4,1±0,21	3,8±0,04	48,0±4,0
	После курса лечения	1,6±0,04	44,0±1,4	5,5±0,05	4,3±0,14	45,5±4,5
	Неделя после окончания опыта	1,0±0,01	58,2±1,4*	4,0±1,2	4,0±0,12	43,6±0,6

Примечания: статистическая значимость различий (при * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$) по сравнению с показателями контроля

Наблюдали снижение количества нейтрофилов во второй группе после курса лечения на 9,8%, а в третьей группе рост числа сегментоядерных нейтрофилов на 9,3%. Спустя неделю после окончания лечения во второй группе количество нейтрофилов было ниже на 11,4% чем до лечения и на 13,5% в третьей группе. Во всех опытных группах наблюдали увеличение количества эозинофилов в 1,76 – 2,7 – 2,0 раза. 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.

В то же время в группе контроля наблюдали увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов на 33,8%. Количество лимфоцитов же снизилось на 9,2% [100].

Снижение количества нейтрофилов после проведенного лечения, рост числа эозинофилов, говорит об угасании воспалительных процессов.

При анализе иммунобиохимических показателей крови у опытных животных было установлено, что во всех опытных группах наблюдали уменьшение количества лейкоцитов после пройденного курса лечения, в первой группе на 7,6%, во второй на 44,4%, в третьей на 21,8%. В то же время в группе контроля наблюдали значительный рост числа лейкоцитов, к 5 дню на 76,9%, а через 7 дней после окончания лечения в 2,2 раза. Данные изменения говорят о развитии воспалительного процесса в молочной железе и постепенном переходе субклинического мастита в клинический [100].

Бактерицидная активность сыворотки крови в группах №2 и №3 повышалась с течением опыта. После курса лечения БАСК во второй группе выросла на 10,0%, а в третьей группе на 15,0%.

Во всех опытных группах наблюдали увеличение лизоцимной активности крови. После курса лечения в первой группе наблюдали самые незначительные изменения - 13,2% выше, чем до лечения, в группах № 2 и 3 - на 21,3% и 14,5% соответственно. Спустя неделю после опыта наблюдалось увеличение ЛАСК в первой группе на 15,1%, во второй на 44,2%, в третьей на 34,0% (таблица 23).

Среди иммунологических показателей стоит отметить также увеличение общих иммуноглобулинов во всех опытных группах. В первой группе количество иммуноглобулинов выросло на 62,9%, а спустя неделю после опыта на 83,3%, в группе № 2 на 65,6% и на в 2,4 раза соответственно, в третьей опытной группе на 46,2% и в 2,3 раза соответственно [100].

Таблица 23 - Иммунобиохимические показатели крови (M±m)

Показатель	До лечения	После 7 дней лечения	7 дней после окончания лечения
1 опытная группа (n=10)			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,21±0,95	7,48±0,72	6,95±0,67*
Общий белок, г/л	80,25±2,86	81,12±2,99	80,40±2,74
Альбумины, %	45,95±0,21	45,85±1,52	41,63±2,16
Глобулины альфа, %	12,94±1,04	14,78±1,27	14,20±1,00
Глобулины бета, %	19,63±0,69	15,70±0,39	18,25±0,37
Глобулины гамма, %	21,48±1,15	23,68±2,41*	25,93±2,16**
БАСК, %	85,03±3,61	81,48±4,27	84,3±3,8
ЛАСК, мкг/мл	1,484±0,077*	1,680±0,020*	1,708±0,21*
Общие ИГ, мг/мл	15,42±0,88	25,12±2,76**	28,27±3,67***
ЦИК крови, мг/мл	0,687±0,083	0,576±0,047	0,517±0,029
2 опытная группа (n=10)			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,03±0,82	8,95±1,02	6,20±0,68**
Общий белок, г/л	85,04±2,31	84,17±2,66	82,72±2,62
Альбумины, %	42,65±2,13	43,94±0,94	40,0±3,14
Глобулины альфа, %	15,48±0,58	13,78±0,31	15,63±0,81
Глобулины бета, %	16,40±0,64	15,80±0,39	16,53±1,16
Глобулины гамма, %	25,55±1,93	26,48±0,87	27,85±2,34
БАСК, %	75,48±2,0	83,0±3,0	83,48±1,46*
ЛАСК, мкг/мл	1,426±0,052	1,730±0,039*	2,056±0,018*
Общие ИГ, мг/мл	17,69±1,44	29,28±3,78**	42,36±2,41***
ЦИК крови, мг/мл	0,753±0,144	0,694±0,092	0,327±0,028**
3 опытная группа (n=10)			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,93±1,27	8,20±2,02*	6,73±1,76*
Общий белок, г/л	85,37±2,35	83,25±2,23	80,54±1,78
Альбумины, %	42,90±2,10	44,03±1,57	39,27±0,44
Глобулины альфа, %	15,77±0,86	13,93±0,13	16,17±0,41
Глобулины бета, %	17,67±0,41	16,20±0,38	17,23±0,67
Глобулины гамма, %	23,83±1,19	25,87±1,09*	27,13±0,81
БАСК, %	73,20±2,08	84,20±6,45*	86,3±5,2*
ЛАСК, мкг/мл	1,479±0,158	1,693±0,72	1,982±0,018*
Общие ИГ, мг/мл	15,7±2,5	22,96±2,81**	36,14±2,90***
ЦИК крови, мг/мл	0,750±0,103	0,725±0,088	0,430±0,059**
Контроль (n=10)			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,01±0,61	12,40±1,14***	15,5±0,7***
Общий белок, г/л	77,89±2,24	81,23±0,91	80,22±1,13
Альбумины, %	44,33±1,73	42,10±2,52	43,7±2,8
Глобулины альфа, %	13,87±0,55	18,67±1,4	16,20±1,47
Глобулины бета, %	18,33±1,39	17,03±0,46	17,70±1,17
Глобулины гамма, %	23,47±0,49	21,67±1,82	22,37±2,67
БАСК, %	84,5±3,7	85,80±4,58	84,90±1,51
ЛАСК, мкг/мл	1,942±0,337	1,376±0,111*	1,459±0,112*
Общие ИГ, мг/мл	17,41±5,18	27,26±4,18	24,83±5,24
ЦИК крови, мг/мл	0,510±0,121	0,905±0,295	0,527±0,120

Примечания: статистическая значимость различий (при *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001) по сравнению с показателями контроля

В результате исследования не отмечено достоверного изменения концентрации общего белка и альбуминов у животных опытных и контрольной групп.

Среди глобулинов наиболее яркие изменения наблюдали среди гамма-глобулинов. В первой группе после курса лечения их количество увеличилось на 10,2%, во второй группе на 3,6%, в третьей группе на 8,6%. ($P < 0,05$) Спустя неделю после опыта наблюдали также увеличение числа гамма-глобулинов в первой группе на 20,7% ($P < 0,01$), во второй группе на 9,0% ($P < 0,05$), в третьей на 13,8% ($P < 0,05$). В группе контроля наблюдали увеличение числа альфа-глобулинов, что соответствует развитию воспалительного процесса с преобладанием клеточного распада [100].

Циркулирующие иммунные комплексы в опытных группах № 2 и 3 значительно снижались: спустя неделю после последних лечебных мероприятий во второй группе на 56,6%, в третьей группе на 42,7%.

В дальнейшем при исследовании фагоцитарной активности, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса было установлено, что наиболее яркие изменения наблюдали в группах, которым применяли интерферон-содержащие препараты «Миксоферон» и «Субмастин КРС». В опытной группе № 2 наблюдали снижение ФАЛ на 6,3 %, фагоцитарного индекса на 14,6 %, фагоцитарного числа на 18,9%. В опытной группе № 3 наблюдали снижение фагоцитарной активности на 4,4%, фагоцитарного индекса на 6,9%, фагоцитарного числа на 8,1% (таблица 24).

Повышенный уровень фагоцитарной активности у коров, больных субклиническим маститом, связан с активизацией фагоцитов комплементом. Также в усилении фагоцитарной способности нейтрофилов играет роль - накопление экзотоксинов, которые продуцируют патогенные микроорганизмы – возбудители мастита.

Таблица 24 - Показатели фагоцитарной активности, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После 5 дней лечения	7 дней после окончания лечения
1 опытная группа (n=10)			
ФА	76,5±0,86	75,5±1,1	76,2±0,9
ФЧ	6,29±0,38	6,06±0,55	6,19±0,21
ФИ	4,93±0,36	4,25±0,61	4,84±0,15
2 опытная группа (n=10)			
ФА	80,7±1,3	79,3±0,67	75,6±0,7*
ФИ	6,87±0,29	6,44±0,29	5,87±0,36*
ФЧ	6,05±0,40	5,44±0,19	4,91±0,25*
3 опытная группа (n=10)			
ФА	78,53±1,0	77,0±0,87	75,1±1,1*
ФИ	6,39±0,34	6,29±0,44	5,95±0,19
ФЧ	4,93±0,31	4,71±0,33	4,53±0,22
Контроль (n=10)			
ФА	76,7±1,2	78,7±0,67	78,9±0,98
ФИ	5,9±0,17	6,96±0,29	6,94±0,42
ФЧ	4,61±0,05	5,55±0,27	5,78±0,67

*Примечания: статистическая значимость различий (при $*P < 0,05$) по сравнению с контролем*

Таким образом, сочетанное действие комплексной мази «Уберосепт» и интерферон-содержащих препаратов обеспечило усиление неспецифической резистентности организма больных маститом коров. Действующие вещества мази «Уберосепт» усиливали местное кровообращение в молочной железе, а также оказывали противовоспалительное действие. В сочетании с иммуномодулирующими препаратами это привело к активизации бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови, а также существенно увеличило число общих иммуноглобулинов. При этом, после курса лечения отмечали снижение числа циркулирующих иммунных комплексов, что свидетельствовало о снижении антигенной нагрузки и частичного освобождения молочной железы от микроорганизмов - возбудителей мастита. В опытных группах №2 и №3 отмечена тенденция снижения фагоцитарной активности, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, что свидетельствовало о стадии выздоровления. При сравнении двух схем лечения с интерферон-содержащими препаратами, было

отмечено, что в опытной группе, которой применяли «Миксоферон», наблюдали более выраженный эффект [100].

2.2.10 Влияние мази «Уберосепт» в сочетании с иммуномодуляторами на систему антиоксидантной защиты у больных коров до и после лечения

При анализе показателей перекисного окисления липидов, эндогенной интоксикации и антиоксидантной системы наиболее значимые изменения происходили спустя неделю после окончания лечения (таблица 25).

В опытных группах наблюдали снижение содержания малонового диальдегида на 38,5% ($P<0,01$), 61,6% ($P<0,001$) и 57,1% ($P<0,001$) соответственно. В группе контроля наблюдали постепенный рост количества МДА на 23,3% ($P<0,01$). Содержание средних молекулярных пептидов в опытной группе №1 повысилось после курса лечения на 14,7% ($P<0,05$), но спустя неделю снизилось на 24,9% ($P<0,01$). В опытных группах № 2 и 3 наблюдали снижение концентрации СМП на 9,5% и 25,6% ($P<0,01$) соответственно. В то же время в группе отрицательного контроля наблюдалось постепенное увеличение данного показателя на 12,4% ($P<0,05$) [100]

Во всех опытных группах, в отличие от группы контроля, снижался индекс эндогенной интоксикации. В опытной группе № 1 наблюдали сначала повышение этого показателя на 22,0% ($P<0,01$), затем постепенное снижение до 12,57 у.е., что на 31,8% ($P<0,01$) ниже чем до лечения. При этом в опытных группах № 2 и 3 индекс эндогенной интоксикации снизился на 48,7% ($P<0,01$) и 53,7% ($P<0,01$) соответственно (таблица № 25) [100].

Активность каталазы в опытной группе №1 и №2 увеличилась на 40,3% ($P<0,01$) непосредственно после курса лечения, однако спустя ещё неделю практически вернулось к значению до терапии. В опытных группах №2 и №3 наблюдали увеличение активности каталазы спустя неделю после курса лечения на 29,9% ($P<0,01$) и 65,2% ($P<0,001$) (таблица № 25) [100].

Таблица 25 - Показатели ПОЛ-АОЗ системы и эндогенной интоксикации (M±m)

Показатели	До лечения	Первый день после лечения	7 день после лечения
1 опытная группа (n=10)			
МДА, мкМ/л	3,74±0,37	1,44±0,25***	2,3±0,16**
СМП, у.е.	0,828±0,163	0,950±0,058*	0,622±0,081**
ИЭИ	18,43±1,04	22,48±1,62**	12,57±0,94**
Каталаза, мкМн ₂ О ₂ /мк мин	26,07±1,34	36,58±4,05**	27,08±3,63
ГПО, мкМ/л·мин	26,03±1,19	29,34±5,17	29,85±1,78
Витамин А, мкМ/л	1,50±0,24	1,54±0,16	1,85±0,27
Витамин Е, мкМ/л	10,95±1,03	11,48±0,64	11,73±0,92
2 опытная группа (n=10)			
МДА, мкМ/л	3,10±0,22	2,87±0,44	1,19±0,08***
СМП, у.е.	0,905±0,056	0,846±0,027	0,819±0,027
ИЭИ	19,96±1,88	17,67±1,59	10,23±1,38**
Каталаза, мкМн ₂ О ₂ /мк мин	26,07±1,34	36,58±4,05**	27,08±3,63
ГПО, мкМ/л·мин	26,03±1,19	29,34±5,17	29,85±1,78*
Витамин А, мкМ/л	1,65±0,065	1,67±0,24	1,81±0,24
Витамин Е, мкМ/л	11,98±1,0	13,68±0,93	14,35±1,45*
3 опытная группа (n=10)			
МДА, мкМ/л	2,89±0,16	2,27±0,14	1,24±0,14***
СМП, у.е.	0,872±0,041	0,814±0,049	0,649±0,050**
ИЭИ	17,62±0,47	17,23±0,80	8,15±1,19**
Каталаза, мкМн ₂ О ₂ /мк мин	22,38±1,84	24,47±2,97	36,98±2,44***
ГПО, мкМ/л·мин	21,84±2,89	22,38±4,7	36,50±1,61***
Витамин А, мкМ/л	1,51±0,23	1,63±0,09	1,80±0,15
Витамин Е, мкМ/л	11,73±0,97	14,73±0,84	15,00±1,82*
Контроль (n=10)			
МДА, мкМ/л	2,53±0,24	2,95±0,34	3,12±0,14**
СМП, у.е.	0,892±0,019	0,902±0,029	1,003±0,073*
ИЭИ	18,74±2,38	19,39±1,14	22,29±0,94
Каталаза, мкМн ₂ О ₂ /мк мин	28,32±2,23	32,92±1,21	27,37±1,27
ГПО, мкМ/л·мин	31,97±2,29	29,57±3,24	22,67±3,1**
Витамин А, мкМ/л	1,47±0,35	1,40±0,15	1,20±0,31
Витамин Е, мкМ/л	15,13±0,55	13,43±0,44	12,36±0,12

Примечания: статистическая значимость различий (при *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001) по сравнению с показателями контроля

Активность глутатионпероксидазы существенно возросла в опытной группе №2 на 14,7% (P<0,01) и в группе №3 - 67,1% (P<0,001) соответственно. В группе отрицательного контроля наблюдали постепенное снижение активности ГПО на 29,1% (P<0,01).

При изучении содержания витаминов Е и А было отмечено, что в группе № 1 не наблюдалось значительных изменений. В группах №1 и №2 отмечено увеличение витамина Е на 25,2% и 27,9% соответственно

Данные изменения позволяют сделать вывод о том, что схемы лечения в группах №2 и 3 приводят к снижению процессов перекисного окисления липидов, эндогенной интоксикации и активизации антиоксидантной защиты.

Таким образом, при морфобиохимических исследованиях было установлено, что в группе животных, которым применяли комплексную мазь «Уберосепт» и «Миксоферон», показатели иммунитета были выше, чем у группы коров, которых лечили с помощью препарата «Субмастин-КРС» и комплексной мази «Уберосепт». У животных, которым применяли «Миксоферон» и комплексную мазь «Уберосепт» наблюдали более выраженное снижение процессов эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов и активизации антиоксидантной защиты [100].

При субклиническом мастите нарастают окислительные процессы, что в последующем приводит к накоплению большого количества токсических продуктов перекисного окисления липидов. Как следствие мы можем видеть увеличение содержания малонового диальдегида, средних молекулярных пептидов, а также увеличение индекса эндогенной интоксикации в крови животных больных субклиническим маститом [32,100,105,139].

Снижения концентрации малонового диальдегида после проведенного лечения говорит о купировании окислительного стресса в организме коровы [31]. Наряду с этим у больных животных наблюдается ослабление действия звеньев антиоксидантной защиты. В нашем исследовании в опытных группах №2 и №3, по прошествии недели после лечения, наблюдается ярко выраженная активизация работы антиоксидантной системы. Данные изменения позволяют сделать вывод о том, что схемы лечения в группах №2 и 3 приводят к снижению процессов перекисного окисления липидов, эндогенной интоксикации и активизации антиоксидантной защиты.

2.2.11 Производственные испытания

Производственное испытание мази «Уберосепт» в сочетании с иммуномодулятором «Миксоферон» было проведено на базе молочно-товарного комплекса ООО «Агротех-Гарант» Задонье и молочно-товарной фермы ООО «Авангард-Агро СХП Рамонское 1». Для этого были отобраны по 30 коров, больных субклиническим маститом с 41 и 39 больными долями соответственно в каждом хозяйстве.

В результате испытаний данная схема лечения позволила вылечить 16 животных, что составило 80,0% на базе молочно-товарного комплекса ООО «Агротех-Гарант» Задонье. При анализе количества больных долей установлено, что данная схема лечения была эффективна в 21 случае, что составило 75,0% от всех поражённых долей.

На молочно-товарной ферме ООО «Авангард-Агро СХП Рамонское 1» терапевтическая эффективность составила 83,3% - 15 вылеченных коров соответственно. При этом из 24 больных долей выздоровлению подверглось 20, что составило 83,3% (таблица №26).

Таблица 26 - Терапевтическая эффективность способа лечения лактирующих коров при субклиническом мастите

Хозяйство	Группа	Находилось на лечении		Излечено			
		коров	долей	коров		долей	
				всего	%	всего	%
ООО «Агротех-Гарант» Задонье	Опытная	20	28	16	80,0	21	75,0
	Контроль	10	13	6	60,0	7	53,8
ООО «Авангард-Агро СХП Рамонское 1»	Опытная	18	24	15	83,3	20	83,3
	Контроль	12	15	7	58,3	9	60,0

В результате проведенных испытаний на базе молочно-товарного комплекса ООО «Агротех-Гарант» Задонье и на молочно-товарной ферме ООО «Авангард-Агро СХП Рамонское 1» данная схема лечения позволила вылечить на 20,0% - 25,0% больше коров в сравнении с контролем.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных комплексных исследований разработана и изучена комплексная мазь «Уберосепт», состоящая из живицы сосновой, ихтиола, камфоры и основы, для лечения лактирующих коров, больных субклиническим маститом. Доказано, что относится к 5 классу опасности, не оказывает негативного влияния на организм животных, не проявляет местно-раздражающего эффекта при однократном и многократном нанесении, проявляет бактериостатическое действие, способствует ускорению процесса заживления ран и уменьшению отёка у белых крыс, обладает выраженными ранозаживляющими и противовоспалительными свойствами. Многократное применение комплексной мази здоровым лактирующим коровам не выявило отрицательного действия препарата на общее состояние животных и их молочную железу, гематологические и биохимические показатели крови.

Результаты проведенных скрининговых исследований по распространенности мастита у высокопродуктивных коров красно-пёстрой, чёрно-пёстрой голштинской и симментальской пород показали широкое распространение и выраженную сезонность. Доказано, что развитие субклинического мастита у коров характеризуется усилением воспалительного процесса, что сопровождается изменениями морфологических показателей крови, нарушениями белкового обмена, нарастанием токсического действия накопленных продуктов перексидного окисления липидов, на фоне ослабления уровня антиоксидантной защиты, что выражается в снижении показателей ее ферментативного и неферментативного звеньев.

В процессе выполнения диссертационной работы впервые изучена терапевтическая эффективность совместного применения мази «Уберосепт» в сочетании с интерферон содержащими препаратами при лечении коров, больных субклиническим маститом.

1. Заболеваемость лактирующих коров субклиническим маститом в обследованных хозяйствах составляет в среднем от 13,5% до 30,5% случаев, клиническим - от 11,8% до 14,5%, при преимущественном поражении одной доли вымени у 65,4% животных и выраженной сезонностью субклинического мастита в январе, феврале и марте.

2. Развитие субклинического мастита у коров сопровождается снижением содержания в крови сегментоядерных нейтрофилов на 26,3%, альбуминов – на 15,2%, β -глобулинов – на 10,5%, γ -глобулинов – на 26,3%, каталазы – на 15,4%, витамина А – на 23,5% и витамина Е – на 13,3%, при возрастании количества эозинофилов на 88,6%, моноцитов – на 90,9%, МДА – на 80,9%, СМП – на 56,2% и ИЭИ – на 14,3%. Переход воспаления в клиническую форму проявляется дальнейшим нарастанием эндогенной интоксикации и иммуно-биохимическими нарушениями.

3. Комплексная мазь «Уберосепт», в состав которой входят живица сосновая – 5,0 г, ихтиол – 2,5 г, камфора – 2,5 г и вазелин до 100 г, в соответствие с ГОСТ 32296-2013 относится к 5 классу опасности, не оказывает негативного влияния на организм животных и не проявляет местно-раздражающего эффекта при однократном и многократном нанесении.

4. Мазь «Уберосепт» проявляет бактериостатическое действие в отношении грамотрицательных (*E. coli*) и грамположительных микроорганизмов (*Staph. aureus* и *Bac. subtilis*) в концентрации 31,0 мг/мл и 16,0 мг/мл соответственно. Препарат способствует ускорению процесса заживления ран и уменьшению отёка у белых крыс, обладает выраженными ранозаживляющими и противовоспалительными свойствами.

5. Многократное применение комплексной мази здоровым лактирующим коровам не выявило отрицательного действия препарата на общее состояние животных и их молочную железу, гематологические и биохимические показатели крови. После курсового использования комплексной мази не выявлено изменений органолептических свойств и физико-химических показателей молока, наличие ингибирующих веществ.

6. Мазь «Уберосепт» при нанесении на пораженную субклиническим маститом четверть вымени в дозе 3,0 г 1 раз в день в течение 5 дней обеспечивает снижение бактериальной обсеменённости секрета молочной железы коров на 70,2 % и терапевтическую эффективность - 75,0%, что выше препарата сравнения мази камфорной на 16,7%.

7. Терапевтическая эффективность совместного применения мази «Уберосепт» в сочетании с интерферон содержащими препаратами Миксоферон и Субмастином-КРС составляет 90,0% и 80,0%.

8. Применение мази «Уберосепт» и препарата Миксоферон способствует снижению общей бактериальной обсеменённости секрета молочной железы в 10,6 раз, количества соматических клеток - в 7,3 раза, циркулирующих иммунных комплексов – в 2,3 раза, нейтрофилов - в 2,1 раза и моноцитов - в 4,0 раза, повышению концентрации лизоцима на 55,7%, лимфоцитов - в 2,1 раза.

9. Применение мази «Уберосепт», препаратов Миксоферон и Субмастин способствует снижению общей бактериальной обсеменённости секрета молочной железы в 10,6 и 6,21 раза, количества соматических клеток - в 13,6 и 6,77 раза, циркулирующих иммунных комплексов – в 2,27 и 1,66 раза, нейтрофилов - в 2,1 и 1,6 раза и моноцитов - в 4,0 раза, повышению концентрации лизоцима на 55,7% и 65,0%, лимфоцитов - в 2,1 и 1,7 раза при применении Миксоферона.

10. Комплексная терапия субклинического мастита у коров способствует нормализации показателей неспецифической резистентности и сопровождается уменьшением в крови количества лейкоцитов на 29,5%, при

уменьшении числа палочкоядерных нейтрофилов в 2,3 раза и моноцитов на 21,0%, увеличением эозинофилов в среднем - 2,15 раза и лимфоцитов - на 21,6% активизацией гуморального звена иммунитета: повышением уровня БАСК - на 10,6%, ЛАСК - на 44,2%, общих иммуноглобулинов - в 2,4 раза, а также снижением концентрации ЦИК в 2,3 раза и поглотительной способности нейтрофилов: ФА - на 6,3%, ФИ - на 14,6% и ФЧ - на 18,8%.

11. Применение Миксоферона и мази «Уберосепт» способствует снижению процессов эндогенной интоксикации: уменьшению в крови уровня МДА в 2,6 раза, СМП – на 9,5%, ИЭИ – в 2,0 раза, а также активизации процессов антиоксидантной защиты: повышению ГПО - на 14,7%, витамина А - на 9,7% и витамина Е - на 19,8%.

12. Комплексная схема лечения субклинического мастита у коров, включающая внутримышечное введение Миксоферона в дозе 3,0 мл 2 раза в день в течение 7 дней и нанесение мази «Уберосепт» в дозе 3 г 1 раз в день в течение 5 дней на пораженную четверть вымени, обеспечивает терапевтическую эффективность 80,0-83,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Ветеринарным специалистам хозяйств при организации мероприятий по борьбе с субклиническим маститом лактирующих коров рекомендуем использовать способ лечения коров, больных субклиническим маститом в период лактации (Патент № 2804069 С1 Российская Федерация, от 26.09.2023г), включающий трансдермальное нанесение мази «Уберосепт» наружно в виде растираний, ежедневно в больную четверть молочной железы в дозе 3,0 грамма, в течение 2-3 минут, 5 дней подряд и 1 раз в сутки и инъецировать иммуномоделирующий препарат «Миксоферон» по 30 доз (3,0 мл) внутримышечно два раза в день на протяжении 7 дней. Согласно методическим рекомендациям (Воронеж, 2024), молоко из леченных долей, подвергавшихся лечению комплексной мазью не браковать, а использовать

после термической обработки для выпойки молодняку сельскохозяйственных животных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании полученных в диссертационном исследовании результатов возможно проведение экспериментальных и клинических исследований по применению мази «Уберосепт» и интерферон содержащих препаратов у коров и других продуктивных животных при различных патологиях.

4. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1.Авдуевская Н.Н. Динамика показателей выделения кокковой микрофлоры из секрета молочной железы больных маститом коров в ряде хозяйств Вологодской области / Н.Н. Авдуевская // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2016. – № 3(19). – С. 70-74.

2.Акушерство, гинекология и биотехника репродукции животных: учебник / А.П. Студенцов, В.С. Шипилов, В.Я. Никитин [и др.] ;под редакцией Г.П. Дюльгера. — 10-е изд., стер. — Санкт-Петербург: Лань, 2020. — 548 с.

3.Алексеев А.А. Изучение ассоциации полиморфизмов в генах CARD 15 и TLR4 с продуктивностью и количеством соматических клеток у коров чёрно-пёстрой породы. / Алексеев А.А., Виноградова И.В., Костюнина О.В. // Эффективное животноводство. - №1 (140). – С. 36-37.

4.Алиев А.Ю. Эффективный метод лечения мастита у коров / Алиев А.Ю. // Российский журнал проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2020. - №2(34) – С.263-267.

5.Амануллин Р.А. Эффективность применения вакцины ВАКОЛИН против маститов коров / Р.А. Амануллин, Т.Н. Грязнева // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 4. – С. 44-47.

6.Баркова А.С. Оценка Влияния заболеваемости коров гиперкератозом на возникновение мастита. / Баркова А.С., Шурманова Е.И. // Аграрный вестник Урала. - № 12. – 2014. – С.9-12.

7.Белкин Б.Л. Мастит коров. Этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика / Б.Л. Белкин, В.Ю. Комаров, В.Б. Андреев. – Москва :Русайнс, 2021. – 112 с.

8.Болгов А.Е. Возрастные и наследственные факторы изменчивости количества соматических клеток в молоке коров айрширской породы. / Болгов А.Е. и др. // Генетика и разведение животных. - № 2. – 2019. – С.36-41.

9.Бондарь, И.С. Распространение катарального мастита у коров в Ханкайском районе / И.С. Бондарь, Г.Г. Колтун // Актуальные вопросы теории и практики в зоотехнии и ветеринарной медицине : Материалы международной научно-практической конференции, посвященной празднования 65-летнего юбилея образования зоотехнического факультета в Приморской ГСХА, Уссурийск, 20 октября 2022 года / Отв. редактор В.В. Подвалова. – Уссурийск: Приморская государственная сельскохозяйственная академия, 2022. – С. 27-30.

10.Бородин Е.А. Биохимия и клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие / Е.А. Бородин. — Благовещенск : Амурская ГМА Минздрава России, 2021. — 183 с.» (Бородин, Е.А. Биохимия и клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие / Е.А. Бородин. — Благовещенск : Амурская ГМА Минздрава России, 2021. — 183 с.

11.Бородыня В.И. Влияние технологии содержания первотёлок на заболеваемость маститом. / Бородыня В.И., Гавренкова А.А. // Достижения вузовской науки. – 2013. - №7. – С.22-26.

12.Бритвина И.В. Изучение эффективности мази на основе фитонцидного комплекса леса при профилактике и лечении болезней молочной железы молочных коров / И.В. Бритвина, В.П. Короткий // Молочно-хозяйственный вестник. – 2021. – № 4(44). – С. 20-33.

13.Булашева А. Эффективность применения тканевого препарата молочной железы при лечении субклинической формы мастита коров. / Булашева А., Хаймулдинова А., Есжанов Г. // Молочное и мясное скотоводство. - №1. – 2013. – С.25-27.

14.Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине, Томск, 1974. 128 с.

15.Варфоломеева К.В. Современный ассортимент противомаститных лекарственных средств в ветеринарии / К.В. Варфоломеева, Н.А. Бузмакова, Т.В. Бойко // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2020. – № 4(13). – С. 123-142.

16.Василенко В.Н. Морфофункциональная характеристика молочной железы у коров при субклиническом мастите. / Василенко В.Н. и др. // Ветеринарная патология. - №2(48). – 2014. – С. 14-20.

17.Влияние бычьих рекомбинантных альфа-и гамма-интерферонов на иммунологические показатели и микробную контаминацию молока клинически здоровых коров / Н.Т. Климов, В.И. Зимников, Д.А. Ерин [и др.] // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2018. – № 2(3). – С. 81-86.

18.Войтенко Л.Г. Мастит. Диагностика. Методы лечения / Войтенко Л.Г. и др. // Ветеринарная патология. – 2013. - №4 (46). – С.9-13.

19.Войтенко Л.Г. Нетрадиционная терапия коров при мастите. / Войтенко Л.Г. и др. // Ветеринарная патология. - № 1 (43). – 2013. – С. 8-11.

20.Глазунова Л.А. Гирудотерапия при лечении субклинических маститов у коров /Л.А. Глазунова, М.М. Анодина // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 1060.

21.Голованенко А.Л. Исследование противовоспалительной активности новых лекарственных форм с ацизолом / А.Л. Голованенко, И.П. Рудакова, Е.С. Березина и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2022. - Т. 11. - № S4. - С. 105-109.

22.ГОСТ 23454-2016. Молоко. Методы определения ингибирующих веществ = Milk. Methods for determination of the inhibitors : Межгосударственный стандарт : издание официальное : утверждён и введён в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 30 ноября 2016 г. N 1876-ст : введён впервые : дата введения 1 августа 2017 г / подготовлен федеральным государственным унитарным предприятием " Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Всероссийский научно-исследовательский институт маслоделия и сыроделия» (ФГБНУ ВНИИМС) – Москва : Стандартинформ, 2019. – III, 11 с. 29 см.

23.ГОСТ 28283-2015 Молоко коровье. Метод органолептической оценки вкуса и запаха = Cow's milk. Method of the organoleptic determination of

odour and taste : Межгосударственный стандарт : издание официальное : утверждён и введён в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 октября 2015 г. N 1537-ст : введён впервые : дата введения 1 июля 2016 г / подготовлен федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности» (ФГБНУ «ВНИМИ») – Москва : Стандартиформ, 2019. – II, 8 с. 29 см.

24.ГОСТ 32296-2013. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы = Testing of chemicals of health hazard. Acute oral toxicity fixed dose procedure: Межгосударственный стандарт : издание официальное : утверждён и введён в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 ноября 2013 г. N 795-ст : введён впервые : дата введения 1 августа 2014 г / подготовлен Федеральным бюджетным учреждением здравоохранения «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора), Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский центр стандартизации, информации и сертификации сырья, материалов и веществ» (ФГУП «ВНИЦСМВ») – Москва : Стандартиформ, 2014. – III, 11 с. 29 см.

25.ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики = Principles of good laboratory practice : Межгосударственный стандарт : издание официальное : утверждён и введён в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. N 1700-ст : введён впервые : дата введения 1 августа 2015 г / подготовлен федеральным государственным унитарным предприятием

"Всероссийский научно-исследовательский центр стандартизации, информации и сертификации сырья, материалов и веществ" (ФГУП "ВНИЦСМВ"). – Москва : Стандартиформ, 2019. – IV, 12 с. 29 см.

26. Деринов А.А. Применение иммуномодулирующих препаратов при субклинических маститах. / Деринов А.А., Федотов С.В., Белозерцева Н. С. // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. - №9 (107). – 2013. – С.81-85.

27. Диагностика, терапия и профилактика маститов у коров : методические рекомендации / О.Б. Павленко, А.Р. Перегончий, К.А. Лободин, Г.П. Пигарёва, Е.Г. Лозовая – Воронеж, 2024. – 22 с.

28. Довыденкова М.В. Изучение резистентности коров при заболевании маститом в зависимости от возраста лактации. / Довыденкова М.В. // Аграрная наука. - 2021;354(11-12):27-31.

29. Долганов В.А., Распространение и этиология маститов у дойных коров. / Долганов В.А., Епанчинцева О.С., Лютикова А.В., Завгородняя Н.В. // Динамика систем, механизмов и машин. –2012. - №5. – С.107-110.

30. Желавский Н.Н. Иммунологические аспекты патогенеза мастита коров / Желавский Н.Н. // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена знака почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2018. - № 2 (54) – С.23-26.

31. Зимников В.И. Динамика показателей системы ПОЛ –АОЗ при применении рекомбинантных интерферонов для терапии субклинического мастита у коров / В.И. Зимников, Л.В. Ческидова, Т.Г. Ермолова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2022. – № 3(20). – С. 82-91.

32. Зимников В.И. Система перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у клинически здоровых и больных маститом коров / В.И. Зимников // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2023. – Т. 59, № 1. – С. 14-17.

33.Зиннатова Ф.Ф. Генетически обусловленная устойчивость коров к маститам. / Зиннатова Ф.Ф. и др. // Ветеринарный врач. - № 5. - 2016. – С.39-43.

34.Иванова Е.А. Эффективность геля при субклиническом мастите у крупного рогатого скота. / Иванова Е.А., Коба И.С. // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - №3 (239). – 2019. – С.129-133.

35.Ивашура А.И. Система мероприятий по борьбе с маститами коров. - М.: Росагропомиздат, 1991. С.240.

36.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.

37.Изучение антимикробной активности мази «Уберосепт» / А. Р. Перегончий, Л. В. Ческидова, О. Б. Павленко [и др.] // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2024. – № 1(26). – С. 99-108.

38.Иммунный статус коров при терапии субклинического мастита уберосептом и интерферон-содержащими препаратами / А. Р. Перегончий, О. Б. Павленко, В. И. Зимников, Л. Ю. Сашнина // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2024. – Т. 60, № 2. – С. 46-50.

39.Ирхина В.К. Эффективность гомеопатического препарата «Мастометрин» при лечении мастита молочных коров / Ирхина В.К. и др. // Вестник КрасГАУ. - №12. - 2015. -С. 260-264.

40.Ирхина В.Х. Лечение мастита коров при помощи гомеопатии и электропунктуры / Ирхина В.Х. и др. // Вестник биотехнологии. – 2015. - №2(4). – С.

41.Исакова М.Н. Микробиологический фон при воспалении молочной железы у высокопродуктивных коров / М.Н. Исакова и др. // Российский журнал проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2017. №2 (22) – С.63-67.

42.Исакова, М. Н. Изменения показателей иммунного статуса коров на фоне применения противомаститной вакцины / М. Н. Исакова, М. В. Ряпосова, О. Ю. Опарина // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – № 1(6). – С. 91-95.

43.Исследование острой токсичности и ранозаживляющего действия комплексной мази «Уберосепт» / А.Р. Перегончий, Л.В. Ческидова, И.В. Брюхова, О.Б. Павленко // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2023. – № 4. – С. 124-128.

44.Камышанов А.С. Изучение биохимических и морфологических показателей крови коров в различные периоды лактации при заболевании маститом / А. С. Камышанов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – №3(105), ч. 2. – С. 48–52.

45.Камышанов А.С. Мастит у высокопродуктивных коров в период лактации и их воспроизводительная функция: автореф. дис. канд. вет. наук. Воронеж: Воронеж. госагроуниверситет им. К.Д. Глинки, 2000. 20с.

46.Караваяев Б.Е. Содержание лактоферрина в секретах молочной железы в процессе лактации коров // М., 1983. – Деп.ВНИИТЭИСХ, №317. – 10с.

47.Кармалиев Р. С. Ветеринарная фармакология : учебное пособие / Р. С. Кармалиев. - Уральск : ЗКАТУ им. Жангирхана, 2016. - 264 с.

48.Карпенко Ю.А. Распространение и причины возникновения острого мастита у коров. / Карпенко Ю.А., и др. // Сельскохозяйственный журнал. - №6 (1). – 2013.

49.Карташова В.М. Маститы коров / В.М. Карташова, А.И. Ивашура. – М.:Агропромиздат, 1988. - 77с.

50.Кильметова И.Р. Распространение мастита у коров в хозяйствах Республики Башкортостан. / Кильметова И.Р., Тогобицкая Д.Р. // Аграрная наука – сельскому хозяйству. – 2018. – С.386-387.

51.Климов Н.Т. Иммунологический статус больных маститом коров / Н.Т. Климов и др. // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2017. - №1(1). – С.80-83.

52.Климов Н.Т. Некоторые показатели секрета молочной железы больных маститом коров при применении бычьих рекомбинантных интерферонов α и γ / Климов Н.Т. и др. // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2018. - №1(2) – С.62-67.

53.Климов Н.Т. Профилактика мастита у коров препаратом тиглин : специальность 06.02.00 "Ветеринария и Зоотехния" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Климов Николай Тимофеевич. – Воронеж, 1994. – 20 с.

54.Климов Н.Т. Содержание провоспалительных цитокинов в крови и показатели иммунного статуса больных субклиническим маститом коров. / Климов Н.Т. и др. // Ветеринарный фармакологический вестник. - №1(10). – 2020. – С 181-189.

55.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" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Климов Николай Тимофеевич. – Воронеж, 2009. – 40 с.

56.Козлова С.В. К вопросу об этиологической структуре субклинического мастита продуктивных животных/ Козлова С.В. // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. - №9. - 2018. – С.148-52.

57.Кондратьева М.М. Влияние гирудина на гематологические показатели у коров при субклиническом мастите. / Кондратьева М.М., Сидорова К.А., Глазунова Л.А. // Вестник государственного аграрного университета северного Зауралья. - №3(29). – 2015. – С.58-63.

58. Конопельцев И.Г. Эффективность применения биосана при лечении и профилактике мастита у коров [Текст] : автореф. дис. ... канд. вет. наук / И.Г. Конопельцев; ВНИИПФиТ.- Воронеж, 1994.- 21 с.

59. Конопельцев И.Г., Шулятьев В.Н. Воспаление молочной железы у коров. – Киров - СПб, Вятская ГСХА, Издательство СПбГАВМ, 2010г.- 355 с.

60. Кораблёва Т.Р. Антагонистические свойства *bac. subtilis* по отношению к возбудителям субклинического мастита у коров. / Кораблёва Т.Р. и др. // Научные труды южного филиала национального университета биоресурсов и природопользования Украины "Крымский агротехнологический университет". Серия: ветеринарные науки. - №148. – 2012. – С.165-170.

61. Короткий В.П. Разработка нового ветеринарного препарата для лечения кожных заболеваний на основе живицы сосновой / В.П. Короткий, А.С. Зенкин, А.П. Лащ и др. // Современные тенденции в сельском хозяйстве : сб. науч. ст. по материалам III Междунар. науч.-интер. конф. (Казань, 09-10 октября 2014 г.). – Казань, 2014. – С. 60-62.

62. Короткий В.П. Разработка новых технологий получения лекарственных форм для ветеринарной медицины на основе живицы сосновой / В.П. Короткий, В.И. Великанов, Н.И. Богданович и др. // Известия высших учебных заведений. Лесной журнал. – 2012. - №(5). – С.125-133.

63. Корчагина А.А. Фармако-токсикологическая характеристика и эффективность триолакта в терапии мастита у коров : специальность 06.02.03 "Ветеринарная фармакология с токсикологией" : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Корчагина Анастасия Андреевна, 2021. – 168 с.

64. Косовский Г.Ю. Маститы как причина нарушений репродуктивной функции у коров. / Косовский Г.Ю., Панкратова А.В., Самохин А.С. // Проблемы биологии продуктивных животных. - №S4 – 2011. – С.63-65.

65. Красочко П.А. Изучение антибактериальных и биоцидных свойств сосновой живицы / П.А. Красочко, Д.И. Мороз, М. А. Понаськови др. //

Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. - №10 (1). - С.24-29.

66.Ларионов Г.А. Влияние препаратов растительного происхождения на безопасность и качество молока при субклиническом мастите коров. / Ларионов Г.А. и др. // Известия ТСХА. - № 4. – 2014. – С. 64-73.

67.Ларионов Г.А. Динамика поражений четвертей молочной железы коров при субклиническом мастите в период лактации. / Ларионов Г.А., Вязова Л.М., Дмитриева О.Н. // Аграрный вестник Урала. - №4 (134). – 2015. – С. 45-49.

68.Ларионов Г.А. Поражение молочной железы коров при субклиническом мастите. / Ларионов Г.А., Вязова Л.М., Дмитриева О.Н. // Проблем ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. - № 2 (14). – 2015. – С.62-66.

69.Латыпов Д.Г. Справочник по патологоанатомической диагностике заразных болезней крупного рогатого скота : учебное пособие для вузов / Д. Г. Латыпов, О. Т. Муллакаев. — 2-е изд.,стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2022. — 348 с. — ISBN 978-5-507-44164-8.

70.Лучко И.Т. Распространение и этиология мастита у коров. / Лучко И.Т. // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена знак почета Государственная Академия Ветеринарной Медицины. - №2-2. – 2011. – С.80-82.

71.Малиновская Ю.А. Ихтиол: великое прошлое или прекрасное будущее? / Ю.А. Малиновская, М.С. Иванилова, В.Н. Курятников и др. // История и педагогика естествознания. - № 3-4. - 2020. - С. 20-28.

72.Мастит: этиология, профилактика, диагностика, лечение : учебное пособие / составитель С. В. Щепеткина. — Санкт-Петербург :СПбГУВМ, 2020. — 308 с.

73.Методические положения по изучению процессов свободно-радикального окисления и системы анти-оксидантной защиты организма // М.И. Рецкий, С.В. Шабунин, Г.Н. Близнецова, Т.Е. Рогачева, Т.Г. Ермолова,

О.Ю. Фоменко, Э.В. Братченко, В.Ю. Дубовцев, Н. Н. Каверин, О.И. Цебржинский. — Воронеж, ВНИВИПФИТ, 2010. — 70 с.

74.Методические указания МУК 4.2.026-95. Экспресс-метод определения антибиотиков в пищевых продуктах. (утв. Председателем Госкомсанэпиднадзора РФ - Главным государственным санитарным врачом РФ 29 марта 1995 г.) – 14 с.

75.Методические указания по бактериологическому исследованию молока и секрета молочной железы коров (утв. Минсельхозом СССР 30.12.1983 N 115-69) – 15 с.

76.Морфобиохимический статус лактирующих коров в динамике развития субклинического мастита / О.Б. Павленко, В.И. Зимников, Г.Г. Чусова [и др.] // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2023. – Т. 59, № 2. – С. 134-137.

77.Надточий В.Н. Фізико-хімічні показники молока корів, хворих на субклінічну форму маститу. / Надточий В.Н., Надточий В.П., Осипенко О.П. // Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва. - №7. – 2012. – С.131-134.

78.Осколкова М.В. Этиология мастита и его взаимосвязь с гинекологическими заболеваниями крупного рогатого. / Осколкова М.В., Кузьмина Э.В. // Известия оренбургского государственного аграрного университета. - № 4 (48). - 2014. – С. 86-88.

79.Павленко О.Б. Лечение мастита у коров с применением биологически активных препаратов / О.Б. Павленко, А.Р. Перегончий // Теория и практика инновационных технологий в АПК : материалы национальной научно-практической конференции, Воронеж, 21–25 марта 2022 года. Том Часть VIII. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2022. – С. 228-230.

80.Павленко О.Б. Лечение субклинического мастита коров без применения антибиотиков в условиях животноводческих комплексов / О.Б.

Павленко, А.Р. Перегончий // 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. 250-254.

81.Павленко О.Б. Применение иммуностимулирующих препаратов при лечении мастита у коров / О.Б. Павленко, А.Р. Перегончий, Л.П. Миронова // 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. 254-258.

82.Павленко О.Б. Симбионтная микрофлора молочной железы здоровых коров и телок, ее роль в этиологии мастит. / Павленко О.Б., Василенко В.Н. // Ветеринарная патология. - № 4 (38). – 2011. – С.132-136.

83.Павленко О.Б. Современные подходы к лечению коров при субклиническом мастите / О.Б. Павленко, А.Р. Перегончий, Л.П. Миронова // Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции : Материалы VI международной научно-практической конференции, посвящённой 110-летию ФГБОУ ВО Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I», Воронеж, 25 марта 2022 года. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2022. – С. 205-208.

84.Павленко, О.Б. Применение пробиотика "Ветом-3" для лечения коров при субклиническом мастите : специальность 16.00.07 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Павленко Ольга Борисовна. – Воронеж, 2005. – 19 с.

85.Париков В.А. Разработка и совершенствование методов диагностики, терапии и профилактики мастита у коров :дис. в форме научн. докл....д-ра вет. наук /В.А. Париков. – Воронеж,1990.-52 с.

86.Патент № 2102074 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/64. Препарат "биогель-10" для лечения коров, больных маститами и эндометритами : № 95100623/13 : заявл. 17.01.1995 :опубл. 20.01.1998 / И. И. Тетерев, В. А. Бадьин.

87.Патент № 2396089 С1 Российская Федерация, МПК А61К 39/085, А61К 35/04, А61К 9/06. Способ лечения острых лактационных маститов у коров : № 2009112103/13 : заявл. 01.04.2009 :опубл. 10.08.2010 / Г. М. Андреев, В. А. Кузьмин, В.Г. Скопичев, Л.В. Темникова ; заявитель Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины" (ФГОУ ВПО СПГАВМ).

88.Патент № 2401657 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/00. Способ профилактики и лечения мастита у коров : № 2008152691/10 : заявл. 29.12.2008 :опубл. 20.10.2010 / Н.В. Воробьева, Е.П. Евглевская, Е.Н. Скребнева, Ю. В. Скибин ; заявитель Государственное научное учреждение "Курский научно-исследовательский институт агропромышленного производства", Федеральное Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Курская государственная сельскохозяйственная академия имени профессора И.И. Иванова.

89.Патент № 2413514 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/498. Лечение мастита с помощью энрофлоксацина : № 2007121516/15 : заявл. 28.10.2005 :опубл. 10.03.2011 / Ф. Пирро, К. Фраатц, Р. Фройман ; заявитель Байер ЭнимэлХельсГмбХ.

90.Патент № 2619862 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/12, А61К 38/21, А61Р 15/00. Способ лечения субклинического мастита у лактирующих коров : № 2016144920 : заявл. 15.11.2016 :опубл. 18.05.2017 / С.В. Шабунин, Н.Т. Климов, Г.А. Востроилова [и др.] ; заявитель

Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии).

91. Патент № 2622017 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/00, А61К 31/194, А61К 31/245. Способ лечения мастита у лактирующих коров : № 2016117457 : заявл. 04.05.2016 : опубл. 08.06.2017 / Н.В. Воробьева, В.С. Попов, А.А. Евглевский [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Курский научно-исследовательский институт агропромышленного производства".

92. Патент № 2723711 С1 Российская Федерация, МПК А61К 39/09, С12N 1/20. Способ получения вакцины гидроокисьалюминиевой против мастита коров стрептококковой этиологии : № 2019120542 : заявл. 02.07.2019 : опубл. 17.06.2020 / Е.Э. Школьников, Л.В. Анисимова, А.А. Раевский [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности" (ФГБНУ ВНИТИБП).

93. Патент № 2745236 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/05, А61К 31/19, А61К 35/644. Способ лечения и профилактики субклинического мастита у коров : № 2020113780 : заявл. 03.04.2020 : опубл. 22.03.2021 / М.В. Назаров, Я.А. Руднева ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина".

94. Патент № 2804069 С1 Российская Федерация, МПК А61К 47/00. Способ лечения мастита у коров : № 2022130792 : заявл. 26.11.2022 : опубл. 26.09.2023 / О. Б. Павленко, А. Р. Перегончий, С. М. Сулейманов, Н. В. Филатов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I. - Бюл. № 27. – 9 с.

95. Патент на полезную модель № 105156 U1 Российская Федерация, МПК А61D 99/00. Устройство для лечения коров холодом при остром мастите с использованием проточной колодезной воды : № 2010151342/21 : заявл. 14.12.2010 :опубл. 10.06.2011 / Л.Г. Войтенко, В.В. Гусева, С.С. Гнидин ; заявитель Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Донской государственный аграрный университет". - Бюл. № 24. – 10 с.

96. Патент на полезную модель № 187497 U1 Российская Федерация, МПК А01К 29/00, А61D 99/00. Автономное фототерапевтическое устройство для лечения и профилактики мастита у крупного рогатого скота : № 2018121527 : заявл. 13.06.2018 :опубл. 11.03.2019 / И.В. Мхеидзе, А.А. Огренич, В.А. Ухин. . - Бюл. № 17. – 11 с.

97. Патологическая физиология и патологическая анатомия животных : учебник для вузов / А.В. Жаров, Л.Н. Адамушкина, Т.В. Лосева, А.П. Стрельников ; под редакцией А.В. Жарова. — 7-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2021. — 416 с.

98. Перегончий А.Р. Изучение безвредности комплексной мази «Уберосепт» / А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, В.И. Зимников // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2023. – Т. 59, № 4.

99. Перегончий А.Р. Клиническая эффективность комплексной мази при субклиническом мастите у коров / А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, В.И. Зимников // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2023. – Т. 59, № 3. – С. 30-34.

100. Перегончий А.Р. Морфобиохимический статус коров при терапии субклинического мастита комплексной мазью «Уберосепт» совместно с иммуномодуляторами / Перегончий А.Р., Павленко О.Б., Зимников В.И. // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2023. - №4. – С.84.-90.

101. Перегончий А.Р. Распространение субклинического мастита среди лактирующих коров / А.Р. Перегончий, К.И. Мещерякова // 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. 57-61.

102. Перегончий, А.Р. Изучение терапевтической эффективности различных композиций комплексной мази и её влияние на молоко / А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, А.Е. Ходеева // Агроген Воронежского государственного аграрного университета. – 2023. – № 2(2). – С. 69-75.

103. Пименов Н.В. Изучение профилактической и лечебной эффективности препарата бактериофагов при маститах у коров в условиях молочно-товарной фермы / Пименов Н.В. и др. // RJOAS. - 2016. - №5. С. 83-89.

104. Поздеев А.В. Совершенствование технологии получения стафилококковой анатоксин-вакцины и испытание ее эффективности при мастите у коров : специальность 16.00.03 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Поздеев Александр Владимирович. – Курск, 2000. – 18 с.

105. Показатели неспецифической резистентности молочной железы клинически здоровых и больных маститом коров. В. И. Зимников, Павленко О.Б., Манжурина О.А., Каширина Л.Н., и [др.]// Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2023. – Т. 59, № 2. – С. 129-133.

106. Покровский М.В. "Сравнительное фармакологическое и токсикологическое исследование препаратов "Пенталгин® Плюс" и "Пенталгин®-Н" / И.И. Бобынцев, М.В. Корокин, Е.А. Семочкина и др. // Человек и его здоровье. – 2007. - № 4. - С. 22-29.

107.Полянцев Н.И. Акушерство, гинекология и биотехника размножения животных: учебник / Н.И. Полянцев, Л.Б. Михайлова. — 4-е изд., стер. — Санкт-Петербург: Лань, 2020. — 448 с.

108.Потемина М.И. Изучение фармако-токсикологических свойств полисептоловой мази и её применение в комплексном лечении коров с острым маститом / М.И. Потемина, Е.А. Коноваленко, М.В. Назаров // Научное обеспечение агропромышленного комплекса : сборник статей по материалам 71-й научно-практической конференции студентов по итогам НИР за 2015 год, Краснодар, 12 апреля 2016 года / Министерство сельского хозяйства РФ; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина». – Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет, 2016. – С. 115-118.

109.Прокулевич В.А. Ветеринарные препараты на основе интерферонов /В.А. Прокулевич, М.И. Потапович// Вестник БГУ, Серия 2, Химия. Биология. География.- 2011.- №3.- С.51-55.

110.Рецкий М.И. Влияние дисбаланса активных форм кислорода и азота на развитие послеродовых осложнений у коров / М.И. Рецкий, Г.Н. Близнцова, А.Г. Нежданов, В.А. Сафонов, И.Ю. Венцова // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2011. – Т. 47. – № 2- 2. – С. 102-104.

111.Решетка М.Б. Профилактика и лечение мастита без применения химиотерапевтических средств : специальность 06.02.06 "Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Решетка Михаил Борисович. – Краснодар, 2013. – 24 с.

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

113.Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

114.Самохин А.С. Мастит как причина задержки возобновления нормоциклической активности яичников после отела у коров молочных пород. / Самохин А.С., Косовский Г.Ю., Панкратова А.В. // Проблемы биологии продуктивных животных. - №54. – 2011. – С. 124-126.

115.Сапожникова Н.А. Иммунобиологическое состояние организма коров при субклиническом мастите: Дис. . канд. биол. наук /Н.А. Сапожникова; Воронеж, 1992.- 164 с.

116.Сатторов Н.Р. Распространение мастита и эндометрита крупного рогатого скота в животноводческих хозяйствах республики Таджикистан. / Сатторов Н.Р., Баротов С.Т. // Кишоварз. - №2. – 2009. – С.27-28.

117.Сафонов М.М. Влияние иммуномодулятора "Миксоферон" на иммунитет коров при субклиническом мастите : специальность 06.02.06 "Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Сафонов Михаил Михайлович. – Москва, 2015. – 22 с.

118.Себряков Е.В. Влияние антибиотиков широкого спектра действия на течение кандидамикозных маститов у коров /Е.В. Себряков //Новое в борьбе с незаразными болезнями, бесплодием и маститами крупного рогатого скота: Тр. Донского СХИ.-Персиановка, 1983.- С. 73-79.

119.Скоркина И.А. Резистентность крупного скота к субклиническим формам мастита и её взаимосвязь с генотипическими факторами. / Скоркина И.А., Е.О. Хизова. // Современная Наука: новые подходы и актуальные исследования. – 2018. – С 146-152.

120.Скосырских, Л.Н. Перспективы применения вакцин против мастита коров / Л.Н. Скосырских // Вестник Государственного аграрного университета Северного Зауралья. – 2013. – № 4(23). – С. 57-60.

121.Слободяник В.И., Париков В.А., Климов Н.Т., Подберёзный В.В. Иммунологические аспекты физиологии и патологии молочной железы коров / под ред. д-ра вет. наук, проф. В.И. Слободяника. – Таганрог: Изд.центр Таганрог. гос. пед. ин-та, 2009. – 276 с.

122.Соколов В.Д. Фармакология : учебник / В. Д. Соколов. - 4-е изд., испр. и доп. - Санкт-Петербург : Лань, 2022. - 576 с.

123.Сорокина И.А. ветеринарно-санитарная экспертиза молока при использовании растительного препарата Хлорофиллипт для лечения мастита коров/ И.А. Сорокина, Е.В. Киселева. // Вестник ФГ БОУ ВПО РГ АТУ. – 2013. - № 3 (19) – С. 47-50.

124.Состояние неспецифической резистентности молочной железы больных субклиническим маститом коров при применении комбинированной мази «Уберосепт» совместно с иммуностимулятором / А.Р. Перегончий, О.Б. Павленко, В.И. Зимников [и др.] // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2023. – № 4(25). – С. 94-105.

125.Сузанский А.А. Роль микробного фактора в патогистологии мастита коров //Ветеринарная патология. – 2013. – №. 4 (46). – С. 18-23.

126.Сузанский А.С. Применение новых ветеринарных препаратов в молочном животноводстве. / Сузанский А.С. и др. // Ветеринария Кубани. - № 3. – 2012. – С. 3-5.

127.Сулейманов С.М. Морфофункциональная характеристика лимфатических узлов молочной железы у коров в норме и при патологии / С.М. Сулейманов, О.Б. Павленко, Л.П. Миронова. // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2018. - №3(71). – С.183-186.

128.Тарабукина Н.П. Профилактика и лечение послеродовых эндометритов и маститов у коров / Н.П. Тарабукина, С.С. Татарина, М.П. Неустроев. – Новосибирск : Ассоциация научных сотрудников "Сибирская академическая книга", 2017. – 94 с.

129.Тарасенко М.Н. Совершенствование методов профилактики маститов у высокопродуктивных коров : специальность 06.02.02 "Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Тарасенко Мария Николаевна. – Екатеринбург, 2016. – 172 с.

130.Терапевтическая эффективность препарата "Субмастин-КРС" при субклиническом мастите у коров / В.А. Грицюк, Г.А. Востроилова, Н.Т. Климов [и др.] // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2022. – Т. 58. – № 1. – С. 8-11.

131.Терентьева Н.Ю. Распространение мастита у коров в хозяйствах Ульяновской области. / Терентьева Н.Ю, Ермолаев В.А., // Вестник Ульяновской Государственной Сельскохозяйственной Академии. - №2(30). – 2015. – С.141-147.

132.Шаев Р.К. Динамика некоторых показателей крови коров при лечении субклинической формы мастита биогенными стимуляторами. / Шаев Р.К. // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. - №4. – 2011. – С. 347-342.

133.Шаев Р.К. Лечебная эффективность биогенных стимуляторов «ЭПЛ» и «ПДЭ» при некоторых формах мастита у лактирующих коров. /Шаев Р.К, Шаев И.Р. // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. - №2. – 2013. – С.35-37.

134.Шаев Р.К. Лечебная эффективность биогенных стимуляторов при субклинической форме мастита у лактирующих коров. / Шаев Р.К., Багманов М.А., Сафиуллов Р.Н. // Учёные записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. - №2. – 2011. – С.267-270.

135.Шкиль Н.Н. Применение лекарственных веществ в сверхнизких концентрациях при лечении мастита коров / Н.Н. Шкиль, Е.В. Филатова // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2013. - №4(233) – С.46-51.

136.Шубина А.В. Профилактики мастита у коров в сухостойный и послеродовой периоды с использованием интрасана / А.В. Шубина, И.Г. Конопельцев // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2022. – Т. 250. – № 2. – С. 272-276.

137.Шурдуба Н.А. Изменение показателей АТФ-Биолюминесценции в молоке больных маститом коров / Н.А. Шурдуба и др. // Российский журнал проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2017. - №3(23) – С.53-55.

138.Экхорумвен О.Т. Частота и проявление мастита у первотелок. / Экхорумвен О.Т, Медведев Г.Ф. // Животноводство и ветеринарная медицина. - №3 (18). – 2015. – С.50-55.

139.Юкомзан А.И. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты коров при воспалительных патологиях / А.И. Юкомзан // Journal of Agriculture and Environment. – 2021. – № 4(20).

140.Ятусевич Д.С. Распространение и проявление мастита у коров. / Ятусевич Д.С., Бабаянц Н.В. // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – Том 49 №1-1. – 2013. – С.98-100.

141.Antanaitis R. Milk lactose as a biomarker of subclinical mastitis in dairy cows /Antanaitis R. et al. // Animals. – 2021. – Т. 11. – №. 6. – С. 1736.

142.Beecher, C. Administration of a live culture of Lactococcus lactis DPC 3147 into the bovine mammary gland stimulates the local host immune response, particularly IL-1 β and IL-8 gene expression./ Beecher et al. //J. Dairy Res. - 2009, №76, P. 340–348.

143.Boireau C. Antimicrobial resistance in bacteria isolated from mastitis in dairy cattle in France, 2006–2016/ Boireau C. et al. //Journal of dairy science. – 2018. – Т. 101. – №. 10. – С. 9451-9462.

144.Camperio C. A mouse mastitis model to study the effects of the intramammary infusion of a food-grade Lactococcus lactis strain./ Camperio C. et al. // PLoS ONE – 2017 - № 12 - 0184218.

145.Chandrasekaran D. Pattern of antibiotic resistant mastitis in dairy cows. / Chandrasekaran D. et al. // Veterinary World. - №7. – 2014. – С.389-394.

146.Cortinhas C. S. Randomized clinical trial comparing ceftiofur hydrochloride with a positive control protocol for intramammary treatment of

nonsevere clinical mastitis in dairy cows/ Cortinhas C. S. et al. //Journal of dairy science. – 2016. – T. 99. – №. 7. – C. 5619-5628.

147. Curone G. What we have lost: Mastitis resistance in Holstein Friesians and in a local cattle breed / Curone G. et al. //Research in veterinary science. – 2018. – T. 116. – C. 88-98.

148. Densen P. Phagocyte strategy vs. microbial tactics/ Densen P., Mandell G.L. // Rev. Infect. Dis. – 1980. – V.2. – P.817-838.

149. Dusza M/ L-selectin gene polymorphism and its association with clinical mastitis, somatic cell score, and milk production in Polish Holstein-Friesian cattle./ Dusza et al. // Czech J. Anim. Sci. 2018 - №63(7) –C.256-262.

150. Freick M. Mastitis vaccination using a commercial polyvalent vaccine or a herd-specific *Staphylococcus aureus* vaccine. Results of a controlled field trial on a dairy farm./ Freick M. et al. // TierarztlPraxAusg G GrosstiereNutztiere. – 2016 Aug 17; - №44(4). – C.219-229.

151. Golder H. M. Effects of antibiotic dry cow therapy and internal teat sealant (Teatseal) on milk somatic cell counts, clinical, and subclinical mastitis in early lactation / Golder H. M., Hodge A., Lean I. J. //Journal of Animal Science. – 2016. – T. 94. – C. 76-77.

152. Isabel Titze. Efficacy of Bacteriophages against *Staphylococcus aureus* Isolates from Bovine Mastitis / Isabel Titze et al. // Pharmaceuticals. - №13 (35). – 2020.

153. Jamrozik J. Genetic and genomic evaluation of mastitis resistance in Canada / Jamrozik J. et al //Interbull Bulletin. – 2013. – №. 47. P. 57-66.

154. Joanne W.H. Oultram. A metataxonomic approach could be considered for cattle clinical mastitis diagnostics. / Joanne W.H. Oultram et al. // Frontiers in Veterinary Science. - № 4 (36). – 2017.–P.43-51.

155. Khan, M.Z.; Khan, A. Basic facts of mastitis in dairy animals: Review.// Pak. Vet. J. – 2006. -№. 26. –P. 204–208.

156.Kober A. K. M. H.. Immunomodulatory Effects of Probiotics: A Novel Preventive Approach for the Control of Bovine Mastitis/ Kober A. K. M. H. et al. //Microorganisms. – 2022. – T. 10. – №. 11. – C. 2255.

157.Kuang Y. Effect of milk on antibacterial activity of tetracycline against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis/ Kuang Y. et al //Applied microbiology and biotechnology. – 2009. – T. 84. – C. 135-142.

158.Lisa J. White Modelling the dynamics of intramammary *E. coli* infections in dairy cows: understanding mechanisms that distinguish transient from persistent infections / Lisa J. White // Vet. Res. - №2(41). - 2010. 41:13

159.Listemann, H. Antifungal activity of sulfonated shale oils / H. Listemann, A. Scholermann, W. Meigel // Arzneimittel – Forschung. - 1993. - № 43. - S. 784–788.

160.Moyes K.M. Mammary gene expression profiles during an intramammary challenge reveal potential mechanisms linking negative energy balance with impaired immune response. / Moyes K.M. et al. // Physiol Genomics – №41.(2) - 2010 –C.161-70.

161.Narender Kumar.Influence of clinical mastitis and its treatment outcome on reproductiveperformance in crossbred cows: A retrospective study. / Narender Kumar et al. // Veterinary World. - №10. – 2017. –C.485-492.

162.Natapol Pumipuntu. *Staphylococcus argenteus*: An emerging subclinical bovine mastitis pathogen in Thailand / NatapolPumipuntu // Veterinary World. - №12. – 2019. –C.1940-1944.

163.Natasa Rajic-Savic. Positive *Staphylococci* Isolated from Bovine Milk in Cases of Subclinical Mastitis, / Natasa Rajic-Savic et al. //Procedia Food Science Volume№. 5 – 2015 -Pages 250-253.

164.O’Flaherty S. Inhibition of bacteriophage K proliferation on *Staphylococcus aureus* in raw bovine milk./O’Flaherty S. et al. // Lett Appl Microbiol – 2005 – 41- P.274–279.

165.Peters M.D.P. Impact of subclinical and clinical mastitis on sensitivity to pain of dairy cows./Peters M.D.P., Silveira IDB, Fischer V. // *Animal*.- 2015. - №. - 9(12). – P. 2024-2028.

166.Petersson-Wolfe, C.S. Staphylococcus aureus Mastitis: Cause, Detection, and Control./Petersson-Wolfe, C.S.; Mullarky, I.K.; Jones, G.M. // *VA Coop. Ext.* – 2010. - №. 404. – P. 1–7.

167.Ren Q. Prevalence and characterization of Staphylococcus aureus isolates from subclinical bovine mastitis in southern Xinjiang, China. / Ren Q. et al. // *J DairySci.* – 2020 - Apr; № - 103(4). –C. 2019-17420.

168.Rowe, S. The use of ichthammol glycerin in burn wound care: a literature review / S. Rowe, S. Hilmi, F. Wood // *Primary Intention.* - 2007. - V. 15. - P. 29–32.

169.Schrick F. N. Influence of subclinical mastitis during early lactation on reproductive parameters/Schrick F. N. et al. // *Journal of dairy science.* – 2001. – T. 84. – №. 6. – C. 1407-1412.

170.Shaheen M. A treatise on bovine mastitis: disease and disease economics, etiological basis, risk factors, impact on human health, therapeutic management, prevention and control strategy./ Shaheen M, Tantary H, Nabi S // *Adv Dairy Res.* – 2016. - № - 4. – C. 1-10.

171.Soleimani N. A. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli against Staphylococcus aureus isolated from bovine mastitis/ Soleimani N. A. et al. // *African Journal of Microbiology Research.* – 2010. – T. 4. – №. 20. – C. 2169-2173.

172.Suojala L. Treatment for bovine Escherichia coli mastitis—an evidence-based approach/ Suojala L., Kaartinen L., Pyörälä S. // *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics.* – 2013. – T. 36. – №. 6. – C. 521-531.

173.Suojala L. Efficacy of enrofloxacin in the treatment of naturally occurring acute clinical Escherichia coli mastitis /Suojala L et al. // *J Dairy Sci.* – №93(5) - 2010. – C.1960-1969.

174.Suzuki C., Yoshioka K., Iwamura S. Endotoxin induces delayed ovulation following endocrine aberration during the prooestrus phase in Holstein heifers. *Domest. Anim. Endocrinol.*- 2001. - №. – 20. – P. 267-278.

175.Upadhayay A.K. Supplementation to prevent subclinical mastitis. / A.K.Upadhayay, Mahesh Kumar, PriteeGangwar. // *Veterinary World.* - №1.- (2008). – C.40-41.

176.Washburn SP, Reproduction, mastitis, and body condition of seasonally calved Holstein and Jersey cows in confinement or pasture systems. / Washburn et al. // *J Dairy Sci.* – 2002. – 85. – P.105–11.

177.Watson D.L. Immunologically – specific resistance to infection with particular reference to streptococcal mastitis / D.L. Watson // *Ruminant immune system.* N.-Y.; London, - 1981. - P. 579-588.

178.Wenz J. R. Efficacy of parenteral ceftiofur for treatment of systemically mild clinical mastitis in dairy cattle/ Wenz J.R. et al. // *Journal of dairy science.* – 2005. – T. 88. – №. 10. – C. 3496-3499.

179.Zhao, X. Mammary tissue damage during bovine mastitis: Causes and control./Zhao, X.; Lacasse, P.// *J. Dairy Sci.* – 2008. - № 86. - C. 57–65.

180.Zuhair Bani Ismail. Mastitis vaccines in dairy cows: Recent developments and recommendations of application. / Zuhair Bani Ismail // *Veterinary World.* - №10. – 2017. –C.1057-1062.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ООО «Агротех-Гарант» Задонье

Рамонский район,

Воронежская область

Зверев Н.М.



«18» апреля 2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Результаты научных исследований Перегончего Александра Романовича по диссертационной работе на тему «Терапия коров при субклиническом мастите интерферон-содержащими препаратами и уберосептом» приняты к внедрению в производство. Предлагаемый способ терапии субклинического мастита у коров показал высокую терапевтическую эффективность в условиях молочно-товарного комплекса и активно применяется ветеринарными специалистами.

Главный ветеринарный врач

ООО «Агротех-Гарант» Задонье

Савинова А.А.

Главный специалист по вопросам зоотехнии и ветеринарии ГК «Агротех-Гарант»

Филатов Н.В.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2804069**Способ лечения мастита у 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), Перегончий Александр Романович (RU), Сулейманов Сулейман Мухитдинович (RU), Филатов Николай Викторович (RU)*

Заявка № 2022130792

Приоритет изобретения 26 ноября 2022 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 26 сентября 2023 г.

Срок действия исключительного права на изобретение истекает 26 ноября 2042 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью
Сертификат 42346601e18051642e50155b73b4a97
Инициалы Зубов Ю.С. Сергеевич
Действителен до 2024.09.11 до 02:08:4304

Ю.С. Зубов