

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ
ІМЕНІ С. З. ГЖИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОБИЛЮХ ІРИНА БОГДАНІВНА

УДК 619:618.14:619:615.03

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОФІЛАКТИКА СУБІНВОЛЮЦІЇ МАТКИ КОРІВ ЗА ВИКОРИСТАННЯ
ПРЕПАРАТІВ НАНОТЕХНОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

16.00.07 – Ветеринарне акушерство
21 – Ветеринарна медицина

Подається на здобуття наукового ступеня
кандидата ветеринарних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І. Б. Кобилюх

Науковий керівник:
Стравський Ярослав Степанович
доктор ветеринарних наук,
старший науковий співробітник

ЛЬВІВ – 2018

Анотація

Кобилюх І. Б. Профілактика субінволюції матки корів за використання препаратів нанотехнологічного походження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – Ветеринарне акушерство.

Робота виконана у Тернопільській дослідній станції Інституту ветеринарної медицини Національної академії аграрних наук України.

Захист планується у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Львів, 2019.

Дисертаційну роботу присвячено розробці способів профілактики субінволюції матки корів препаратами із вмістом наночастинок металів. Вперше досліджено вміст Fe, Zn, Cu, Co, J, Ca, Mg, K, Na в лохіях корів за субінволюції матки.

Експедиційним обстеженням корів області встановлено, що серед незаразних акушерських захворювань найбільше припадало на субінволюцію матки, що спонукало нас до удосконалення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на запобігання розвитку цієї патології.

За мінеральною поживністю середньодобові раціони для корів у стійловий період утримання були забезпечені Кальцієм на 128,05 %, Фосфором – 93,44 %, Ферумом – 90,85 %, Кобальтом – 86,25 %, Манганом – 103,17 %, Купрумом – 77,14 %, Цинком – 59,28 %, Йодом – 85,55 %. Відношення Кальцію до Фосфору у раціонах для корів у дослідний період становило 1,8:1,0.

Для профілактики субінволюції матки корів у період сухостою ми запропонували за 35-25 діб до отелення вводити коровам «Нановіт» у дозі 5,0 мл. Експериментально доведено, що препарат «Нановіт» забезпечує зменшення вмісту дієнових кон'югатів на 58,5 % ($p \leq 0,05$), ТБК-активних продуктів – на 95,0 % ($p \leq 0,0001$) та підвищення активності церулоплазміну на 34,5 % ($p \leq 0,001$), зростання антиоксидантно-проксидантного індексу в 2,0 рази ($p \leq 0,001$), що призводить до скорочення сервіс-періоду до 73,0 діб ($p \leq 0,05$), а індексу осіменіння до 1,5.

Наступним етапом роботи встановлено, що у лохіях корів за субінволюції матки зниженим є вміст Кальцію на 51,96 % ($p \leq 0,01$), Феруму – 33,26 % ($p \leq 0,01$), Цинку – 24,46 % ($p \leq 0,05$), Купруму – 30,47 % ($p \leq 0,01$), Мангану – 37,59 % ($p \leq 0,01$) на фоні збільшення вмісту Натрію на 20,35 % ($p \leq 0,05$), на відміну від корів з фізіологічним перебігом післяотельного періоду.

Дослідивши вміст мікро- і макроелементів у крові та лохіях корів, ми відмітили їх етіологічну роль у розвитку субінволюції матки. Отримані дані були підставою для розробки препарату, який би міг запобігти розвитку патології статеві системи корів після отелення.

Беручи до уваги те, що у лохіях корів із субінволюцією матки вірогідно зниженим був вміст Купруму та Феруму, ми вирішили зазначені частинки нанометалів використати при створенні внутрішньоматкових супозиторіїв. На основі досліджених водних дисперсій експериментальних субстанцій сферичних наночастинок Купруму 20 нм та Феруму 40 нм ми створили експериментальні зразки супозиторіїв. Як основу використовували ПЕГ-1500 та ПЕГ-400.

Провівши дослідження біосумісності, алергенності та визначення токсичної дії експериментальних зразків супозиторіїв на білих мишах лінії ВА4В/с, ми не виявили змін стану шкірного покриву, поведінки, рухової активності, положення тіла, споживання корму та води у дослідних тварин. Встановлено, що супозиторії із вмістом наночастинок металів Купруму та Феруму належать до IV класу токсичності – малотоксичні.

Отримані на даному етапі дані повністю узгоджуються та відповідають вимогам доклінічних досліджень ветеринарних лікарських засобів, а створені супозиторії можна використати для проведення клінічних випробувань.

Після внутрішньоматкового введення супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму і Купруму та препарату «Фос-Бевіт» в організмі корів вміст альбуміну підвищився на 13,0 % ($p \leq 0,05$) та знизився вміст бета-глобулінів на 47,1 % ($p \leq 0,001$).

Встановлено позитивний вплив наночастинок Купруму на гуморальну ланку імунної системи організму корів. Відмічено підвищення вмісту імуноглобулінів

класу А в 5,4 ($p \leq 0,001$) раза, імуноглобулінів класу G в 2,1 ($p \leq 0,001$) раза на фоні зниження вмісту імуноглобулінів класу М в 2,0 ($p \leq 0,01$) рази, що свідчить про формування в організмі корів третьої фази гуморальної імунної відповіді організму на розвиток запалення.

Зниження вмісту дієнових кон'югатів на 50,0 % ($p \leq 0,05$) та ТБК-активних продуктів на 22,0 % ($p \leq 0,001$) дають підставу стверджувати, що наночастинки Купруму є донорами електронів для пошкоджених в процесі ПОЛ клітин матки і таким чином запобігають розвитку патології в статевій системі. Свідченням позитивного впливу супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму на інволюцію статевої системи корів є скорочення в 1,9 ($p \leq 0,05$) раза сервіс-періоду та зниження індексу осіменіння на 0,3 одиниці проти корів контрольної групи.

Після застосування коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму і Купруму та препарату «Фос-Бевіт» в їх крові відбулося зниження вмісту бета-глобулінів на 35,65 % ($p \leq 0,01$) та підвищення гамма-глобулінів на 35,0 % ($p \leq 0,001$), що свідчить про активацію гуморальної ланки імунної системи організму корів. Підтвердженням отриманих даних є підвищення в 3,9 раза ($p \leq 0,01$) вмісту імуноглобулінів класу А, та в 2,8 раза ($p \leq 0,001$) вмісту імуноглобулінів класу М на фоні зниження в 4 рази ($p \leq 0,001$) імуноглобулінів класу G.

Отже, після внутрішньоматкового введення супозиторіїв з наночастинками Феруму і Купруму та препарату «Фос-Бевіт» в організмі відбувається підвищення секреторних антитіл, які забезпечують місцевий імунітет та запобігають розвитку статевих інфекцій у післятільний період. Підвищення вмісту імуноглобулінів класу М свідчить про активацію комплементарної системи організму корів, а зниження вмісту імуноглобулінів класу G – про активацію процесу поглинання та перетравлення антигенів фагоцитами.

Застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок металів та препарату «Фос-Бевіт» позитивно впливає не тільки на активізацію гуморальної ланки імунної системи організму тварини, але і на формування захисту в статевій системі.

Крім цього, в крові корів дослідної групи ми відмітили зниження вмісту дієнових кон'югатів на 18,0 % ($p \leq 0,05$), ТБК-активних продуктів на 34,0 % ($p \leq 0,01$), а активність каталази зростала в 2 рази ($p \leq 0,001$).

У корів, яким ми застосовували супозиторії із вмістом наночастинок Феруму і Купруму та препарат «Фос-Бевіт», тривалість сервіс-періоду скорочувалася на 14 діб ($p \leq 0,05$), а індекс осіменіння зменшувався на 0,2 одиниці порівняно з коровами контрольної групи.

Застосування коровам після відходження посліду супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» теж позитивно впливало на організм. Підтвердженням цьому є вірогідне зниження на 45,8 % бета-глобулінів та підвищення на 15,3 % гамма-глобулінів. Встановлено, що після застосування зазначених супозиторіїв вміст імуноглобулінів класу А збільшився в 4,25 рази ($p \leq 0,001$), а імуноглобулінів класу М в 2,0 рази ($p \leq 0,001$).

Препарат «Фос-Бевіт», введений у дозі 0,3 мл на 10 кг маси тіла на 1,2,3 добу після отелення, позитивно впливає на стан білкового, ліпідного обмінів організму корів, сприяє підвищенню імуноглобулінів класу А на 69,64 % ($p \leq 0,0001$), зниженню вмісту імуноглобулінів класу М і G відповідно на 8,41 % ($p \leq 0,05$) і 13,19 % ($p \leq 0,01$) та ЦІК на 26,72% ($p \leq 0,01$), ТБК-активних продуктів на 19,36 % ($p \leq 0,05$), активність каталази зросла на 65,14 % ($p \leq 0,001$), а церулоплазміну в 2,55 рази ($p \leq 0,05$), що сприяло скороченню тривалості сервіс-періоду на 75 діб ($p \leq 0,01$) та зниженню індексу осіменіння на 0,4 одиниці, на відміну від корів контрольної групи.

На підставі отриманих досліджень розроблено та запропоновано схему профілактики і лікування субінволюції матки у корів.

Ключові слова: ветеринарне акушерство, корови, сухостійний період, субінволюція матки, нанометали Купруму та Феруму, супозиторії, «Нановіт», «Фос-Бевіт».

Annotation

Kobyliukh I.B. Prevention of subinvolution uterus of cows in the application of nanotechnological origin drugs.– Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

The dissertation for obtaining the scientific degree of the candidate of veterinary sciences on the specialty 16.00.07 – Veterinary obstetrics.

The search was performed at the Ternopil Research Station of the Institute of Veterinary Medicine of the National Academy of Agrarian Sciences.

The protection is planned at the Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S.Z. Gzhytsky, Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the development of methods for the prevention of subinvolution of cows uterus with preparations containing nanoparticles of metals. For the first time, the content of Fe, Zn, Cu, Co, J, Ca, Mg, K, Na in the lobes of cows under the subinvolution of the uterus was investigated.

Expeditionary examination of cows in the region found that among noncommunicable obstetrical diseases most of all belonged to the subinvolution of the uterus, which prompted us to improve the treatment and prevention measures aimed at preventing the development of this pathology.

In terms of mineral nutrition, the average daily rations for cows during the maintenance period were provided with Calcium at 128,05 %, Phosphorus – 93,44 %, Ferum – 90,85 %, Cobalt – 86,25 %, Manganium – 103,17 %, Cuprum – 77,14 %, Zinc – 59,28 %, Iodum – 85,55 %. The ratio of Calcium to Phosphorus in cows rations during the study period was 1,8: 1,0.

For prophylaxis of the subinvolution of the uterus of cows during the dry period, we have been offered 35-25 days to the calving, injected cows «Nanovit» in a dose of 5.0 ml. It has been experimentally proved that the drug «Nanovit» provides a reduction of the content of diene conjugates by 58,5 % ($p \leq 0,05$), TBK-active products by 95,0 % ($p \leq 0,0001$), and increasing the activity of ceruloplasmin by 34,5 % ($p \leq 0,001$), an increase in the antioxidant-proxidant index by 2,0 times ($p \leq 0,001$), which reduces the service period to 73,0 days ($p \leq 0,05$), and the insemination index to 1,5.

The next stage of work revealed that Calcium content was 51,96 % ($p \leq 0,01$), Ferum – 33,26 % ($p \leq 0,01$), Zinc – 24,46 % ($p \leq 0,05$), Cuprum – 30,47 % ($p \leq 0,01$), Manganese – 37,59 % ($p \leq 0,01$) against the background of increasing the content of Sodium by 20,35 % ($p \leq 0,05$), in contrast to cows with the physiological flow of post-calving period.

Having examined the content of micro- and macroelements in the blood and lobes of cows, we noted their etiological role in the development of subinvolution of the uterus. The obtained data were the basis for the development of a drug that could prevent the development of the pathology of the reproductive system of the cows after the calving.

Taking into account the fact that in the lobes of cows with subinvolution of the uterus the content of Cuprum and Ferum was believed to be lowered, we decided to use these nanomaterials to create intrauterine suppositories. On the basis of the investigated aqueous dispersions of experimental substances of spherical nanoparticles of Cuprum of 20 nm and Ferum of 40 nm, we have created experimental samples of suppositories. The basis was PEG-1500 and PEG-400.

After conducting studies on biocompatibility, allergenicity and determination of toxic effects of experimental samples of suppositories on white mouse of the VA4B / c line, we have not established changes in the skin condition, behavior, motor activity, body position, feed intake and water in experimental animals. It was established that suppositories containing the nanoparticles of the Cuprum and Ferum metals are classified as toxic grade IV – low toxic.

The data we received at this stage are fully consistent and meet the requirements for preclinical studies of veterinary medicinal products, and created suppositories can be used for clinical trials.

After intramuscular administration of suppositories containing the Ferum and Cuprum and the «Fos-Bevit» drug, the albumin content increased by 13,0 % ($p \leq 0,05$) in the body of cows and the content of betta-globulins decreased by 47,1 % ($p \leq 0,001$).

We have established the positive effect of Cuprum nanoparticles on the humoral link of the immune system of the body of cows. Thus, an increase in the content of

immunoglobulins of class A was observed at 5,4 ($p \leq 0,001$) times, immunoglobulins of class G in 2,1 ($p \leq 0,001$) times against the background of a decrease in the content of immunoglobulins of class M in 2,0 ($p \leq 0,01$) times, which testifies to the formation in the body of cows of the third phase of the humoral immune response of the body to the development of inflammation.

The decrease in the content of diene conjugates by 50,0 % ($p \leq 0,05$) and TBK-active products by 22,0 % ($p \leq 0,001$) suggests that the Cuprum nanoparticles are electron donors for the damage caused by the LPO cells of the uterus and thus prevent the development of pathology in the sexual system. Evidence of the positive influence of suppositories containing the contents of Cuprum nanoparticles on the involution of the reproductive system of cows is a decrease in 1,9 ($p \leq 0,05$) times of the service period and a decrease in the insemination index by 0,3 units against the control group cows.

After applying cows to suppositories containing Ferum and Cuprum nanoparticles and the «Fos-Bevit» drug, their blood reduced the content of beta-globulins by 35,65 % ($p \leq 0,01$) and increased gamma-globulins by 35,0% ($p \leq 0,001$), which indicates the activation of the humoral level of the immune system of the body of the cows. Confirmation of the obtained data is an increase in the content of immunoglobulins of class A in the 3,9 times ($p \leq 0,01$) and in the content of immunoglobulins of class M in 2,8 times ($p \leq 0,001$), with a decrease of 4 times ($p \leq 0,001$) of immunoglobulins class G.

Consequently, after intrauterine introduction of suppositories with Ferum and Cuprum nanoparticles and the «Fos-Bevit» drug, an increase in secretory antibodies is provided in the body, which provide local immunity and prevent the development of sexually transmitted infections in the post calving-period. The increase in the content of immunoglobulins of class M indicates activation of the complementary system of the body of cows, and a decrease in the content of immunoglobulins of class G – on the activation of the process of absorption and digestion of antigens by phagocytes.

The use of suppositories containing nanoparticles of metals and the drug «Fos-Bevit» positively affects not only the activation of the humoral level of the immune system of the animal's body, but also the formation of protection in the sexual system.

In addition, in the blood of cows of the experimental group, we noted a decrease in the content of diene conjugates by 18,0 % ($p \leq 0,05$), TBK-active products by 34,0 % ($p \leq 0,01$), and the activity of catalase increased in 2 times ($p \leq 0,001$).

In the cows we used suppositories containing the Ferum and Cuprum nanoparticles and the drug «Fos-Bevit», the duration of the service period was reduced by 14 days ($p \leq 0,05$), while the insemination index decreased by 0,2 units compared to control cows groups.

Application to cows after leaving the litter of suppositories containing the nanoparticles of Cuprum and Ferum and the drug «Fos-Bevit» also had a positive effect on the body. This is confirmed by a 45,8 % decrease in beta-globulins and an increase of 15,3 % in gamma globulins. We found that after application of these suppositories, the content of class A immunoglobulins increased by 4,25 times ($p \leq 0,001$), and the II class immunoglobulins by 2,0 times ($p \leq 0,001$).

The drug «Fos-Bevit» was injected at a dose of 0,3 ml per 10 kg of body weight for 1,2,3 days after the calf positively affects the protein, lipid metabolism of the body of cows, contributes to an increase of class A immunoglobulins by 69,64 % ($p \leq 0,0001$), the decrease in the content of immunoglobulins of the class M and G was 8,41 % ($p \leq 0,05$) and 13,19 % ($p \leq 0,01$) and 26,72 % of the CIK ($p \leq 0,01$), TBK-active products by 19,36 % ($p \leq 0,05$), catalase activity increased by 65,14 % ($p \leq 0,001$) and ceruloplasmin 2,55 fold ($p \leq 0,05$), which contributed to a reduction in the duration of the service period by 75 days ($p \leq 0,01$) and a decrease in the insemination index by 0,4 units, unlike from cows of the control group.

Based on the obtained research, a scheme for the prevention and treatment of subinvolution of the uterus in cows has been developed and proposed.

Key words: veterinary obstetrics, cows, dry period, uterine subinvolution, Cuprum and Ferum nanometals, suppositories, «Nanovit», «Fos-Bevit».

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
Статті в наукових фахових виданнях України, включені до міжнародних наукометричних баз даних:

1. Стефанік В. Ю., Стравський Я. С., **Кобиліух І. Б.** Супозиторії із вмістом наночастинок Феруму в корекції антиоксидантного захисту організму корів після отелення. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. Львів, 2017. Т. 19. №82 С. 201–204. *(Дисертантці належить ідея, покладена в основу статті, узагальнила результати і підготувала роботу до друку).*

2. **Кобиліух І. Б.**, Стравський Я. С. Вплив препарату “Фос-Бевіт” на стан гуморальної ланки імунної системи організму корів та перебіг у них післяотельного періоду. *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок і ІБТ НААН*. Львів: ДНДКІ і КД, 2017. Вип. 18, №2. С. 414–418.

3. **Кобиліух І. Б.** Корекція антиоксидантного захисту організму корів у період сухостою препаратами із вмістом наночастинок металів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія «Ветеринарні науки»*. Львів, 2018. Том 20. №83 С. 204– 207.

4. **Кобиліух І.Б.**, Стравський Я.С., Резниченко Л.С. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму на гуморальну ланку імунної системи організму корів. *Ветеринарна біотехнологія. Бюлетень*. Київ 2017. №30. С. 101–106. *(Дисертантка брала безпосередню участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів, формуванні висновків та написанні статті).*

5. **Кобиліух І. Б.** Вплив препаратів “Продевіт-тетра” і “Нановіт” на організм корів у період сухостою. *Ветеринарна біотехнологія. Бюлетень*. Київ 2018. №32. С. 255–261.

Патент України на корисну модель:

6. Стравський Я. С., **Кобиліух І. Б.** Спосіб профілактики післяродової патології корів супозиторіями із вмістом наночастинок Купруму: пат. 117562

Україна. №U2017 02265. заявл. 13.02.2017; опубл. 26.06.2017, Бюл. №12. *(Дисертантка брала безпосередню участь у розробці принципу корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування).*

Праці апробаційного характеру:

7. Стравський Я. С., Панич О. П., Стефаник В. Ю., **Кобилюх І. Б.** та ін. Діагностика, лікування та профілактика акушерської патології у корів. Львів: ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, 2017. 68 с. *(Методичні рекомендації розглянуто, схвалено та рекомендовано до публікації ТК 132 «Засоби захисту тварин, корми та кормові добавки» (Протокол № 7 від 17.10.2017 р.) та Вченою радою ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок (Протокол № 4 від 26.06.2017 р.) (Дисертантці належить ідея, яка покладена в основу рекомендацій, брала безпосередню участь у проведенні досліджень, підготовці та їх написанні).*

Тези наукових доповідей:

8. **Кобилюх І. Б.** Бактерицидна дія супозиторіїв із вмістом наночастинок металів щодо збудників гнійно-катарального ендометриту корів. *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин: матеріали щорічної науково-практичної конференції молодих вчених (Київ, 16 червня 2016).* Київ. 2016. С. 33 – 34.

9. **Кобилюх І. Б.,** Стравський Я. С. Конструювання супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю (Тернопіль, 10-11 листопада 2016).* Тернопіль. 2016. С. 350 – 351. *(Дисертантка брала безпосередню участь у аналізі отриманих даних, формуванні висновків, презентації роботи на конференції та підготовці роботи до друку).*

10. **Кобилюх І. Б.** Перебіг післяродового періоду у корів за впливу на їх організм препарату “Фос-Бевіт”. *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин: матеріали щорічної науково-практичної конференції молодих вчених (Київ, червень 2017року).* Київ. 2017. С. 39–40. *(Дисертантка брала безпосередню участь у аналізі отриманих даних,*

формуванні висновків, презентації роботи на конференції та підготовці роботи до друку).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	10
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1	23
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Поширення субінволюції матки у корів.....	24
1.2. Етіологія та патогенез субінволюції матки корів.....	26
1.3. Клінічні ознаки субінволюції матки корів.....	28
1.4. Діагностика, лікування та профілактика субінволюції матки корів.....	31
1.4.1. Діагностика субінволюції матки корів.....	31
1.4.2. Лікування та профілактика субінволюції матки корів.....	33
РОЗДІЛ 2	37
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1. Місце та схема проведення дослідження.....	37
2.2. Методи досліджень.....	39
РОЗДІЛ 3	45
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
3.1. Поширення акушерської патології корів у господарствах Тернопільської області.....	45
3.2. Вміст макро- і мікроелементів у сироватці крові корів за фізіологічного перебігу післяотельного періоду та субінволюції матки.....	50
3.3. Вміст макро- і мікроелементів у лохіях корів за фізіологічного перебігу післяотельного періоду та субінволюції матки.....	51
3.4. Аналіз ринку ветеринарних препаратів для профілактики та лікування акушерської патології у корів.....	54
3.5. Профілактика субінволюції матки корів у період сухостою.....	55
3.5.1. Вплив препарату «Продевіт-тетра» і «Нановіт» на перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему організму корів.....	56

3.5.2. Вплив препарату «Продевіт-тетра» і «Нановіт» на ендогенну інтоксикацію організму корів у період сухостою.....	58
3.5.3. Вплив препарату «Продевіт-тетра» і «Нановіт» на перебіг післятельного періоду у корів.....	60
3.6. Розробка супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та їх доклінічні дослідження.....	61
3.6.1. Експериментальна субстанція наночастинок Купруму: фізико-хімічна характеристика та оцінка біобезпечності.....	61
3.6.2. Експериментальна субстанція наночастинок Купруму: біобезпечність експериментальної субстанції наночастинок Купруму.....	62
3.6.3. Експериментальна субстанція наночастинок Купруму: антимікробна активність експериментальної субстанції наночастинок Купруму.....	64
3.6.4. Експериментальна субстанція наночастинок Купруму. Оцінка гострої токсичності субстанції наночастинок Купруму при внутрішньовенному введенні.....	67
3.6.5. Експериментальна субстанція наночастинок Феруму: фізико-хімічна характеристика та оцінка біобезпечності.....	69
3.6.6. Експериментальна субстанція наночастинок Феруму: дослідження параметрів LD ₅₀ синтезованих наночастинок Феруму при пероральному та внутрішньовенному шляхах введення.....	73
3.6.7. Експериментальна субстанція наночастинок Феруму: оцінка <i>in vitro</i> антимікробної активності експериментальної субстанції наночастинок нульвалентного Феруму.....	76
3.6.8. Експериментальна субстанція наночастинок Феруму: оцінка протианемічної активності експериментальної субстанції наночастинок нульвалентного Феруму.....	78
3.6.9. Створення експериментальних зразків супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та дослідження їх біосумісності та алергенності.....	84

3.7. Клінічні дослідження супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму.....	87
3.7.1. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму на вміст загального білка і його фракцій в організмі корів.....	88
3.7.2. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму на вміст імуноглобулінів в організмі корів.....	89
3.7.3. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму на процеси пероксидного окиснення ліпідів і активність антиоксидантної системи організму корів.....	90
3.7.4. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму на перебіг післятельного періоду корів.....	91
3.7.5. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму на вміст загального білка і його фракцій в організмі корів.....	92
3.7.6. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму на вміст імуноглобулінів в організмі корів.....	93
3.7.7. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму на процеси пероксидного окиснення ліпідів і активність антиоксидантної системи організму корів.....	94
3.7.8. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму на перебіг післятельного періоду корів.....	95
3.7.9. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на вміст загального білка та його фракцій в організмі корів.....	96
3.7.10. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на вміст імуноглобулінів в організмі корів.....	98
3.7.11. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на процеси пероксидного окиснення ліпідів і активність антиоксидантної системи організму корів.....	99
3.7.12. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на перебіг післятельного періоду корів.....	101

3.8. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на організм корів у післяотельний період.....	102
3.8.1. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на вміст загального білка і його фракцій у крові корів у післяотельний період.....	104
3.8.2. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на вміст глюкози, сечової кислоти та холестеролу у крові корів у післяотельний період.....	106
3.8.3. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на вміст імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у крові корів у післяотельний період.....	108
3.8.4. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на процеси пероксидного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи організму корів у післяотельний період.....	110
3.8.5. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на перебіг післяотельного періоду та відновлення відтворної функції корів.....	112
РОЗДІЛ 4.....	115
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	
ВИСНОВКИ.....	126
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ.....	128
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	129
ДОДАТКИ.....	155

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

H_2O_2	гідроперексид
RO_2	пероксидний радикал
O_2	супероксидний радикал
ОН	гідроксильний радикал
$\backslash\text{O}_2$	синглетний кисень
СОД	супероксиддисмутаза
ЦП	церулоплазмін
ДК	дієнові кон'югати
ПОЛ	перекисне окиснення ліпідів
МСМ	молекули середньої маси
АПІ	антиоксидантно-проксидантний індекс
ЦК	циркулюючі імунні комплекси
ТМ	тіло матки
ШМ	шийка матки
ЧС	частота скорочень
ЗА	залізодефіцитна анемія
ІС	індекс скоротливості
ПЕГ	поліетиленгліколь

ВСТУП

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Вивченню причин виникнення та розвитку субінволюції матки присвячено чимало робіт вітчизняних та зарубіжних вчених, проте ця проблема і досі залишається актуальною у тваринництві.

Досліджуючи поголів'я корів Тернопільської області у період з 2004 до 2007 роки встановлено, що 22,4 % від акушерської патології становить субінволюція матки [215].

Тривала нестача в раціоні корів у період сухостою окремих елементів живлення послаблює імунну систему та призводить до захворювань після родів. Дефіцит енергії, протеїну, Са, Р, Na, К, вітаміну D та вітамінів групи В створює підґрунтя для розвитку субінволюції матки [22, 47, 67, 124, 132, 144, 225, 250, 252].

Дослідженнями [63] встановлено, що у 61,5 % корів, хворих у післяродовий період на травматичний перикардит і ретикулоперитоніт, діагностується субінволюція матки.

Нині активно використовуються нові методи диференційного впливу на статеву систему корів [194, 206, 238, 244]. Так, одні автори схиляються до використання міотропних препаратів [24, 76, 179, 180, 199, 234, 240], інші – антибіотиків [33, 99, 104, 119, 173, 232, 265], неспецифічних стимулюючих засобів [7, 31, 60, 91, 114, 190, 221], вітамінних препаратів [186], електростимулюючої терапії [56, 146, 167], гомеопатичних засобів [142].

Незважаючи на те, що перспективним напрямом наукових досліджень є використання нанотехнологій [13, 28, 37, 272], повідомлень щодо профілактики субінволюції матки у корів препаратами нанотехнологічного походження практично нема.

У зв'язку із зазначеним вище, удосконалення способів і схем профілактики субінволюції матки корів із використанням досягнень нанотехнології є надзвичайно актуальним у ветеринарному акушерстві.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась згідно з тематичними планами наукових досліджень лабораторії ветеринарного акушерства і гінекології Тернопільської дослідної станції Інституту ветеринарної медицини НААН у рамках програми 24 «Система організаційних, економічних, технологічних та селекційних рішень з ефективного виробництва продукції молочного і м'ясного скотарства («Скотарство»). Завдання 24.05.02.08. П. «Удосконалити способи корекції порушень перебігу тільності, отелення та післяотельної патології корів в умовах молочних комплексів (номер державної реєстрації 011U000294) та програми 39 «Застосування сучасних біотехнологій у ветеринарній медицині для розробки засобів захисту тварин («Біотехнології у ветеринарній медицині»). Завдання 39.00.03.02. П. «Вивчити особливості впливу акушерської патології на біотехнологію відтворення великої рогатої хвороби (номер державної реєстрації 0116U000735).

Мета роботи: розробити способи профілактики субінволюції матки у корів за використання препаратів нанотехнологічного походження.

Для досягнення мети було поставлено наступні **завдання**:

1. Вивчити поширення акушерської патології в корів у господарствах Тернопільської області.
2. Дослідити вміст макро- і мікроелементів у крові та лохіях корів за субінволюції матки.
3. Провести аналіз ринку ветпрепаратів для профілактики та лікування акушерської патології у корів.
4. Розробити супозиторії із вмістом наночастинок металів для профілактики субінволюції матки корів.
5. Провести доклінічні та клінічні дослідження супозиторіїв із вмістом наночастинок металів для профілактики субінволюції матки корів.
6. Розробити схему профілактики субінволюції матки препаратами із вмістом наночастинок металів.
7. Визначити економічну ефективність запропонованих схем профілактики субінволюції матки корів.

Об'єкт дослідження – процес розвитку субінволюції матки корів та її профілактика за використання препаратів нанотехнологічного походження.

Предмет дослідження – біохімічні та імунологічні показники крові корів, лохії, препарати із вмістом наночастинок металів.

Методи дослідження: клінічні, фізіологічні, морфологічні, імунологічні, біохімічні, зоотехнічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджено вміст Fe, I, Cu, Mn, Co, Ca, Mg, K, Na в лоціях корів за субінволюції матки та встановлено роль окремих мінеральних елементів (Fe, I, Cu, Mn, Co) в етіології та патогенезі розвитку субінволюції матки.

Вперше використано препарати із вмістом нанометалів Купруму, Феруму, Цинку, які введено коровам парентерально у період сухостою, для профілактики ускладнень у період тільності та субінволюції матки. Вперше встановлено, що супозиторії із вмістом наночастинок Купруму і Феруму активізують стан гуморальної ланки й імунної системи організму корів, антиоксидантної системи, знижують вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів в їх організмі та сприяють активізації ферментів-антиоксидантів. Доведено, що використання супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму скорочують тривалість сервіс-періоду та знижують індекс осіменіння у корів.

Доведено, що супозиторії із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарат «Фос-Бевіт» позитивно впливають на стан білкового обміну, нормалізують роботу імунної системи організму корів, підвищують активність ферментативної антиоксидантної системи та профілактують розвиток субінволюції матки.

Отримано патент України на корисну модель №117562 «Спосіб профілактики післяродової патології корів супозиторіями із вмістом наночастинок Купруму» (2017).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено клініко-лабораторні, діагностичні критерії розвитку субінволюції матки корів та запропоновано спеціалістам ветеринарної медицини для профілактики

субінволюції матки проводити контроль за вмістом мікро- і макроелементів у крові та лохіях.

Обґрунтовано доцільність застосування препарату «Нановіт» у період сухостою, супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму після відходження посліду та супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму і препарату «Фос-Бевіт» на 1, 2, 3 добу після отелення. Встановлено, що використання препаратів із вмістом наночастинок металів профілакує розвиток субінволюції матки у корів та сприяє скороченню сервіс-періоду і зменшенню індексу осіменіння.

Розроблено нову схему профілактики субінволюції матки корів. За матеріалами дисертаційної роботи розроблено рекомендації «Діагностика, лікування та профілактика акушерської патології у корів». Запропоновано спосіб профілактики субінволюції матки корів супозиторіями із вмістом наночастинок Купруму.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються у практичній ветеринарній медицині.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно здійснювала підбір і опрацювання літературних джерел за темою дисертаційної роботи, освоїла використані у роботі окремі методики досліджень. Наночастинки Купруму і Феруму синтезовано в Інституті біоколоїдної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України кандидатами біологічних наук Т. Г. Грузіною і Л. С. Резніченко, за що автор висловлює їм щире подяку. Гостру токсичність наночастинок Купруму та Феруму досліджено у клініці державної установи «Інституту фармакології та токсикології» НАМН України. Клінічні, лабораторні дослідження, статистичну обробку, інтерпретацію, аналіз та узагальнення отриманих результатів досліджень проведено самостійно.

Висновки та пропозиції сформульовані за консультативної допомоги наукового керівника, доктора ветеринарних наук, старшого наукового співробітника Стравського Я. С.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень за темою

дисертаційної роботи оприлюднені на засіданнях Вченої ради Інституту ветеринарної медицини НААН упродовж 2015 – 2018 рр.; науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин» (м. Київ, 16 червня 2016 року); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 10 – 11 листопада 2016 р.) ; науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин» (м. Київ, 16 червня 2017 року).

Обсяг публікацій автора за матеріалами дисертаційної роботи. Основні положення дисертації опубліковано у 10 наукових працях, з яких 5 – в наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних; 3 – тези наукових доповідей на конференціях; 1 – науково-методичні рекомендації; 1 – деклараційний патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і основних методів досліджень, результатів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел літератури і додатків. Робота викладена на 155 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 35 таблицями та 11 рисунками, містить 8 додатків. Список літератури включає 272 найменування, у тому числі 29 іноземних.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Відтворення поголів'я є першоосновою розвитку тваринництва, що дозволяє підтримувати певну чисельність популяції, отримувати від неї поголів'я та забезпечувати за рахунок цього населення біологічно повноцінними продуктами харчування.

Реалізація потенціалу відтворення корів можлива лише за адекватних умов існування організму: при їх невідповідності фізіологічним потребам виникають різноманітні розлади функцій аж до неплідності. За даними американських дослідників, низька відтворна здатність корів молочних порід займає друге місце в переліку причин їх вибракування [48].

За нормальних умов догляду, утримання та збалансованої годівлі корів тільність та роди перебігають фізіологічно нормально, і вже протягом першого-другого місяця після отелення у них поновлюється статева циклічність і процес відтворення продовжується [249, 255, 256, 271].

На превеликий жаль, у значної частини корів післяродова інволюція затягується на довгий час, у випадку важких родів та затримання посліду виникають запальні процеси (і в тому числі субклінічні) та функціональні розлади статевої системи, тому корови тривалий час залишаються неплідними [17].

Проблема неплідності не нова, але вона залишається такою ж, як і 25-50 років тому. Річ у тім, що неплідність не хвороба, а наслідок незадовільної організації відтворення тварин [123, 174].

Потрібно розуміти, що після родів значно знижується загальна опірність організму і, зокрема, органів статевої системи, що сприяє розвитку різноманітних захворювань тварин на фоні надмірного мікробного забруднення родових шляхів під час родів [44].

Післяродові ускладнення у тварин можна умовно поділити на дві групи: хвороби, що виникають під час родового процесу, та хвороби, що розвиваються після його завершення. До захворювань, що виникають у післяродовий період, належить субінволюція (атонія) матки.

1.1. Поширення субінволюції матки у корів

Патологія відтворення тварин є справжньою проблемою для багатьох господарств. І це цілком зрозуміло, оскільки відтворення торкається усіх сторін їх життєдіяльності, а умови існування тварин у переважній більшості господарств не відповідають фізіологічним потребам забезпечення тієї чи іншої ланки репродуктивного циклу [97,195, 229].

Аналіз статистичної звітності та даних наукових досліджень показує, що в середньому близько 25 % корів спостерігається субінволюція матки, особливо у зимово-стійловий період [17,97, 115].

На підставі аналізу результатів акушерської диспансеризації ряд авторів [71,74,137] встановив, що вагомою причиною неплідності вискомолочних корів (надій 4, понад 600 кг) є розлади фізіологічного перебігу інволюції тканин матки (субінволюція), спричинені переважно грубим порушенням годівлі у перші два тижні після отелення.

В окремих господарствах субінволюцію матки діагностують у 15-25 % корів, при цьому звертають увагу на догляд за тваринами під час та після отелення [185, 223].

Яблонський В. А. [242] зазначає: якщо корова втретє прийшла в охоту та знову не запліднилась, то, вочевидь, у її статевих органах не завершилась інволюція.

Проводячи аналіз симптоматичної неплідності корів, встановили [222], що частка субінволюції та атонії матки складає 30 %, а внаслідок виникнення незворотніх змін у статевих органах 14 % корів вибраковують.

У результаті дослідження [68, 175] корів на 104 фермах Російської Федерації встановлено патологію в статевій системі у 78 % корів, у тому числі субінволюцію матки від 2 % – до 20 % корів.

Вивчаючи особливості перебігу родів і післяродового періоду у свиноматок на тлі попередньої затримки посліду [228], встановлено, що 18,0 – 33,4 % тварин діагностувалась субінволюція матки.

Досліджуючи поголів'я корів Західного регіону у період з 2004 до 2007 років встановлено, що від 50,0 % до 65,0 % корів і телиць були неплідними чи з патологією статевих органів [215].

Автор відмічає, що найпоширенішою формою акушерської та гінекологічної патології серед неплідних корів була у 46,8 % гіпофункція яєчників і у 22,4 % – субінволюція матки.

За результатами гінекологічної диспансеризації корів у Житомирській області найчастіше діагностували субінволюцію матки (10,8-12 %), порушення функцій яєчників, маткових труб і матки (8,5-9,2 %) [185].

Субінволюція матки у корів як вторинне захворювання може бути наслідком порушення функцій окремих органів і систем організму. Так, у 61,5 % корів, хворих у післяродовий період на травматичний перикардит і ретикуло-перитоніт, діагностували субінволюцію матки [63].

А. М. Вайтрауб (1954) повідомляв, що у 55 % корів із затриманням посліду діагностували тривалу (41 день) субінволюцію матки, а після оперативного відділення посліду дану патологію діагностували у 100 % корів [63].

І. А. Бочаров (1959) діагностував субінволюцію матки у 15,7-60,2 % корів з порушенням обміну речовин [63].

За даними А. Я. Батракова (1973), ця патологія діагностується у 80-85 % корів; А. Я. Крохина (1980), Н. І. Полянцева (1986), А. Г. Нежданова (1982) – 40-70 %; Ф.У. Абдрурахиманової (1979) – у 36 %; В. Г. Гавриша (1997) – у 35,6 %; А. Н. Турченко (1999) – у 30-45 %; Р. Г. Кузьміча (2000) – у 30-35 % тварин [130, 196].

У корів різного генотипу діагностувалася субінволюція матки у 36,8 % чистопорідних, у 36,8 % з часткою крові $\frac{1}{2}$ по АГ, у 33,3 % – $\frac{3}{4}$ АГ, у 30 % з часткою крові $\frac{1}{2}$ червоно-рябої гомитинської породи (ЧРГ), у 22,2 % з часткою крові $\frac{3}{4}$ (ЧРГ) [20].

Отже, субінволюція матки корів – захворювання, яке призводить до зниження їх відтворної здатності. З огляду літератури щодо поширення субінволюції матки

видно, що дана патологія діагностується у кожній четвертій корові та може призводити до розвитку неплідності.

1.2. Етіологія та патогенез субінволюції матки корів

Раннім клінічним проявом патологічного перебігу післяродового періоду є сповільнене відновлення матки та інших репродуктивних органів до передвагітного стану – субінволюція [1, 17].

Нині відсутнє єдине визначення цієї патології. Так, у словнику термінів з відтворення тварин [202] субінволюція матки (*subinvolutio uteri*; від лат. *Sub* – менше, слабо, *involution* – зворотній розвиток і *uterus* – матка) – уповільнення зворотнього розвитку матки після родів до стану, який був у невагітної самки, що проявляється порушенням моторної функції матки і накопиченням у ній лохій. У довіднику з ветеринарного акушерства дане визначення доповнене: «лохії, що піддаються розкладанню і всмоктуванню токсичних продуктів у кров'яне русло» [46]. І наприкінці інше визначення: «Сповільнений перебіг процесів відновлення матки до стану, властивого їй в стадію збудження статевого циклу (тимчасове гальмування перебігу процесів відновлення матки або інволюцію матки), розглядають як субінволюцію матки» [225]. Отже, дані літератури суперечливі, єдине, на що звертають увагу автори, і воно є однаковим, це етіологічні чинники, які призводять до субінволюції матки.

Так, автори [17] вважають, що етіологією субінволюції матки є багатоплідна вагітність, багатоводдя, перерозвиток плодів, функціональна неповноцінність задньої частки гіпофіза. Сприяють виникненню субінволюції гіподинамія у другій половині вагітності, від'ємний баланс поживних речовин та енергії в дородовий і післяродовий періоди, порушення естроген-прогестеронового співвідношення, неправильна експлуатація, особливо при високій продуктивності.

Причинами субінволюції матки можуть бути важкі отелення, швидкий розвиток фолікула після завершення родового акту і утворення жовтого тіла. Не виключається і лютенізація фолікулів, що розвиваються. Сприятливими

факторами слугують осіменіння телиць, які не набрали у вазі 70 % маси дорослої тварини, концентратний тип годівлі, якісне і кількісне недогодовування [117].

Буйні перейми і потуги, сухі родові шляхи, затримання посліду, гальмування функцій задньої частки гіпофіза – основні етіологічні фактори субінволюції матки [225].

Беручи до уваги етіологічний та патогенетичний зв'язок множинної патології [90], інші автори [145] вважають, що саме через кетоз, в основі якого лежить недостатнє забезпечення тварин вітамінами групи В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), починає проявлятися акушерська патологія: субінволюція статевих органів.

Відсутність активного моціону корів перед родами є однією із причин розвитку субінволюції матки корів після отелення [8,78].

Тривала нестача в період сухостою у раціоні окремих елементів живлення послаблює імунну систему або спричиняє схильність до захворювань під час і після отелення. Дефіцит енергії, протеїну, Са, Р, Mg, Mn, Se, Р, Cu, Cu, J, вітамінів А, D, Е або надлишок енергії, протеїну, Са, Р, Na, К, вітаміну D створюють підґрунтя до розвитку субінволюції матки [22, 47, 67, 124, 132, 144, 250, 252].

Аналіз даних літератури є надзвичайно суперечливим. Так, деякі автори [178, 204] не виявили достовірно значимих факторів ризику розвитку субінволюції матки та не отримали підтвердження щодо впливу таких факторів, як: маса плоду, аномалії розвитку матки.

Процес інволюції матки починається після родів, коли відбувається перерозподіл маси біометрію від шийки матки до її тіла [253, 254]. Згодом зменшення розміру, маси матки відбувається внаслідок різкого зменшення кровообігу в біометрії через спазм і «скручення» судин [3, 71, 253, 254].

Основною патогенетичною ланкою захворювання є порушення іннервації матки, що породжує її атонію або гіпотонію зі зниженням ретракції м'язів та процесів фізіологічної дистрофії материнської частини плаценти і всіх оболонок стінки та зв'язок матки. Як наслідок – виникає затримка і розпад лохій у порожнині матки з утворенням і всмоктуванням у кров та лімфу індолу, скатолу,

кадаверину та інших отруйних речовин [15, 18, 19, 218, 225].

1.3. Клінічні ознаки субінволюції матки корів

Найбільш значні зміни в післяродовий період відбуваються у статевій системі. Протягом перших днів після отелення внутрішню поверхню матки розглядають як відкриту рану, морфофункціональні зміни в якій схожі на неускладнений перебіг рани в хірургії.

Ранніми клінічними ознаками субінволюції матки є відсутність у шийці матки корку зі слизу і кров'янистих виділень рідкої консистенції протягом перших днів після отелення [208, 213].

Розрізняють три форми перебігу субінволюції матки: гостра – розвивається в перші дні після родів і перебігає у важкій формі; підгостра – перебігає в легкій формі і проявляється, як правило, через два – три тижні після родів; хронічна – діагностується через місяць і більше після родів [186].

За гострої (важкої) форми перебігу паталогічного процесу на 6 – 7 добу виділяються лохії буро-коричневого або брудно-бурого кольору, водянистої консистенції з неприємним запахом гнилого. Корова тужиться, приймає позу як для сечовиділення, хвіст припіднятий, загальний стан пригнічений, апетит і молочна продуктивність знижена. У деяких корів температура тіла підвищується, можлива гіпотонія рубця. При ректальному обстеженні матка діагностується в очеревині, важко обхопити її рукою, вона атонічна, відчувається флюктуація. Лохії, які містяться в матці, розкладаються, у корови проявляються ознаки інтоксикації організму. Дана форма субінволюції часто перебігає як післяродова сапремія. На 8 – 10 добу після отелення або на 6 – 7 добу після затримання посліду субінволюція матки ускладнюється гнійним або гнійно-катаральним ендометритом [39].

Підгостра (легка) форма перебігу субінволюції матки. Для цієї форми характерним є виділення (25 – 30 днів після отелення) червоно-бурих або темно-бурих лохий густої мазеподібної консистенції. Виділення відбуваються після нічного лежання корови або ректального масажу матки. Матка збільшена, тонус

послаблений, реакція на масаж слабка. Відновлення матки до стану нетільної корови затягується до 35 – 45 діб і більше [39, 40].

Хронічна субінволюція матки. У корів діагностується через місяць і більше після отелення. Для цієї форми характерним є збільшення розмірів матки, потовщення її стінок, зниження тонусу і ретракція міометрію. Характерною діагностичною особливістю даної форми є: відсутність виділення лохій, «стиснутість» і опущеність в очеревину рогів матки [217].

Аналіз клініко-гінекологічних, мікроскопічних, гістологічних даних і клінічного перебігу субінволюції матки дає підставу стверджувати про три ступені прояву хронічної форми субінволюції матки [184, 200].

При першому ступені хронічної субінволюції матка у корів збільшена в 1,2-1,4 раза, слабо реагує на масаж, її роги наполовину опущені в очеревину, а в ділянці біфуркації невелика «стиснутість». Морфологічні дослідження вказують на потовщення стінки матки. Після забою корів на поверхні ендометрію виявляють карбункули висотою 3–4 мм (норма 1–2 мм).

При другому ступені хронічної субінволюції матки її роги на 2/3 містяться в очеревині, збільшені в 1,5–1,6 раза, на масаж не реагують. Стінка рогів матки нерівномірно потовщена. Залишки карбункулів на слизовій до 5–6 мм.

Для третього ступеня хронічної субінволюції матки характерним є збільшення її розміру в 1,7–2,5 рази, відсутність реакції на масаж з різко вираженою «стисненістю», асиметричність рогів. Діаметр рогів матки 2,5-3 см, а на ендометрії залишки карбункулів висотою до 7-8 мм [129, 164].

Характерною клінічною особливістю субінволюції матки є лохії, які виділяються самостійно після лежання корови або після ректального масажу.

Лохії (lochia; від грец. Lochios – пов'язаний з родами) – післяродові виділення з матки впродовж періоду інволюції [149]. Інші автори [154] трактують лохії (lochia – роди) як рановий секрет. Характер лохій упродовж післяродового періоду змінюється відповідно до процесу очищення і загоєння внутрішньої поверхні рани.

Деякі автори [225] стверджують, що основною складовою частиною лохій, що визначає їх фізико-хімічні властивості, є секрет залоз ендометрію.

Питанню вивчення лохій, а саме: кислотності, розтяжності біохімічного та мікробіологічного складу, вмісту імуноглобулінів, електричного опору, вмісту ферментів, мікро- та мікроелементів – присвячено низку робіт вчених [4, 59, 80, 120, 154, 157, 158, 159, 209, 211, 212, 214, 217, 225].

Дослідженням Охрим С. А., Стравського Я. С. [152, 153, 207, 210] встановлено, що знижений у крові корів рівень К, Са, Рп та Мп обумовлює зростання вмісту сечової кислоти, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, циркулюючих імунних комплексів, зниження каталазної активності, вмісту церулоплазміну та сіалових кислот у лохіях корів, що призводить до розвитку ускладнень після отелення. На підставі цих досліджень автори обґрунтували діяльність впровадження у галузь молочного скотарства способів діагностики функціонального стану статевої системи корів після отелення за визначенням у лохіях вмісту сіалових кислот і каталазної активності.

Федорків О. П. [224] встановила, що на 1 – 3 добу після отелення між вмістом циркулюючих імунних комплексів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, церулоплазміну, сіалових кислот, сечової кислоти у крові та лохіях корів, схильних до розвитку гострого післяродового ендометриту, є дуже сильна позитивна кореляція ($r=0,99$) та між вмістом молекул середньої маси – сильна позитивна кореляція ($r=0,86$).

Для виявлення корів, схильних до розвитку післяродового ендометриту, запропоновано досліджувати лохії на 1 – 3 добу після отелення на вміст IgG, ЦК, сіалових кислот, ДК, МДА, церулоплазміну, МСМ і сечової кислоти [223].

Слід зазначити, що біохімічна, морфологічна та мікробіологічна картина лохій привертає увагу вчених у плані діагностики і прогнозування захворювань післяродового періоду. Поряд з цим, досліджень, робіт, спрямованих на використання даних біохімічних і біологічних властивостей лохій при розробці препаратів та схем їх використання, надзвичайно мало.

Найбільша потреба великої рогатої худоби у період сухостою і після отелення в таких мікроелементах, як: Купрум, Ферум, Манган, Цинк, Кобальт [55, 170, 193, 262, 269].

Нестача окремих мікроелементів у раціонах і організмі корів створює підґрунтя для розвитку субінволюції матки. На окремі із них ми хочемо звернути увагу.

Так, нестача Купруму у раціонах корів є причиною післяродових ускладнень, порушення статевих циклів, відсутності охоти, розвитку абортів, затримки і розвитку плода [21, 27], а також зниження вмісту гемоглобіну, церулоплазміну [89, 96] та підвищення схильності тварин до розвитку бактеріальних інфекцій [269].

Надлишок Купруму в раціонах корів діє на їх організм токсично та призводить до некрозу клітин печінки і гемолізу еритроцитів [132].

1.4. Діагностика, лікування та профілактика субінволюції матки корів

1.4.1. Діагностика субінволюції матки корів

Проведення постійного ветеринарного контролю за станом статевої системи корів у період між розтелом та осіменінням є запорукою ефективного запобігання неплідності. Адже при порушенні інволюції статевої системи в ній відбуваються глибокі зміни, які призводять до раннього вибраковування корів із стада [67, 124, 177, 257].

Тому рання діагностика субінволюції матки у корів є важливою складовою у роботі лікарів ветеринарної медицини.

Інформативними у цьому відношенні є лабораторні методи дослідження – бактеріологічні, цитологічні, гормональні [15, 18, 181].

Заслуговує на увагу візуальна оцінка лохий і ексудату корів на 1 – 15 добу післяродового періоду. В цей період лікар ветеринарної медицини в умовах ферми може визначити розтяжність лохий (де розтяжність $> 1,5$ см є нормою, а менше 1,4 – патологія), величину водневого показника (рН).

Так, за рН 7,3-8,5 од – фізіологічний перебіг післяродового періоду, а рН від 7,0 до 4,5 од – субінволюція матки [50]. За необхідності в умовах лабораторії провести визначення кристалізації лохій (феномен папороті), цитологічні дослідження, дослідити вміст у лохіях дієнових кон'югатів, діальдегіду, сечової кислоти, сіалових кислот, ЦК, активності каталази, церулоплазміну [50].

Надзвичайно інформативними в плані вибору схем лікування субінволюції матки корів є дані щодо вмісту мікроорганізмів у статевій системі тварин після отелення [79, 131, 147].

Заслуговує на увагу визначення стану інволюції матки корів за Катериновим [17].

Ранньою клінічною ознакою порушення інволюційних процесів у статевих органах корів є відсутність утворення у цервікальному каналі слизової пробки і рідкі кров'яністі витікання із зовнішніх статевих органів з першого дня після родів. Статеві губи напіввідкриті і набряклі [15, 19].

Загальна температура тіла, пульс і дихання не змінені. Діагностується незначне зниження апетиту, пригнічення корови, неприємний запах молока, відсутність виділення лохій протягом тижня після отелення, виділення великої кількості лохій під час лежання, що добре помітно вранці.

При ректальному дослідженні виявляють атонічну стінку матки, а за її пальпації і погладжування виділяється значний об'єм лохій. У деяких корів після масажу стінки матки одночасно з лохіями виділяються відділені карункули.

Сучасні умови ведення тваринництва вимагають від спеціалістів ветмедицини встановлення чіткого діагнозу захворювання, а особливо це стосується тільних корів. За такого стану справ доцільно прогнозувати розвиток патології, що в кінцевому результаті сприятиме запобіганню значних економічних збитків у тваринництві.

Модерним у клінічній діагностиці та прогнозуванні захворювань є використання матричного алгоритму, де враховується діагностична цінність кожного симптому, який є структурною одиницею повної клінічної картини захворювання [112].

Так, дослідженнями [215] встановлено, що для виявлення корів з високим ризиком до розвитку субінволюції матки потрібно за 80 – 30 діб до родів провести дослідження крові за показниками: гемоглобін, лейкоцити, лейкограма, загальний білок, альбуміни, α -, β -, γ -глобуліни, імуноглобуліни –А, -М, -G, -ЦК, сіалові кислоти, холестерол, МДА, активність каталази та лізоцимна активність. Чутливість методу 96 %.

При ультразвуковому дослідженні плаценти, за 40 – 60 діб до родів, можна виявити ехоструктурні зміни, що відбуваються при патології вагітності та прогнозувати розвиток субінволюції матки [98].

1.4.2. Лікування та профілактика субінволюції матки корів

Для підвищення відтворної здатності корів потрібно використовувати нові методи диференційного впливу на статеву систему [194, 206, 238, 244].

Головним завданням лікарів ветмедицини при лікуванні післятельної патології є збереження життя, продуктивності та відтворної здатності тварин [41, 191, 245, 270].

Беручи до уваги вищевикладене, видно, що схеми лікування корів у післятельний період повинні стимулювати захисні сили їх організму [7, 31, 60, 91, 114, 190, 221], сприяти виділенню вмісту матки [76, 179, 199, 234, 240], запобігати розвитку патогенної мікрофлори на всіх ділянках статевого апарату корів [99, 104, 119, 173, 232, 265] та відновлювати фізіологічні функції статевої системи [2, 62, 267].

При лікуванні тварин з діагнозом субінволюція матки використовували Тетравіт (10 – 15 мл – тричі), Окситоцин (30 – 50 ОД протягом 3 діб), внутрішньоматково Метромакс, Екзутер (1 – 2 таблетки двічі через добу), Катозал 10 % [38, 235], гомеопатичні засоби [142].

Заслуговує на увагу використання Карсулену, Цімактину і кормових добавок БВМД 7431 [188, 197], а в першу добу після отелення – Естрофантину, Еліовіту, Біостимульгину та Амоксициліну 4 А. 15 % [16].

Не залишаються поза увагою спеціалістів господарств умови утримання корів до і після отелення, забезпечення їх повноцінними збалансованими за вмістом у раціоні мікро- та макроелементами, правильною рододопомогою [34, 35, 58, 81, 92, 141, 150, 156, 165, 171, 172, 192, 198, 236]. Для відновлення втраченої під час родів енергії коровам використовують Пропіленгліколь, Пропіонат амонію, Ріндавіталь, Енерджітранк та Інтровіт [30, 111, 241].

Застосування екстракту сапропеля протягом 7 годин після отеленням між маткою і послідом сприяє самостійному відділенню посліду та запобігає розвитку субінволюції матки і ендометриту [95].

Для стимулювання перебігу післяотельного періоду коровам-первісткам на третю добу після отелення вводять «Фетоплацентат К», Катозал, Габівіт-Сета, Інтравіт [43, 185]. Застосування у період сухостою Гермівіту, Гувітан-С і Відаптину на 5 % зменшує кількість випадків субінволюції матки у корів [73]. Інші вчені [103] рекомендують протягом останнього місяця тільності і в першу добу після отелення вводити коровам 10 мл Тривіту або Інсолвіту та 30 мг селену у вигляді 1 % розчину селеніту натрію. Випоювання корові 1,5-2 л молозива після отелення посилює скорочення матки [186].

Профілактичне введення коровам після отелення 15 мл Катозалу, 2 мл Естрофану і 10 мл Сурфагону на 29,4 % знижує число випадків субінволюції матки [138].

Позитивні результати у профілактиці і лікуванні субінволюції матки корів отримали за використання електростимуляції моторики міометрію [56, 146, 167].

Заслуговує на увагу в профілактиці та лікуванні субінволюції матки корів використання фармакологічних препаратів з міотропною або утеротонічною дією (простагландин F_{2α}) у перші 12 годин після отелення [24, 179, 180].

Застосування електролітів розчину Кребса, окситоцину сприяє відновленню електролітичної і скоротливої функції міометрію у першу добу після отелення [5, 100, 151]. Є повідомлення про те, що міотропною дією володіє кориця, яка в своєму складі містить незамінні макро- і мікроелементи [201].

Поряд із міотропними препаратами, спеціалісти ветеринарної медицини широко використовують загальні антибіотики [33], адже у матці 90 % корів протягом 15 діб виявляють патогенну мікрофлору. Слід відмітити, що загальна антибіотикотерапія при субінволюції матки часто малорезультативна, оскільки стінка матки, на відміну від молочної залози, володіє обмеженою проникністю до лікарських препаратів, що не дозволяє створити умови для інгібуючої концентрації антибіотика у місці запалення [54, 105, 121, 183, 227]. Перспективним напрямом наукових досліджень є використання нанотехнології у ветеринарній медицині [13, 28, 37, 272].

Елементи нанотехнологій у ветеринарній медицині формують новий напрямок – нановетеринарію – це стеження, виправлення, конструювання та контроль над біологічними системами тварин на молекулярному рівні за допомогою розроблених нанопристроїв і наноматеріалів, що дають змогу забезпечувати діагностику, лікування, профілактику [113, 134, 136].

Суміш наноаквахелатів металів в організм тварин вводять перорально – аерозольним методом через легені, розробляється методика внутрішньочеревного застосування [113].

Беручи до уваги те, що окремі наночастинки металів володіють бактерицидною дією [72, 86, 135, 166], їх широко використовують при лікуванні інфікованих ран, септичних процесів [88, 189, 248, 251, 258, 261, 263, 264]. Нині практикують використання наноаквахелатів металів у профілактиці і лікуванні маститу та санації сосків вимені [102, 160, 162, 259, 260, 268].

Для профілактики та лікування післяродового ендометриту корів створено розчин наноаквахелатів Ag, Cu, Rn, Co, Mg із загальною концентрацією металів 70–100 мг/л. Слід відмітити, що Купрум, Цинк і Кобальт стимулюють клітинні та тканинні реакції, підвищують активність кісткового мозгу, нормалізують перебіг більшості біохімічних процесів, сприяють регенерації ендометрію матки [136, 66]. Магній оптимізує енергетичний обмін в клітинах і тканинах, крім цього цей елемент має антисептичні властивості [161, 163].

Підсумовуючи огляд літератури, бачимо, що субінволюція матки у корів трапляється у від 10 % до 30 % тварин і може бути наслідком порушення функцій окремих органів і систем організму. Таке поширення даної патології обумовлене різними факторами, які зводяться до порушення умов утримання тварин до отелення, неповноцінної годівлі, відсутності профілактичних заходів, порушення технологічних прийомів у період родів, а також порушення окремих систем організму корови. Зазначені чинники є підґрунтям і призводять до розвитку субінволюції матки у корів, перебіг якої залежить від величини та сили дії етіологічного фактору.

Все це спонукає науковців і практиків до глибшого і всебічного вивчення субінволюції матки у корів, що буде передумовою для запобігання неплідності та яловості. Для цього удосконалюються способи ранньої діагностики, апробуються і пропонуються принципово нові підходи і схеми лікування та профілактики субінволюції матки. Одним із нових та перспективних терапевтичних прийомів є застосування наноаквахелатів металів.

Однак у доступній нам літературі ми не знайшли повідомлень щодо використання наноматеріалів у формі супозиторіїв і схем їх застосування у лікуванні та профілактиці субінволюції матки. Все це було підставою для визначення подальшого напрямку дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Місце та схема проведення дослідження

Робота виконувалась у 2015 – 2018 роках у лабораторії ветеринарного акушерства та гінекології Тернопільської дослідної станції Інституту ветеринарної медицини НААН України (свідоцтво про атестацію №РХ–1212/12, видане 12.11.12 р. на право проведення вимірювань у сфері поширення державного метрологічного нагляду та дозвіл № 04-03/449 на роботу із збудниками III-IV групи патогенності від 27.02.2009).

Виробничі дослідження проводили на молочних фермах ТзОВ «Агропродсервіс - Інвест» Козівського району Тернопільської області.

Об'єктом досліджень була післяродова патологія у корів української молочної чорно-рябої породи віком від 4 до 10 років. Предметом досліджень був біохімічний та імунологічний гомеостаз корів і лохії.

У господарстві утримання корів безприв'язне, з вільним доступом до їжі та вигулом на майданчику. Приміщення, у яких утримуються корови, побудовані за типовими проектами.

Доїння корів дворазове, механізоване, у доїльному залі. Молоко після доїння подається безпосередньо в холодильні цистерни. Середньорічна продуктивність корів коливається в межах від 4500 до 6000 кг. Видалення гною, напування, доставка і роздача кормів у приміщенні механізовані. Сухостійних корів формують у групи і переводять в окремі приміщення. Там відбувається отелення та роздій. Господарство благополучне щодо гострих і хронічних інфекційних захворювань.

Схема проведення досліджень наведена на рис. 2.1.

Моніторинг акушерської патології корів господарств Тернопільської області проводили відповідно до чинної методики [126] і методичних рекомендацій щодо диспансеризації великої рогатої худоби [45], рекомендацій з профілактики неплідності худоби [187] та апробованих засад клінічної діагностики незаразних захворювань тварин [26, 182].



Рисунок 2.1. Схема проведення досліджень

Відбір і підготовку проб кормів раціону корів проводили згідно з ДСТУ [52, 53]. Поживність основних кормів вивчали за загальноприйнятими методиками [74]; структуру, склад і поживність середньодобових раціонів відповідно до норм годівлі; норми годівлі використовували згідно з довідниками [11, 12, 169, 219, 233].

Для розробки схем профілактики субінволюції матки корів проведено аналіз ринку ветеринарних препаратів та створено супозиторії із вмістом наночастинок Купруму та Феруму. Після створення супозиторіїв проведено їх доклінічне дослідження, а потім клінічне випробування. За результатами клінічного випробування вивчено вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок металів на організм корів і їх відтворну функцію та розроблено схему профілактики субінволюції матки. На останньому етапі визначено економічну ефективність від впровадження схем профілактики субінволюції матки корів препаратами із вмістом наночастинок Купруму та Феруму.

2.2. Методи досліджень

Визначення вмісту мінеральних елементів (Mn, Cu, Zn, Fe) у кормах раціону корів проводили методом атомно-абсорбційної спектроскопії, порівнюючи співвідношення резонансного випромінювання вільними атомами мікроелементів, які утворилися у полум'ї при введенні у нього розчинів золи досліджуваної проби, і розчинів порівняння з відомими масовими концентраціями мікроелементів [32]. За кінцевий результат дослідження приймали середнє арифметичне результатів двох паралельних визначень.

Синтез наночасток Феруму та Купруму проведено методом хімічної конденсації у водному середовищі за оригінальним протоколом, розробленим в Інституті біоколодної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України.

Розмір і форму наночастинок Феруму та Купруму визначали методом трансмісійної електронної мікроскопії (трансмісійний електронний мікроскоп JEM – 1230, «JEOILTD», Японія). Хімічний склад наночастинок Феруму та Купруму аналізували шляхом рентгеноструктурного мікроаналізу методом енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії (енергодисперсійний спектрометр JETEM 250 з детектором – x-Max 80, Oxford Instrument Analytical, Великобританія для трансмісійного електронного мікроскопа JEM – 1230 «JEO LTD», Японія).

Доклінічні дослідження створених супозиторіїв проведено відповідно до методики доклінічних досліджень ветеринарних лікарських засобів [48].

Активність синтезованої субстанції наночастинок Купруму та Феруму щодо патогенних тест-штамів мікроорганізмів визначили методом серійних розведень в агарі згідно з Методичними вказівками МУК 4.2. 1890-04 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Як тестові, використовували наступні штами мікроорганізмів: *S. Aureus* VRSAATCC 43300, *E.coli* ATCC 2592, *P. Aeruginosa* ATCC 27853, *S. Aureus* 299P., *S. Tiphimurium* 144, *Shigella sonnei* та *C. Albicans* з колекції Державного науково-контрольного інституту біотехнологій і штамів мікроорганізмів (м.Київ).

На основі досліджених водних дисперсій експериментальних субстанцій сферичних наночастинок Купруму 20 нм та сферичних наночастинок Феруму 40 нм були створені експериментальні зразки супозиторіїв.

Як основу супозиторіїв використовували поліетиленоксидгліколь (ПЕГ) -1500 та -400.

Супозиторії на основі наночастинок Купруму – діаметр 1,5 см, довжина – 4 см, концентрація активної речовини – 32 мг/супозиторій. Співвідношення ПЕГ основи – ПЕГ-1500 – 93%, ПЕГ-400 – 7%.

Супозиторії на основі наночастинок Феруму – діаметр 1,5 см, довжина – 5 см, концентрація активної речовини – 50 мг/супозиторій. Співвідношення ПЕГ основи – ПЕГ-1500 – 95%, ПЕГ-400 – 5%.

Супозиторії на основі комбінації наночастинок Купруму та Феруму діаметр 1,5 см, довжина – 5,0 см. Концентрація активної речовини – 50 мг у супозиторії за вмістом Феруму та 32 мг у супозиторії за вмістом Купруму.

Співвідношення ПЕГ-1500 – 94 %, ПЕГ-400 – 6 %

На наступному етапі була досліджена біосумісність та алергенність експериментальних зразків супозиторіїв.

Дослідження проводили з використанням білих мишей лінії BALB/c обох статей масою 18 – 22 г віком 2 – 2,5 місяці. Тварини під час експерименту

утримувались у стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Гостру токсичність наночастинок Купруму та Феруму досліджено у клініці Державної установи Інституту фармакології та токсикології НАМН України.

Клінічні дослідження з розробки схеми застосування препарату «Фос-Бевіт» та внутрішньоматкових супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму та Купруму проведено за моделлю простого клінічного експерименту в паралельних групах тварин [80]. Незважаючи на те, що дослідження в паралельних групах тривали у часі і потребують не менше 5 тварин, отримані результати відповідають критерію об'єктивності.

На підготовчому етапі отримано дозвіл власника тварин та Управління ветеринарної медицини Держпродспоживслужби в Тернопільській області на використання препаратів.

У часі сформовано дослідні ($n=10$) і контрольні ($n=10$) групи тварин. Корови у групи відібрано відповідно до технології рандомізації – призначення піддослідних тварин у групи методом випадкової вибірки, що дозволяє звести до мінімуму статистичні помилки [80].

Для розробки схеми застосування препарату з імуностимулюючими властивостями ми використали «Фос-Бевіт» – комплексний препарат, який застосовують великій рогатій худобі як стимулюючий і тонізуючий засіб для підвищення опірності організму до захворювань різної етіології, покращення росту та розвитку.

На етапі розробки схеми застосування внутрішньоматкових антимікробних препаратів для корів у післяотельний період використано супозиторії із вмістом наночастинок Феруму і Купруму.

Дослід проведено в два етапи. На першому етапі за 35 – 25 діб до отелення сформовано дослідну та контрольну групи корів (по $n=10$).

Коровам 1-ої дослідної групи за 35 – 25 діб до отелення, внутрішньом'язово вводили по 5,0 мл мультивітамінного комплексу «Нановіт» (склад: вітаміни А, Д,

Е, Na та наночастки Cu, Zn, Mn, Co). Виробник ТОВ «НВП» «Екологічний капітал».

Коровам 2-ої дослідної групи за 35 – 25 діб до отелення, внутрішньом'язово вводили по 15,0 мл препарату «Продевіт-тетра» (1 мл препарату містить вітамін А – 50000 МО, вітамін D – 25000 МО, вітамін Е – 20 мг, вітамін F – 6 мг). Виробник ТОВ «Продукт».

Другий етап роботи продовжили після отелення корів, де було сформовано нові групи корів.

Коровам 1-ої дослідної групи на 1-у добу після отелення, за умов відходження посліду, в порожнину матки вводили одноразово по 2 супозиторії із вмістом наночастинок Купруму.

Коровам 2-ої дослідної групи на 1-у добу після отелення, за умов відходження посліду, в порожнину матки вводили одноразово по 2 супозиторії із вмістом наночастинок Феруму.

У 3-ю дослідну групу ввійшли корови, яким на 1-у добу після отелення, за умов відходження посліду, в порожнину матки вводили одноразово по 2 супозиторії із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та на 1, 2, 3-тю добу з інтервалом 24 години після першого введення застосовано препарат «Фос-Бевіт» у дозі 0,3 мл на 10 кг маси тіла внутрішньом'язово (1 мл препарату містить бутафосфан – 100 мг, нікотинамід – 5 мг, фолієва кислота – 1,5 мг, ціанокобаламін – 0,05 мг). Виробник ТОВ «Бровафарма».

Контролем слугували корови (n=10), яким препарати не застосовували. До та після застосування препаратів для проведення морфологічних, біохімічних та імунологічних досліджень проводили відбір крові.

Зразки крові відібрали з яремної вени у корів кожної групи до ранішньої годівлі, асептично у пробірку без гепарину для біохімічних досліджень. Активність каталази у сироватці крові за швидкістю утилізації H_2O_2 з інкубаційного середовища у кольоровій реакції з молібдатом амонію [108], вміст малонового діальдегіду – за кольоровою реакцією з тіобарбітуровою кислотою, дієнових кон'югатів – екстракцією гептан-ізопропиловим спиртом [108],

загального білка – за біуретовою реакцією, фракцій білка – нефелометрично, сечової кислоти – за реакцією із фосфорно-вольфрамовим реактивом [127], вміст молекул середньої маси – за методикою Н. І. Габріелян [32], імуноглобулінів класів А,М,С – методом дискретного осадження, циркулюючих імунних комплексів – методом преципітації в 4 % розчині поліетиленгліколю [42].

Визначення рівня мінеральних елементів (Mn, Cu, Zn, Fe) у сироватці крові та лохіях корів проводили згідно з методиками та методичними вказівками з використанням атомно-абсорбційного спектрофотометра С-115-М1 [107]. Атомно-абсорбційну спектрофотометрію проведено на базі лабораторії Тернопільського обласного державного проектно-технологічного центру охорони родючості ґрунтів і якості продукції «Облдержродючість» (Атестат акредитації від 5.07.2004 р. № РХ – 232/04).

Зразки лохій корів відбирали при їх самостійному виділенні після нічного лежання або ректального масажу матки. 1,0 мл лохій або слизу розтирали в гомогенаторі на льоду протягом 10 хвилин з 9,0 мл ТРІС НСІ 0,05 ммоль/л рН 7,4 і центрифугували протягом 10-20 хвилин при 3000-5000 об/хв. Для біохімічних досліджень використовували надосадову рідину.

Відтворну функцію корів у післятельний період оцінювали за тривалістю інволюції статевої системи, сервіс-періодом та індексом осіменінь [126].

Дослідження на тваринах проводили із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄС №609 від 24.11.1986 р., Наказу МОЗ України №66 від 13.02.2006 р. щодо ставлення до хребетних тварин та захисту їх від спраги, голоду, недоїдання, дискомфорту, страху, болю, хвороб.

Інтерпретацію отриманих результатів досліджень проведено із урахуванням даних літератури [51, 125].

Економічний ефект від впровадження результатів досліджень визначали за методиками Г. В. Зверєвої [65] та І. І. Нікітіна із співавторами [148].

Статистичну обробку результатів проведено з використанням стандартних комп'ютерних програм з визначенням середньої арифметичної (M), статистичної похибки середньої арифметичної (m) вірогідності різниці (p) між середніми арифметичними двох варіаційних рядів за довірчим коефіцієнтом для різниці середніх (t), коефіцієнта кореляції R [109]. Різницю між двома величинами вважали вірогідною за * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$ [109].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Поширення акушерської патології корів у господарствах Тернопільської області

При незначних порушеннях умов утримання фізіологічний перебіг тільності та отелення може перейти у патологічний. Водночас захворювання корів після отелення найчастіше виникають за порушення умов годівлі та утримання в сухостійний період і травмування родових шляхів під час отелення. Наявність закритих травм слизової оболонки зовнішніх і внутрішніх статевих органів при маніпуляціях у родових шляхах, створюють підґрунтя для розвитку патогенних мікроорганізмів, що може призвести до розвитку запалення. Тому на даному етапі роботи ми досліджували поширення акушерської патології корів у господарствах Тернопільської області.

З наведених у таблиці 3.1 даних видно, що у 2016 році у господарствах Тернопільської області 31% корів були яловими, а на 100 корів отримано 69 телят. Показником, який характеризує потенційні можливості відтворної здатності тварин, є сервіс-період, нормальна тривалість якого є 80 діб, що дозволяє отримати за календарний рік 100 телят від 100 корів.

Таблиця 3.1

Стан відтворення поголів'я корів у окремих господарствах Тернопільської області

Рік	Кількість корів, гол.	Отримано телят		%, яловості	Тривалість сервіс-періоду, діб	Тривалість міжотельного періоду, діб	Коефіцієнт відтворної здатності
		всього	у т. ч. на 100 корів				
2016	2409	1662	69	31	220	505	0,73

Збільшення в корів тривалості сервіс-періоду понад 80 діб свідчить про зниження їх відтворної здатності. Вагоме значення у цьому процесі мали

організаційно-господарські фактори, які і призвели до зниження коефіцієнта відтворної здатності 0,73.

Детальний аналіз отриманих результатів свідчить, що реалізація відтворного потенціалу корів окремих господарств Тернопільської області є дуже низькою та потребує розробки системи заходів щодо його покращення.

За результатами проведеної в 2016 році акушерської та гінекологічної диспансеризації корів (таблиця 3.2), у окремих господарствах Тернопільської області встановлено, що 41,2 % корів і 52,2 % телиць були тільними і лише 6,6 % корів перебували у післяродовому періоді.

Таблиця 3.2

Результати акушерської та гінекологічної диспансеризації корів і телиць в окремих господарствах Тернопільської області

Фізіологічний стан	Обстежено тварин		
	всього	в тому числі	
		корів	телиць
Тільні	<u>780</u> 36,0	<u>554</u> 32,0	<u>226</u> 52,2
Породіллі	<u>115</u> 5,3	<u>115</u> 6,6	=
Осіменені і неперевірені на тільність	<u>144</u> 6,6	<u>97</u> 5,6	<u>47</u> 10,8
Неплідні	<u>1125</u> 52,0	<u>965</u> 55,7	<u>160</u> 36,9

Примітка: чисельник – кількість обстежених корів, знаменник – відсоток.

Серед обстежених тварин 5,6 % корів і 10,8 % телиць були осіменені, але не перевірені на тільність (за норми 17 – 20 %). Зменшення у стаді тільних, розтелених, осіменених і неперевірених на тільність корів призвело до зростання числа неплодних корів (55,7 %) і телиць (36,9 %).

При встановленні форм та визначенні причин неплідності корів ми користувались класифікацією неплідності, запропонованою А. П. Студенцовим [17]. З даних, наведених у таблиці 3.3, видно, що у 2016 році 62,4 % корів і телиць з дослідженого поголів'я були неплідними через патологію статевих органів. Основними формами неплідності серед корів і телиць у господарствах області були: симптоматична – 62,4 %, аліментарна – 16,8 %, штучно набута – 17,0 %, стареча – 1,8 %, експлуатаційна – 1,5 % та вроджена – 0,5 %. Проведений аналіз динаміки неплідності впродовж дослідного періоду свідчить про несуттєві різниці за всіма формами неплідності, окрім симптоматичної.

Таблиця 3.3

**Форми неплідності корів і телиць в окремих господарствах
Тернопільської області, n=1125**

Форми неплідності	Корови		Телиці		Разом	
	n	%	n	%	n	%
Вроджена	–	–	3	1,8	3	0,5
Стареча	20	1,8	–	–	20	1,8
Симптоматична	602	62,4	100	62,5	702	62,4
Аліментарна	159	16,8	31	19,3	190	16,8
Експлуатаційна	17	1,5	–	–	17	1,5
Кліматична	–	–	–	–	–	–
Штучно набута	167	17,0	26,0	16,3	193	17,0

Вроджена неплідність – 0,5 % серед тварин області була наслідком використання для відтворення теличок, які народились у двійнях з бугайцями. У 20-ти корів віком 10 – 12 років діагностували розлади відтворної здатності внаслідок старечих атрофічних змін у статевих органах, що дало підставу для діагнозу стареча неплідність – 2,1 %.

Короткий сухостійний період був причиною експлуатаційної неплідності – 1,7 %, що клінічно проявлялось неповноцінними статевими циклами, порушенням їх ритму, анафродизією.

Штучно набута неплідність у 17,0 % корів і у 16,3 % телиць була наслідком погано поставленого обліку в господарствах з відтворення: відсутністю плану осіменіння, пропусками охоти, низькою кваліфікацією техніків, які займаються штучним осіменінням, крім того частими були випадки випускання корів у стадо одразу після осіменіння. У 16,8 % тварин області діагностовано аліментарну неплідність, що є наслідком якісно неповноцінної годівлі, до якої особливо чутливими були телиці – 19,3 % та корови-первістки – 16,5 %.

Як видно із рисунка 3.1, найбільш поширеною формою гінекологічної патології серед неплідних корів була гіпофункція яєчників, на яку припадало 47,0 % (n=330) випадків захворювань. Перше місце в структурі акушерської патології відведено субінволюції матки – 22,0 % (n=155). Порівняно менше корів за цей час переохворіло на післяродовий ендометрит – 15,0 % (n=105), затримання посліду діагностували у 15,0 % (n=63) корів, субклінічний ендометрит – у 6,0 % (n=42) та у 7,0 % (n=7) випадків зареєстровані аборти.

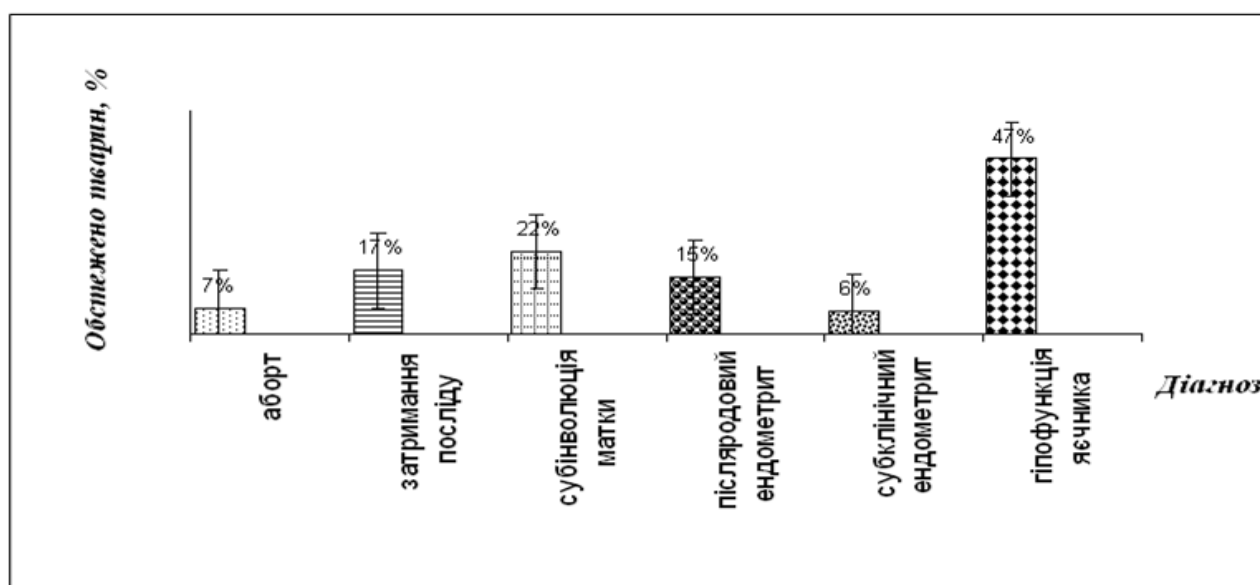


Рис. 3.1. Акушерська та гінекологічна патологія корів у окремих господарствах Тернопільської області, n=602

Основною передумовою розвитку гіпофункції яєчників у досліджуваних корів була незбалансована за мінеральними речовинами годівля, відсутність моціону під час зимівлі, короткий сухостійний період, патологія родів і

післяродового періоду. Частіше цю патологію діагностували у корів-первісток, особливо навесні.

При дослідженні корів особливу увагу ми приділяли тим, у яких через місяць після отелення під час ректального обстеження діагностували збільшення матки в об'ємі, потовщення стінки, понижений тонус, а при легкому натисканні з боків на роги матки проявлялася ознака «сплюснутості», що свідчило про хронічну субінволюцію матки, яка часто супроводжувалась функціональними розладами яєчників.

Передумовою виникнення післяродового ендометриту (15,0 %) у переважній більшості випадків було затримання посліду, порушення правил прийому телят.

До затримання посліду (15,0 %) призводили: недостатня скоротливість матки, особливо в стійловий період при відсутності моціону, і зрощення маткової і плодової частини плацент з утворенням спайок.

Часто внаслідок абортів у корів розвивався хронічний катаральний ендометрит, а у 6,0 % випадків він був субклінічним. Проба на сірковмісні амінокислоти за Г. М. Калиновським [225] була позитивною. Корів, хворих на субклінічний ендометрит, осіменяли 4 – 6 разів, про що свідчили записи журналу штучного осіменіння.

Однією із причин субклінічного ендометриту у корів була субінволюція матки. При гострій формі хвороби на 6 – 7 добу після отелення виділялися лохії червоно-коричневого кольору, рідкої консистенції, неприємного запаху. Корови тужилися, хвіст був припіднятий, загальний стан пригнічений, апетит і молочна продуктивність знижувалися. При ректальному обстеженні матка була опущена в черевну порожнину, атонічна, її стінки були потовщені, без складок.

Аналіз зареєстрованих випадків абортів, з'ясування їх причин свідчить, що серед них випадків з інфекційною та інвазійною етіологією не спостерігали.

Встановлено, що серед незаразних акушерських захворювань найбільш розповсюдженою була субінволюція матки, що спонукло нас до удосконалення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на запобігання розвитку цієї патології.

Структура середньодобових раціонів у стійловий період утримання для корів у дослідний період була (у % за поживністю): грубі корми – 15,0 %, соковиті корми – 55,0 %, концкорми – 30,0 %. (Додаток А).

Середньодобові раціони корів у стійловий період утримання в цілому відповідали нормам годівлі. Забезпечення корів сухою речовиною становило 100 %, кормовими одиницями – 108,73 %, обмінною енергією – 102,70 %, сирим протеїном – 96,27 %, перетравним протеїном – 96,88 %, сирим жиром – 113,68 %, сирою клітковиною – 100,71 % та каротином – 121,82 %.

За мінеральною поживністю середньодобові раціони для корів у стійловий період утримання були забезпечені Кальцієм на 128,05 %, Фосфором – 93,44 %, Ферумом – 90,85 %, Кобальтом – 86,25 %, Манганом – 103,17 %, Купрумом – 77,14 %, Цинком – 59,28 %, Йодом – 85,55 %. Відношення Кальцію до Фосфору у раціонах для корів в дослідний період становило 1,8:1,0.

3.2. Вміст макро- і мікроелементів у сироватці крові корів за фізіологічного перебігу післятельного періоду та субінволюції матки

Макро- та мікроелементам належить важлива роль у перебігу багатьох біохімічних реакцій в організмі, тому визначення їх рівня у крові корів є надзвичайно актуальним і необхідним заходом при визначенні причин неплідності та яловості [87, 101, 132].

Вивчення вмісту мінеральних елементів у сироватці крові корів на 10 – 14-ту добу за фізіологічного перебігу після отельного періоду і субінволюції матки було одним із етапів наших досліджень.

З таблиці 3.4 видно, що у сироватці крові корів за субінволюції матки у післятельний період спостерігали зменшення вмісту Кальцію на 45,9 % ($p < 0,001$), Магнію – 30,0 % ($p < 0,05$), Феруму – 43,0 % ($p < 0,05$), Цинку – 35,50 % ($p < 0,01$), Купруму – 60,0 % ($p < 0,01$), Мангану – 50,0 % ($p < 0,001$), Кобальту – 13,95 % проти корів з фізіологічним перебігом післятельного періоду. Поряд з цим, концентрація Натрію зростала на 5,63 % порівняно з аналогічними

показниками сироватки крові корів з фізіологічним перебігом післятотельного періоду.

Таблиця 3.4

Вміст макро- та мікроелементів у сироватці крові корів на 10-14-ту добу за фізіологічного перебігу післятотельного періоду та субінволюції матки, (M±m, n=10)

Мінеральні Елементи	Фізіологічний перебіг післятотельного періоду	Субінволюція матки
Са, ммоль/л	3,08±0,17	2,11±0,15***
Mg, ммоль/л	1,03±0,06	0,79±0,05*
К, ммоль/л	4,07±0,41	3,85±0,37
Na, ммоль/л	141,47±3,44	147,17±3,49
Fe, мкмоль/л	23,14±0,81	16,14±0,28*
Zn, мкмоль/л	18,35±0,58	13,54±0,46**
Cu, мкмоль/л	19,22±0,78	11,98±0,69**
Mn, мкмоль/л	2,84±0,16	1,89±0,15***
Co, мкмоль/л	0,38±0,06	0,35±0,04

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з фізіологічним перебігом післятотельного періоду

Слід відмітити, що у корів після отелення відбувалося зменшення споживання корму, зниження маси тіла, а в окремих – і молочної продуктивності. Ми схильні думати, що причиною такого стану був стрес-фактор – роди та нестача і надлишок мікро- та макроелементів в організмі розтелених тварин. Дані табл. 3.4 щодо вмісту у крові корів мікро- та макроелементів, свідчать про зниження активності окремих ферментів у їх організмі, розвиток анемії, затримки синтезу вітамінів групи В, порушення жирового та вуглеводного обмінів.

3.3. Вміст макро- і мікроелементів у лохях корів за фізіологічного перебігу післятотельного періоду та субінволюції матки

Наступним кроком нашої роботи було встановити чи суттєво залежить вміст мікро- та макроелементів у лохіях корів від такого вмісту у крові. Для з'ясування цього питання ми провели дослідження вмісту мікро- і макроелементів у лохіях корів.

Слизова оболонка статевої системи корів та її виділення виконують захисну функцію і є своєрідним показником фізіологічних і патологічних змін як в організмі, так і в статевих органах. Після родів епітелій ендометрію позаплацентарних ділянок злущується, частково розпадається, і разом із залишками крові, навколлідних рідин, ділянок плаценти і секрету залоз виділяється із матки у складі лохій. Дослідивши склад лохій корів за фізіологічного перебігу післяродового періоду та за субінволюції матки, ми зможемо виявити, які зміни відбуваються на рівні органа, що, можливо, буде підґрунтям для розробки заходів з профілактики цієї патології. Результати дослідження вмісту макро- та мікроелементів у лохіях корів за фізіологічного перебігу післяродового періоду та субінволюції матки наведено у табл. 3.5.

З наведених у табл. 3.5 даних видно, що у лохіях корів з субінволюцією матки відбувалося зниження рівня Кальцію на 51,96 % ($p \leq 0,001$), Феруму – 33,26 % ($p \leq 0,01$), Цинку – 24,46 % ($p \leq 0,05$), Купруму – 30,47 % ($p \leq 0,01$), Мангану – 37,59 % ($p \leq 0,01$) на фоні збільшення вмісту Натрію на 20,35 % ($p \leq 0,05$), на відміну від корів з фізіологічним перебігом післяродового періоду.

Одержані дані дають підставу стверджувати, що зниження рівня Кальцію, Феруму, Цинку, Купруму, Мангану на фоні збільшення вмісту Натрію створює підґрунтя для порушення передачі нервових імпульсів у міометрії та послаблення його ретракції, що, можливо, може бути однією із причин розвитку субінволюції матки.

Отримавши дані щодо вмісту макро- та мікроелементів у крові і лохіях корів, ми провели визначення кореляції. При визначенні залежності вмісту біотичних макро- та мікроелементів у лохіях корів від їх рівня у сироватці крові (табл. 3.6) встановлено помірну позитивну кореляцію з рівнем Мангану 0,39 ($p \leq 0,01$) і

Цинку 0,30 ($p \leq 0,05$) та слабкий позитивний кореляційний зв'язок з рівнем Магнію, Калію, Натрію, Феруму, Купруму і Кобальту (0,10-0,24) ($p \leq 0,05$).

Таблиця 3.5

Вміст макро- та мікроелементів у лохіях корів на 7-му добу після отелення за фізіологічного перебігу післяотельного періоду та субінволюції матки, (M±m, n=10)

Мінеральні елементи	Фізіологічний перебіг післяотельного періоду	Субінволюція матки
Ca, ммоль/л	3,20±0,14	1,48±0,12***
Mg, ммоль/л	0,76±0,07	0,63±0,07
K, ммоль/л	4,17±0,49	3,78±0,40
Na, ммоль/л	129,05±5,44	145,54±4,46*
Fe, ммоль/л	22,08±0,77	14,40±0,29**
Zn, ммоль/л	15,06±0,40	11,13±0,45*
Cu, ммоль /л	17,77±0,71	12,80±0,33**
Mn, ммоль /л	2,55±0,14	1,55±0,12**
Co, ммоль /л	0,30±0,02	0,29±0,01

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з фізіологічним перебігом післяотельного періоду.

Одержані дані свідчать про те, що зниження вмісту макро- та мікроелементів у сироватці крові корів суттєво не впливає на зниження їх рівня у лохіях, можливо, концентрація біотичних елементів визначається їх вмістом у міометрії. За такого стану створюються передумови до розвитку в окремих корів субінволюції матки. Одержані дані були підставою для розробки внутрішньоматкового препарату із вмістом макро- і мікроелементів для нормалізації обмінних процесів на рівні органу.

Таблиця 3.6

Залежність вмісту макро- і мікроелементів у лохіях від рівня мінеральних елементів сироватці крові корів після отелення, (M±m, n=10)

Мінеральні елементи	Коефіцієнт кореляції, r	
	фізіологічний перебіг післяотельного періоду	субінволюція матки
Ca	0,32	0,25
Mg	0,32	0,15*
K	0,10	0,10
Na	0,20	0,10*
Fe	0,22	0,20*
Zn	0,36	0,30*
Cu	0,10	0,20*
Mn	0,10	0,39**
Co	0,46	0,24*

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з фізіологічним перебігом післяотельного періоду.

3.4. Аналіз ринку ветеринарних препаратів для профілактики та лікування акушерської патології у корів

Головними напрямками розширення асортименту лікарських засобів для лікування акушерських захворювань є пошук нових фармакобіологічних субстанцій, відповідних діючих речовин із заданими фармакокінетичними властивостями цілеспрямованої дії, вдосконалення технологічних процесів і впровадження нових лікарських форм у практику.

Нині у вітчизняній і закордонній фармакологічній практиці широко застосовують поліетиленоксидні основи (ПЕО). Хімічна індиферентність, термостабільність, стійкість до змін рН середовища, простота технологічної обробки, визначили доцільність застосування поліетиленоксидних основ для виготовлення мазей та супозиторіїв.

Провівши аналіз ринку ветеринарних препаратів вітчизняного та закордонного виробництва, які використовуються для профілактики і лікування акушерської патології (Додаток В), бачимо, що 28,6 % засобів є у формі розчину для ін'єкцій або рідині, 38,8 % становлять супозиторії, а 17,0 % – це таблетки. Частка порошку складає 7,1 %, аерозолі – 4,3 %, мазі – 2,8 %, та по 1,4 % на маткові кільця і кульки.

Щодо діючих речовин, то у 73,0 % препаратів діючою речовиною є антибіотик, 14,3 % – препарати із загальностимулюючими властивостями, 6,0 % – йодвмісні, 2,8 % у своєму складі мають гормони і тільки 1,4 % – це ферментативні препарати.

У роздрібній торгівлі аптек ветеринарної медицини 73,8 % займають препарати вітчизняного виробництва та 27,1 % – завезені з-за кордону.

Провівши маркетингові дослідження серед лікарів ветеринарної медицини, ми встановили, що 70-75 % практиків при лікуванні акушерської патології надають перевагу супозиторіям.

Отже, для профілактики та лікування акушерських захворювань частіше використовують препарати з антибактеріальною дією. Однак останнім часом частими стали випадки розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів [230, 231].

Виходячи із вищевикладеного, ми дійшли висновку, що одним із перспективних напрямків запобігання антибіотикорезистентності мікроорганізмів є використання препаратів, де діючою речовиною є наноматеріали металів.

3.5. Профілактика субінволюції матки корів у період сухостою

Складовими частинами загальної диспансеризації корів є акушерська та гінекологічна, які проводять із урахуванням фізіологічного стану тварин – вагітність, роди, післяродовий період та інше. З урахуванням цього виділяють акушерські захворювання, що розвиваються під час вагітності, родів і в післяродовий період, як наслідок – порушення взаємозв'язку вагітного організму з умовами існування зовнішнього середовища. Надзвичайно важливим моментом в акушерській диспансеризації корів є проведення профілактичного етапу, особливо у сухостійний період. В останні роки у літературі з питань ветеринарної медицини зустрічається термін “метафілаксія”, під яким розуміють сукупність заходів, спрямованих на оздоровлення клінічно здорових, але таких, що мають приховані ознаки захворювань, тварин. Метою метафілаксії є профілактика та ліквідація захворювань [93]. Метою нашої роботи є профілактика субінволюції матки. Беручи до уваги незбалансованість за вмістом мікро- та макроелементів раціонів корів, ми вирішили використати у період сухостою препарат «Нановіт». «Нановіт» – вітамінний комплекс із вмістом наночастинок Купруму, Цинку, Марганцю, Кобальту. Для вивчення дії «Нановіту» на організм корів ми сформували дослідну групу корів (n=10). Для корів контрольної групи (n=10) використали «Продевіт-тетра».

3.5.1. Вплив препарату «Продевіт-тетра» і «Нановіт» на перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему організму корів

Вільнорадикальне окиснення (ВРО) – це універсальний фізіологічний процес. Вільні радикали відіграють важливу роль у фізіологічних процесах організму. До вільних радикалів належать гідропероксид (HO_2), пероксидні радикали (RO_2), супероксидний радикал (O_2), гідроксильний радикал (OH), синглетний кисень (^1O_2).

Внутрішніми причинами надлишку вільних радикалів в організмі є гіповітаміноз, гіпоксія, ендогенна інтоксикація, вплив бактерій і вірусів, стреси [266]. Слід відмітити, що в останньому триместрі тільності присутні всі внутрішні причини, які призводять до появи вільних радикалів. Тому, у період сухостою

корів в їх організмі повинні в достатній кількості вироблятися і виконувати свою функцію ферменти-антиоксиданти. До останніх належать: 1) супероксиддисмутаза (СОД): а) Cu – залежна внутрішньоклітинна; б) Zn – залежна позаклітинна; Mn – залежна мітохондріальна; 2) каталаза і пероксидаза – Fe-залежні; 3) церулоплазмін – Cu -залежний; 4) глутатіонпероксидаза (Г-SH) – Se-залежна.

Виходячи із вищевикладеного, ми за 35 – 25 дів до отелення ввели коровам «Нановіт» у дозі 5,0 мл. Контролем слугували корови, яким введено «Продевіт-тетра». Результати впливу зазначених препаратів на організм корів наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Вплив препаратів «Нановіт» і «Продевіт-тетра» на перекисне окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи організму корів у період сухостою, $M \pm m$, $n=10$.

Показники	Групи корів			
	«Продевіт-тетра»		«Нановіт»	
	до введення	після введення	до введення	після введення
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	4,45±0,98	3,17±0,70	4,55±0,73	2,87±0,45**
ТБК – активні продукти, мкмоль/л	7,41±0,98	4,66±0,40*	7,89±0,88	4,04±0,39***
Активність каталази, мкмоль H_2O_2 / л×хв×10 ³	39,90±1,40	46,39±1,38*	40,39±1,38	48,27±1,27**
Церулоплазмін, мг %	24,60±0,90	30,47±0,92**	24,58±1,01	33,07±1,07

Примітка * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ порівняно з показниками до введення.

З даних, наведених у зазначеній таблиці, видно, що після застосування препарату «Продевіт-тетра» в організмі корів відбулося зменшення дієнових кон'югатів на 40,3 % ($p \leq 0,05$) та на 59,0 % ($p \leq 0,05$) ТБК-активних продуктів на фоні активації ферментів-антиоксидантів, а саме: зростання активності каталази на 16,3 % ($p \leq 0,05$) та церулоплазміну на 12,4 % ($p \leq 0,01$).

Після застосування препарату «Нановіт» в організмі корів відбулися аналогічні зміни. Так, ми встановили зменшення на 58,5 % ($p \leq 0,01$) дієнових кон'югатів і на 95,0 % ($p \leq 0,001$) ТБК-активних продуктів. Також відбулась активізація ферментної системи організму корів. Свідченням цього є підвищення на 20,0 % ($p \leq 0,01$) активності каталази та на 34,5 % ($p \leq 0,001$) церулоплазміну. Якщо порівняти зміни, які відбуваються в організмі корів після застосування зазначених вище препаратів у період сухостою корів, то вірогідність змін величин – на користь «Нановіту».

Беручи до уваги те, що церулоплазмін є одним із факторів нейроендокринної регуляції і природного захисту організму при стресових ситуаціях, бере участь в обміні Феруму, кровотворенні та є антиоксидантом через руйнацію біогенних змін та інших субстратів, його зростання в організмі корів на останньому місяці тільності і визначає позитивний вплив «Нановіту» [266].

Вільні радикали (оксиданти) – це молекули або їхні частини, що мають неспарений електрон на молекулярній (атомній) орбіті (тобто вільну валентність). Найчастіше вони утворюються в процесі багатоступневих окисних реакцій (проміжні продукти), а також у ході реакцій зі зміною валентності елементів (НАДФ, Fe у гемоглобіні). Можливо, наночастинки Купруму, Цинку, які є у складі «Нановіту», активізують ферментно-антиоксидантні системи організму корів шляхом зв'язування неспареного електрону вільних радикалів, а в кінцевому результаті їх нейтралізації. Свідченням цьому є зменшення продуктів ПОЛ в організмі корів перед отеленням.

Вищевикладене свідчить про позитивний вплив препаратів «Продевіт-тетра» і «Нановіт» на організм корів у період сухостою.

3.5.2. Вплив препарату «Продевіт-тетра» і «Нановіт» на ендogenous інтоксикацію організму корів у період сухостою

Підвищення рівня продуктів ПОЛ в організмі корів на останніх місяцях тільності на фоні активації ферментів детоксикації активних форм кисню є неспецифічним тестом ендотоксикозу.

Дослідженнями встановлено, що продукти розкладу ліпідів пошкоджують різні структури клітини, білки, нуклеїнові кислоти, тому вони є ендопатогенами.

Перекисне пошкодження білкових речовин призводить до їх деградації і утворення токсичних фрагментів, у тому числі молекул середньої маси (МСМ). Накопичення МСМ є свідченням і маркером ендотоксикації, водночас МСМ ускладнюють перебіг патологічного процесу як токсини та впливають на життєве забезпечення органів і систем організму в цілому [36].

Встановлено, що МСМ впливають на тонус гладком'язових структур органів та трансваскулярний транспорт [75]. Також МСМ можуть проникати через плацентарний бар'єр, і таким чином токсини впливають на плід, що призводить до розвитку поліорганних пошкоджень в останнього [75].

Виходячи із вищевикладеного, наступним етапом нашої роботи було визначити рівень ендogenous інтоксикації організму корів на останньому триместрі тільності та за впливу препаратів «Продевіт-тетра» і «Нановіт». Рівень ендogenous інтоксикації організму корів визначали за концентрацією МСМ у крові корів і антиоксидантно-проксидантним індексом (таблиця 3.8.).

З даних, наведених у таблиці 3.8., видно, що концентрація молекул середньої маси в крові корів після введення вітамінних препаратів з вмістом нанометалів, відповідно знижується на 41,0 % ($p \leq 0,05$) і на 61,0 % ($p \leq 0,001$), що свідчить про позитивний вплив препаратів на організм корів.

Таблиця 3.8.

Вплив препаратів «Продевіт-тетра» і «Нановіт» на вміст молекул

**середньої маси і антиоксидантно-проксидантний індекс організму
корів у період сухостою, n=10, M±m**

Показники	Групи корів			
	«Продевіт-тетра»		«Нановіт»	
	до введення	після введення	до введення	після введення
Молекули середньої маси, г/л	0,78±0,02	0,55±0,01*	0,79±0,02	0,49±0,01*
Антиоксидантно-проксидантний індекс	5,6	9,95***	5,1***	11,9***

Примітка * $p \leq 0,05$; *** $p \leq 0,001$ порівняно з показниками до введення.

Додатковим підтвердженням позитивного впливу «Продевіт-тетра» і «Нановіту» на організм корів є відповідне зростання антиоксидантно-проксидантного індексу в 1,7 і 2,3 раза ($p \leq 0,001$) проти показників до введення.

Отримані нами дані дають підставу вважати, що вітаміни та вітамінні препарати із вмістом наночастинок металів сприяють зниженню ендогенної інтоксикації організму корів у період 8-9 місяців тільності, що позитивно впливає на перебіг післяотельного періоду.

3.5.3. Вплив препарату «Продевіт-тетра» і «Нановіт» на перебіг післяотельного періоду у корів

Аналізуючи перебіг післяотельного періоду у піддослідних корів, ми встановили (табл. 3.9.), що після застосування препарату «Нановіт» сервіс-період у корів скоротився на 54 доби, а індекс осіменіння порівняно до «Продевіт-тетра» зменшився на 0,2 одиниці проти корів, яким вводили «Продевіт-тетра», що свідчить про позитивний вплив зазначених препаратів на перебіг післяотельного періоду у корів.

Таблиця 3.9.

Тривалість сервіс-періоду та індекс осіменіння корів після застосування препаратів «Продевіт-тетра» і «Нановіт» n=10, M±m.

Показники	«Продевіт-тетра»	«Нановіт»
Сервіс-період	127,0±15,0	73,0±10,0*
Індекс осіменіння	1,7	1,5

Примітка: * $p \leq 0,05$.

Отримані дані дають підставу рекомендувати «Нановіт» у схемі для зниження інтоксикації організму корів у період сухостою та профілактики післятельної патології.

3.6. Розробка супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та їх доклінічні дослідження

Беручи до уваги те, що у лохіях корів із субінволюцією матки суттєво і вірогідно знижується вміст Купруму та Феруму, при створенні супозиторіїв для профілактики патології у післятельний період ми зупинилися на наночастинках Купруму та Феруму. Зазначені наночастинки металів було введено у внутрішньоматкові палички на поліетиленоксидантній основі.

3.6.1. Експериментальна субстанція наночастинок Купруму: фізико-хімічна характеристика та оцінка біобезпечності

Фізико-хімічна характеристика експериментальної субстанції наночастинок Купруму (визначення розміру і форми частинок), проведена методом трансмісійної електронної мікроскопії, засвідчила, що наночастинки мали сферичну форму та середній розмір 20 нм (рис. 3.2.).

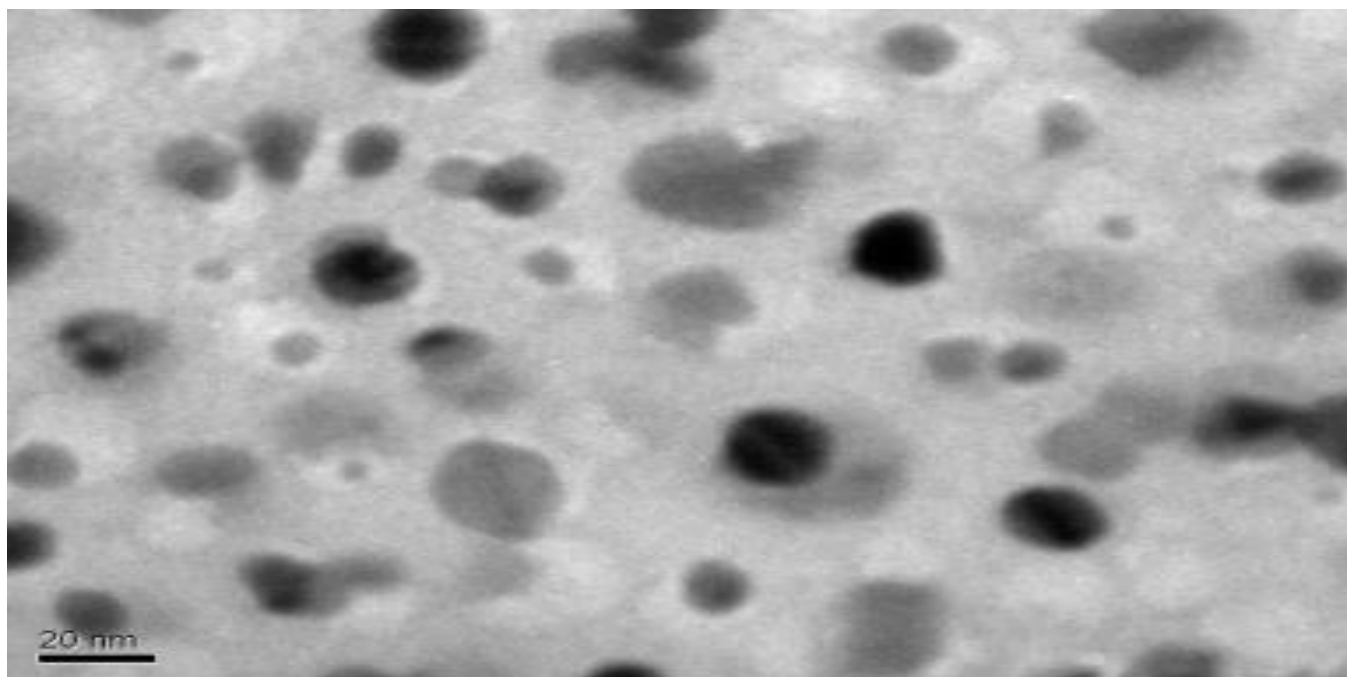


Рис. 3.2. Електронно-мікроскопічне зображення експериментальної субстанції наночастинок Купруму (CuNP)

Результати рентгеноструктурного мікроаналізу хімічного складу експериментальної субстанції наночастинок Купруму, проведеного методом енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії, наведені на рис. 3.3.

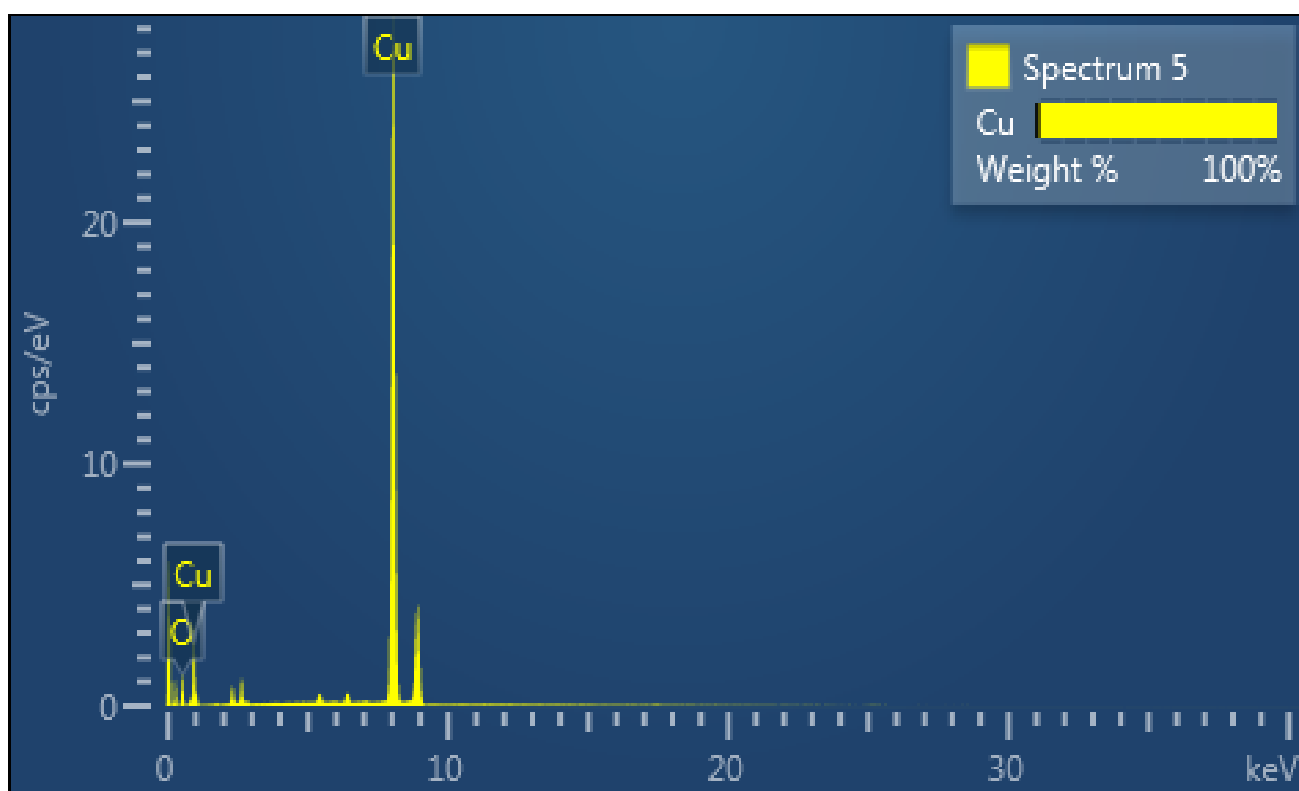


Рис. 3.3. Рентгеноструктурний мікроаналіз хімічного складу експериментальної субстанції наночастинок Купруму (CuNP)

Отримані дані засвідчили, що у складі наночастинок вміст Купруму (Cu) становить 100 % (рис. 3.3.). Присутність у структурі частинки кисню не фіксується. Це є свідченням того, що аналізовані наночастинок є частинками нульвалентного Купруму (Cu^0NP). Оксиди та гідроксиди Купруму при мікроаналізі хімічного складу наночастинок не виявлялись.

3.6.2. Експериментальна субстанція наночастинок Купруму:

біобезпечність експериментальної субстанції наночастинок Купруму

Біобезпечність наночастинок Купруму в тестах *in vitro* оцінювали за показниками цитотоксичності, мутагенності, генотоксичності, «стан мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини» та біохімічних маркерів (АТР-азна і лактатдегідрогеназна активність) згідно з вимогами до паспорту безпеки наноматеріалу.

Так, у зразках тестових еукаріотичних клітин лінії СНО-К1, оброблених наночастинок Купруму у широкому концентраційному діапазоні, не було зафіксовано цитотоксичного впливу дослідженого наноматеріалу.

Генотоксичного впливу субстанції наночастинок Купруму на тестові клітини також виявлено не було. Взаємодія досліджених наночастинок з тестовими еукаріотичними клітинами не призводила до появи первинних ДНК-пошкоджень, порівняно із впливом N-нітрозометилсечовини, яка є відомим генотоксикантом (рис. 3.4., А).

Типові електрофоретичні зображення ДНК клітин, оброблених наночастинок Купруму, представлені на рис. 3.4., Б.

Показник пошкоджень ДНК («індекс ДНК-комет» ($I_{\text{ДНК}}$)) під впливом субстанції наночастинок Купруму в різних концентраціях сягав значень, близьких до $I_{\text{ДНК}}$ негативного контролю (нативні клітини).

Біобезпечність наночастинок Купруму за показником «стан мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини» визначали за характером впливу експериментальної субстанції *in vitro* на пробіотичні культури *Lactobacillus acidophilus* AH 200, *Bifidobacterium bifidum* L, *Escherichia coli* M-17. Була встановлена відсутність токсичного впливу субстанції наночастинок міді у дослідженому концентраційному діапазоні: статистично достовірного зменшення кількості КУО пробіотичних культур у присутності наночастинок Купруму не спостерігалось.

Визначення особливостей впливу наночастинок Купруму на біохімічні маркери безпеки наночастинок металів (АТР-азну активність сумарної мембранної фракції тестових еукаріотичних клітин лінії СНО-К1 та лактатдегідрогеназну активність їх цитозольної фракції) не виявило токсичного впливу субстанції в обох випадках.

Субстанція наночастинок Купруму характеризувалась як біобезпечна в тестах на мутагенність з використанням поліхроматофільних еритроцитів кісткового мозку тварин.

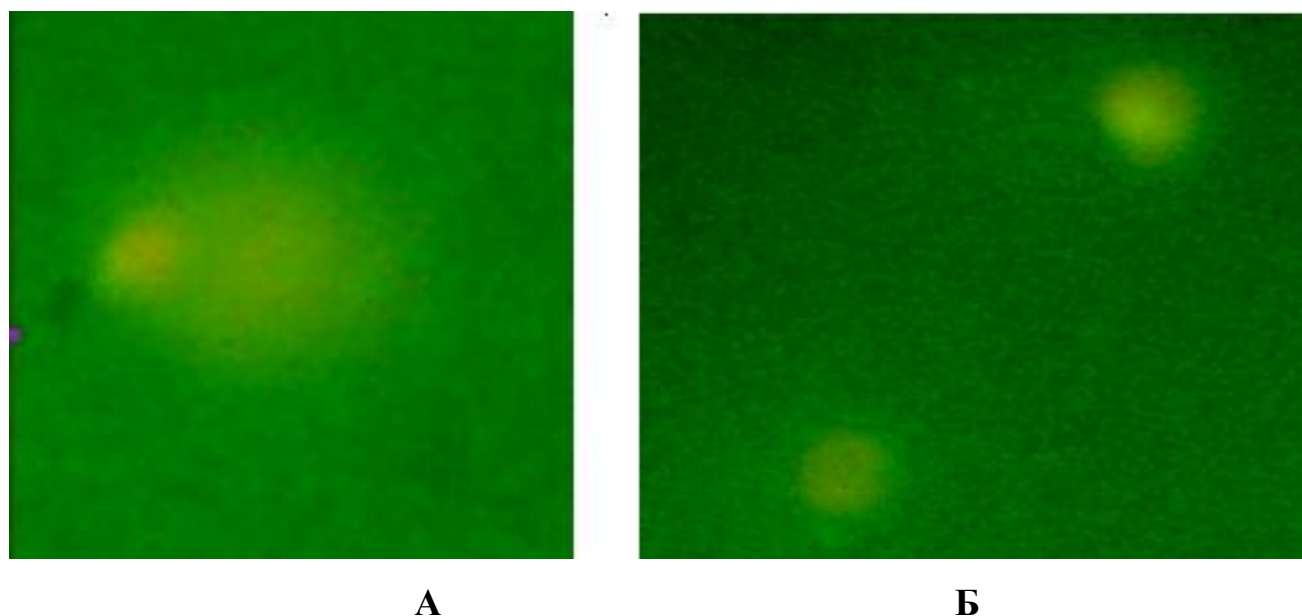


Рис. 3.4. Електрофоретичні зображення:

А - ДНК, пошкоджена N-нітрозометилсечовиною (позитивний контроль – відомий генотоксикант);

Б - ДНК, не пошкоджена під впливом експериментальної субстанції наночастинок Купруму.

Таким чином, встановлено, що експериментальна субстанція наночастинок Купруму в умовах *in vitro* є біобезпечною за визначеними маркерами.

3.6.3. Експериментальна субстанція наночастинок Купруму: антимікробна активність експериментальної субстанції наночастинок Купруму

Наступним етапом досліджень було визначення антимікробної активності експериментальної субстанції наночастинок Купруму 20 нм відносно широкого спектру тестових штамів мікроорганізмів.

У таблиці 3.10 наведені результати аналізу протимікробної та фунгіцидної активності синтезованих наночастинок Купруму (CuNP) *in vitro* щодо патогенних тест-штамів мікроорганізмів: *S. Aureus* MRSA ATCC 43300, *E. Coli* ATCC 2592, *P. Aeruginosa* ATCC 27853, *S. Aureus* 209P, *S. Typhimurium* 144, *S. Sonnei* та *C. Albicans*.

Встановлено, що наночастинок Купруму володіли вираженою протимікробною та фунгіцидною активністю відносно всіх досліджених патогенних тест-культур: повне інгібування росту патогенних тест-штамів спостерігалось за кінцевих засівних доз мікроорганізмів на чашках від 10^3 до 10^5 КУО/см³.

Досліджена субстанція наночастинок Купруму також проявляла протимікробну та фунгіцидну дію щодо клінічних ізолятів збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації: бактерій *S. Aureus*, *E. Coli*, *P. Mirabilis*, *K.pneumoniae*, *E. Aerogenes*, *P. Aeruginosa*, грибів роду *Candida* – *C.albicans*, *C. Non-albicans* та інших мікроміцетів – *Penicillium* spp., *P. Lilacinus*, *A. Niger* та *A. Flavus* (табл. 3.11).

Для досліджених культур *S. Aureus*, *E. Coli*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae*, *E. Aerogenes*, *P. Aeruginosa*, *C. Albicans*, *C. Non-albicans*, *Penicillium* spp., *P. Lilacinus*, *A. Niger* та *A. Flavus* під впливом наночастинок Купруму у

концентрації 0,04 мг та 0,4 мг за металом у краплі спостерігалось повне пригнічення росту при засівній дозі мікроорганізмів 10^7 КУО/см³.

Таблиця 3.10

**Оцінка протимікробної та фунгіцидної активності наночастинок
Купруму і (CuNP) щодо патогенних тест-штамів мікроорганізмів**

Тест-штам	Засівна доза тест-штаму (КУО/см ³)	Ріст тест-штаму в присутності CuNP	Контрольний ріст тест-штаму
<i>S. aureus</i> MRSAATCC 43300	10 ³	ріст відсутній	++++
	10 ⁴	ріст відсутній	++++
	10 ⁵	ріст відсутній	++++
<i>E.coli</i> ATCC 2592	10 ³	ріст відсутній	++++
	10 ⁴	ріст відсутній	++++
	10 ⁵	ріст відсутній	++++
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	10 ³	ріст відсутній	++++
	10 ⁴	ріст відсутній	++++
	10 ⁵	ріст відсутній	++++
<i>S. aureus</i> 209P	10 ³	ріст відсутній	++++
	10 ⁴	ріст відсутній	++++
	10 ⁵	ріст відсутній	++++

продовження таблиці 3.10

<i>S. typhimurium</i> 144	10 ³	ріст відсутній	++++
	10 ⁴	ріст відсутній	++++
	10 ⁵	ріст відсутній	++++
<i>S. sonnei</i>	10 ³	ріст відсутній	++++
	10 ⁴	ріст відсутній	++++
	10 ⁵	ріст відсутній	++++
<i>C. albicans</i>	10 ³	ріст відсутній	++++
	10 ⁴	ріст відсутній	++++
	10 ⁵	ріст відсутній	++++

Примітка: КУО – колонієутворюючі одиниці, CuNP – наночастинок Купруму, ++++ – інтенсивний ріст тест-штаму; концентрація CuNP в середовищі визначення – 6,4 мг/мл за металом.

Таким чином, виражена протимікробна та фунгіцидна активність була виявлена для дисперсії наночастинок Купруму як у вихідній концентрації (32,0

мг/мл за металом), так і для її десятикратного розведення (3,2 мг/мл у перерахунку на метал).

Таблиця 3.11

Оцінка протимікробної та фунгіцидної активності наночастинок Купруму 20 нм щодо клінічних ізолятів – збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації, вираженої у діаметрі зон затримки росту

Клінічні ізоляти мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту, (мм)		
	0,04 мг CuNP у краплі	0,4 мг CuNP у краплі	Контрольний ріст (без CuNP)
<i>S. aureus</i>	6	11	0
<i>E. coli</i>	7	11	0
<i>P. mirabilis</i>	7	11	0
<i>K. pneumoniae</i>	7	11	0
<i>E. aerogenes</i>	7	11	0
<i>P. aeruginosa</i>	6	11	0
<i>C. albicans</i>	6	8	0

продовження таблиці 3.11

<i>C.non-albicans</i>	5	12	0
<i>Penicillium spp.</i>	5	8	0
<i>P. lilacinus</i>	6	8	0
<i>A. niger</i>	5	10	0
<i>A. flavus</i>	6	8	0

Примітка: CuNP – наночастинок Купруму; засівна доза мікроорганізмів становила 10^7 КУО/см³.

Отже, наведені результати оцінки антимікробної активності *in vitro* свідчать, що наночастинок Купруму розміром 20 нм, характеризуються широким спектром протимікробної та фунгіцидної активності.

3.6.4. Експериментальна субстанція наночастинок Купруму. Оцінка гострої

токсичності субстанції наночастинок Купруму при внутрішньовенному введенні

Оцінка гострої токсичності субстанції наночастинок Купруму при внутрішньовенному введенні була проведена на самках білих лабораторних мишей лінії BALB/c масою 18-22 г, віком 2,0-2,5 місяці із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, Наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Тварини, залучені в експерименті, утримувались у стандартних умовах сертифікованої за системою GLP (Good Laboratory Practice) експериментально-біологічної клініки Державної установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (віварію) за температури повітря 22-24 °С та відносної вологості 50-70 % з вільним доступом до корму та води. Групи тварин формували за методом рандомізації. Період карантину та акліматизації тривав 7 діб.

Протягом 3-4 годин перед введенням досліджуваної субстанції або розчинника тварин утримували без корму з вільним доступом до води. Введення здійснювали одноразово шляхом ін'єкції у латеральну хвостову вену за умов визначення показника LD₅₀ при внутрішньовенному введенні. Перед цим тварин іммобілізували та нагрівали хвіст у теплій воді для досягнення ефекту вазодилатації. Об'єм введення речовин визначали з розрахунку 0,1 мл на 20,0 г маси тіла тварини.

Після внутрішньовенного введення досліджуваної субстанції або розчинника протягом 14 діб проводили щоденне спостереження за станом тварин, особливостями поведінки, положенням тіла та руховою активністю, споживанням

корму та води. Реєстрували терміни розвитку та характер симптомів інтоксикації і випадки смерті.

Протягом випробування здійснювали реєстрацію та підрахунок загиблих тварин у кожному з рівнів доз. На основі отриманих даних проводили пробіт-аналіз результатів за D. J. Finney із застосуванням комп'ютерної програми BioStat 2009 for Windows (v5.8.4.3) компанії Analyst Soft Inc. Отримували значення середньої смертельної дози (LD_{50}) зі стандартною помилкою.

Летальність мишей після одноразового внутрішньовенного введення досліджуваної субстанції наночастинок міді представлена у табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Летальність самок мишей після одноразового внутрішньовенного введення субстанції наночастинок Купруму залежно від рівня дози протягом 14 діб спостереження

Рівень дози, мг/кг	Кількість загиблих тварин		Загальна кількість тварин
	абс.	%	
0	0	0	n=6
250	0	0	n=6

Продовження таблиці 3.12

316	2	33,3	n=6
398	3	50,0	n=6
501	4	66,7	n=6
631	4	66,7	n=6
794	5	83,3	n=6
1000	6	100	n=6

Розраховані значення LD_{50} зі стандартною помилкою представлені у табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Значення LD_{50} досліджуваної субстанції наночастинок Купруму після одноразового внутрішньовенного введення самкам мишей лінії BALB/c

Субстанція	Значення LD ₅₀ , мг/кг	Клас токсичності	Ступінь токсичності
НЧМ	443,7±56,5	IV	Малотоксичні

Примітка: LD₅₀ ± стандартна помилка, НЧМ – наночастинки Купруму

Отримані результати дозволяють віднести субстанцію наночастинок Купруму до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

3.6.5. Експериментальна субстанція наночастинок Феруму: фізико-хімічна характеристика та оцінка біобезпечності

Наночастинки Феруму (FeNP) синтезували за оригінальним протоколом, розробленим в Інституті біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України методом хімічної конденсації у водному середовищі шляхом відновлення хлориду Феруму (III) борогідридом натрію.

Концентрація отриманої водної дисперсії наночастинок Феруму складала 10,0 мг/мл за металом.

Розмір і форму синтезованих наночастинок Феруму визначали методом трансмісійної електронної мікроскопії (трансмісійний електронний мікроскоп JEM-1230, «JEOL LTD», Японія).

Хімічний склад наночастинок Феруму аналізували шляхом рентгеноструктурного мікроаналізу методом енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії (енергодисперсійний спектрометр JETEM 250 з детектором X-Max 80, Oxford Instruments Analytical, Великобританія для трансмісійного електронного мікроскопа JEM-1230, «JEOL LTD», Японія).

Біобезпечність синтезованої субстанції наночастинок в тестах *in vitro* визначали з використанням показника цитотоксичності, мутагенності, молекулярно-генетичного (показник генотоксичності), фізіологічного («стан мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини») та біохімічних (АТР-азна і лактатдегідрогеназна активність) маркерів згідно з протоколами Методичних рекомендацій «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів», затвердженими

Науково-експертною радою Державного експертного центру МОЗ України (протокол №8 від 26.09.2013 р.).

Біобезпечність наночастинок у тестах *in vivo* визначали за показником LD50 при пероральному та внутрішньовенному шляхах введення.

Показники LD50 при пероральному та внутрішньовенному шляхах введення визначали з використанням білих мишей лінії BALB/c обох статей масою 18 – 22 г віком 2 – 2,5 місяці. Тварини під час експерименту утримувались у стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Контрольним тваринам вводили розчинник – воду для ін'єкцій.

Реєстрацію і підрахунок загиблих тварин у кожному з рівнів доз субстанції наночастинок заліза здійснювали протягом 14 діб. На основі отриманих даних проводили пробіт-аналіз за D. J. Finney із застосуванням комп'ютерної програми BioStat 2009 for Windows (v5.8.4).

Аналіз розміру і форми синтезованих наночастинок заліза, проведений методом трансмісійної електронної мікроскопії, засвідчив, що синтезовані наночастинок мали сферичну форму та середній розмір 40 нм (рис. 3.5).

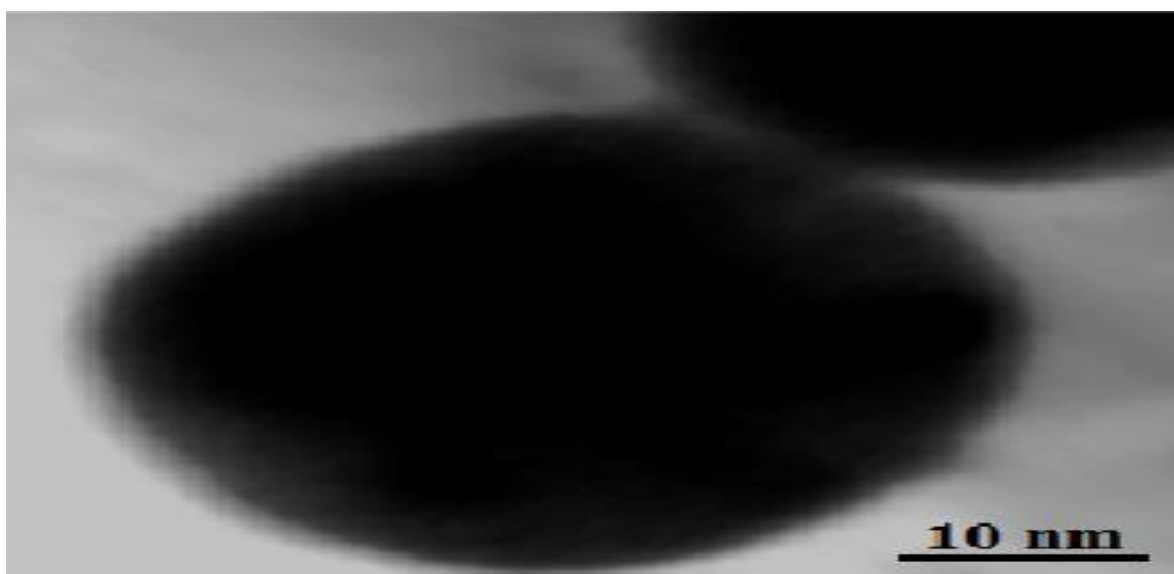


Рис. 3.5. Електронно-мікроскопічне зображення наночастинок Феруму (FeNP), синтезованих методом хімічної конденсації у водному розчині

Результати рентгеноструктурного мікроаналізу хімічного складу синтезованих наночастинок Феруму, проведеного методом енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії, наведені на рис. 3.6.

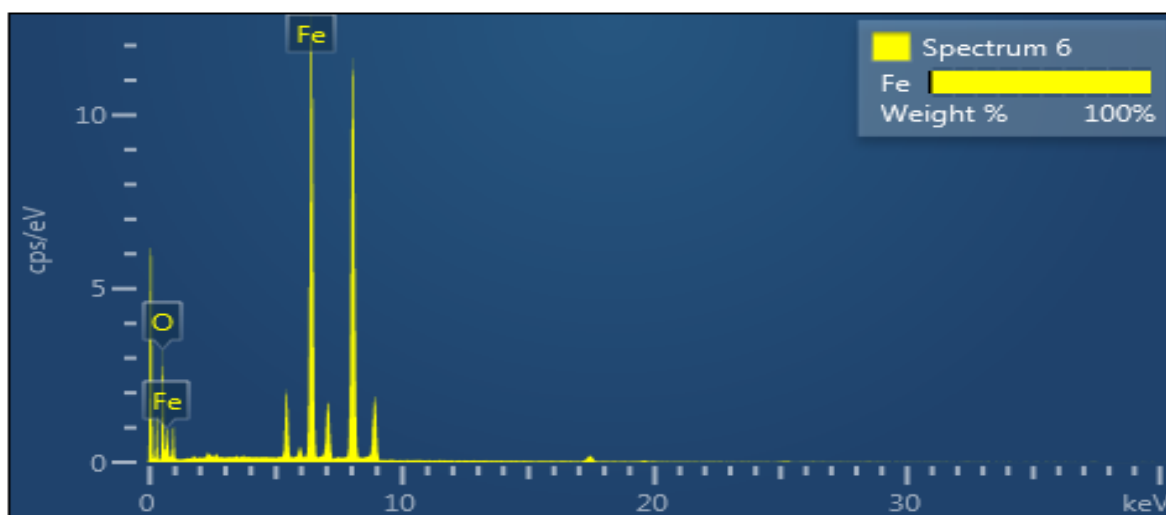


Рис. 3.6. Рентгеноструктурний мікроаналіз хімічного складу синтезованих наночастинок Феруму (FeNP)

Отримані дані засвідчили, що у складі наночастинок вміст Феруму (Fe) становить 100 % (рис. 3.6). Присутність у структурі частинки кисню не фіксується. Це є свідченням того, що синтезовані наночастинок є частинками нульвалентного Феруму (Fe^0NP). Оксиди та гідроксиди Феруму при мікроаналізі хімічного складу наночастинок не виявлялися.

Наступним етапом характеристики синтезованої субстанції було визначення параметрів її біобезпечності, оскільки висока біологічна безпечність та біосумісність субстанції з потенційною біологічною активністю є необхідною умовою її подальших доклінічних і клінічних випробувань.

Біобезпечність синтезованої субстанції наночастинок Феруму в тестах *in vitro* оцінювали за показниками цитотоксичності, мутагенності, генотоксичності, «стан мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини» та біохімічних маркерів (АТР-азна і лактатдегідрогеназна активність) згідно з вимогами до паспорту безпеки наноматеріалу, зазначеними в Методичних рекомендаціях «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів», затверджених Науково-експертною радою Державного експертного центру МОЗ України (протокол №8 від 26.09.2013 р.).

Так, у зразках тестових еукаріотичних клітин лінії CHO-K1, оброблених синтезованими наночастинками Феруму у широкому концентраційному діапазоні, не було зафіксовано цитотоксичного впливу дослідженого наноматеріалу.

Генотоксичного впливу синтезованих наночастинок Феруму на тестові клітини також виявлено не було. Взаємодія синтезованих наночастинок з тестовими еукаріотичними клітинами не призводила до появи первинних ДНК-пошкоджень, порівняно із впливом N-нітрозометилсечовини, яка є відомим генотоксикантом (рис. 3.7. А). Типові електрофоретичні зображення ДНК клітин, оброблених наночастинок Феруму, представлені на рис. 3.7. Б.

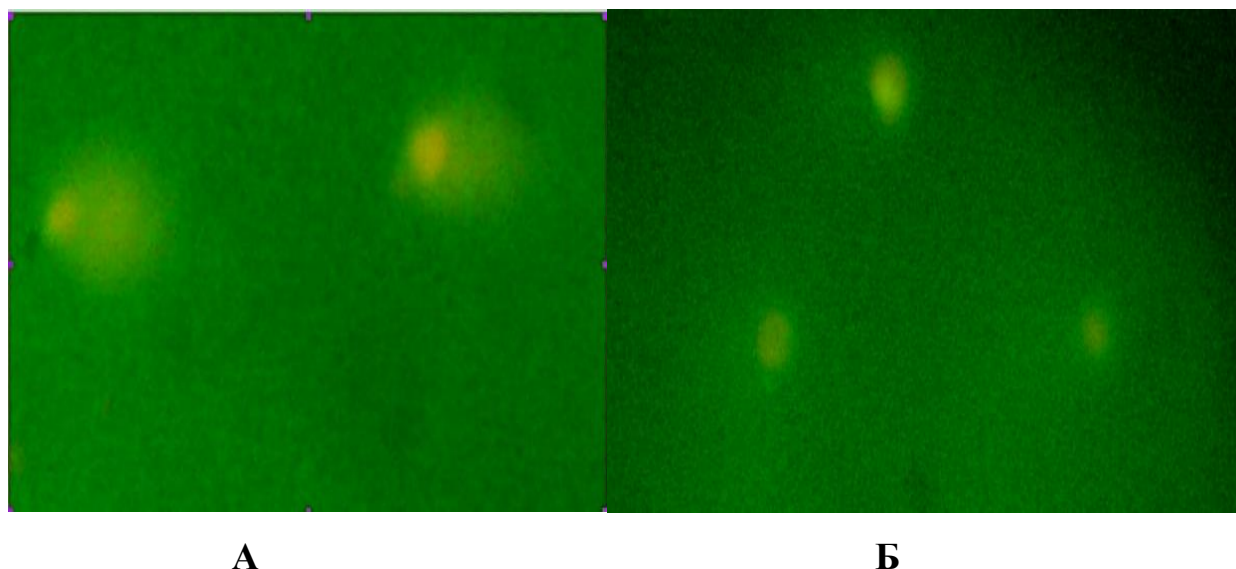


Рис. 3.7. Електрофоретичні зображення

А – ДНК, пошкоджена N-нітрозометилсечовиною (позитивний контроль – відомий генотоксикант);

Б – ДНК, не пошкоджена під впливом наночастинок Феруму.

Показник пошкоджень ДНК («індекс ДНК-комет» ($I_{\text{ДНК}}$)) під впливом дослідженої субстанції наночастинок Феруму в різних концентраціях сягав значень, близьких до $I_{\text{ДНК}}$ негативного контролю (нативні клітини).

Біобезпечність наночастинок Феруму за показником «стан мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини» визначали за характером впливу синтезованої субстанції *in vitro* на пробіотичні культури *Lactobacillus acidophilus* AH200, *Bifidobacterium bifidum* L, *Escherichia coli* M-17. Отримані дані засвідчили відсутність токсичного впливу синтезованих наночастинок Феруму за дослідженим фізіологічним маркером: статистично достовірного зменшення

кількості КУО пробіотичних культур у присутності наночастинок Феруму не спостерігалось.

Визначення особливостей впливу наночастинок Феруму на біохімічні маркери безпеки наночастинок металів (АТР-азну активність сумарної мембранної фракції тестових еукаріотичних клітин лінії СНО-К1 та лактатдегідрогеназну активність їх цитозольної фракції) не виявило токсичного впливу наночастинок Феруму в обох випадках.

Синтезовані наночастинок характеризувались як біобезпечні в тестах на мутагенність з використанням поліхроматофільних еритроцитів кісткового мозку тварин.

Таким чином, встановлено, що синтезована експериментальна субстанція наночастинок нульвалентного Феруму в умовах *in vitro* виявилася біобезпечною за визначеними маркерами.

3.6.6. Експериментальна субстанція наночастинок Феруму: дослідження параметрів LD₅₀ синтезованих наночастинок Феруму при пероральному та внутрішньовенному шляхах введення

Дослідження параметрів LD₅₀ синтезованих наночастинок Феруму при пероральному та внутрішньовенному шляхах введення субстанції засвідчили наступне. Після одноразового внутрішньошлункового введення Fe⁰NP протягом 14 діб спостереження в контрольній та дослідній групах не загинула жодна тварина (табл. 3.14).

LD₅₀ синтезованої субстанції при даному шляху введення перевищує 5000 мг/кг, що дозволяє віднести Fe⁰NP до практично нетоксичних речовин, тобто V класу токсичності за Hodge H. C. I Sterner L. H. Лише протягом перших 3 годин у мишей дослідної групи спостерігалось транзиторне прискорення моторно-евакуаторної функції кишечника, а також чорне забарвлення фекалій. В подальшому відмінностей в загальному стані, руховій активності, харчовій поведінці та наборі маси тіла тварин дослідної та контрольної груп протягом 14 діб спостереження виявлено не було.

Таблиця 3.14

Летальність самок мишей після одноразового внутрішньошлункового введення наночастинок Феруму протягом 14 діб спостереження

Групи тварин	Рівень дози, мг/кг	Загальна кількість тварин у групі	Кількість тварин, що загинули	
			абс.	%
Контрольна	0	n=5	0	0
Дослідна	5000	n=5	0	0

На відміну від внутрішньошлункового введення, летальність мишей після одноразового внутрішньовенного введення наночастинок Феруму мала дозозалежний характер (табл. 3.15).

Так, одразу після введення токсичних (летальних) доз наночастинок Феруму мишей розвивалися прояви інтоксикації, провідними симптомами яких були колапс, судоми, прояви набряку легень. На піку вказаних проявів частина тварин гинула. При цьому спостерігалась статева чутливість дослідних тварин до дослідженої субстанції.

Таблиця 3.15

Загальна летальність самців і самок мишей (комбінований розрахунок) після одноразового внутрішньовенного введення наночастинок Феруму залежно від рівня дози протягом 14 діб спостереження

Рівень дози, мг/кг	Самки і самці мишей, n=96		
	Кількість тварин, що загинула		Загальна кількість тварин
	абс.	%	
0	0	0	n=16
180	3	18,75	n=16
205	5	31,25	n=16

230	8	50	n=16
255	13	81,25	n=16
280	15	93,75	n=16

У таблиці 3.16 наведені зведені розрахунки значень середньосмертельної дози (LD_{50}) наночастинок Феруму після одноразового внутрішньовенного та внутрішньошлункового введення мишам.

Таблиця 3.16

Значення середньосмертельної дози наночастинок Феруму після одноразового внутрішньовенного та внутрішньошлункового введення мишам, мг/кг

Шлях введення	Внутрішньовенний			Внутрішньо-шлунковий
	Самки, n=64	Самці, n=56	Обидві статі, n=96	
Стать:				Самки, n=10
LD_{50}	207,5±10,6	231,4±8,1	220,3±7,1	>5000
Клас токсичності	IV	IV	IV	V

Примітка. $LD_{50} \pm$ стандартна похибка.

Отримані значення LD_{50} свідчать, що при внутрішньовенному способі введення синтезовані наночастинок належать до IV класу токсичності (малотоксичні речовини) за Hodge H. C. і Sterner L. H.

Таким чином, фізико-хімічна характеристика та оцінка критеріїв біобезпечності в тестах *in vitro* та *in vivo* свідчать, що синтезовані сферичні наночастинок нульвалентного Феруму характеризуються низьким рівнем потенційної небезпеки: виявлена відсутність генотоксичної, цитотоксичної, мутагенної дії, негативного впливу на ключові біохімічні параметри та на загальний фізіологічний стан живого організму. Це дозволяє рекомендувати синтезовану субстанцію наночастинок Феруму для подальших досліджень з метою їх застосування як потенційної біологічно активної субстанції.

3.6.7. Експериментальна субстанція наночастинок Феруму: оцінка *in vitro* антимікробної активності експериментальної субстанції наночастинок нульвалентного Феруму

Протимікробну активність Fe⁰NP щодо тест-штамів мікроорганізмів визначали методом серійних розведень в бульйоні згідно з МУК 4.2.1890-04, 2004.

Використовували наступні тест-штами мікроорганізмів: *Salmonella typhimurium* 144, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus aureus* 209P, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 (F-51), *Proteus vulgaris* HX 19 №222, *Proteus mirabilis* ГИСК 160208, SS/F-403, *Candida albicans* з колекції Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів (м. Київ). Серійні розведення стерильного розчину Fe⁰NP у бульйоні (рідкому поживному середовищі) готували таким чином, щоб після інокуляції кінцеві концентрації наночастинок становили 911,5, 455,8, 227,9 і 113,9 мкг/мл. Тестування проводили в об'ємі 1 мл кожного розведення Fe⁰NP з кінцевою концентрацією досліджуваних мікроорганізмів 5×10⁵ КОЕ/мл. Після інокуляції культивування мікроорганізмів проводили в термостаті за температури 37 °С протягом 24 годин. Для визначення наявності росту мікроорганізмів в присутності наночастинок пробірки із вказаними розведеннями Fe⁰NP порівнювали із референтною пробіркою («від'ємним» контролем), що містила вихідний інокулюм без додавання Fe⁰NP і зберігалася у холодильнику при 4 °С.

Результати оцінки протимікробної активності Fe⁰NP відносно тест-штамів мікроорганізмів наведені у таблиці 3.17.

Встановлено, що у тестах із *S. sonnei* під впливом максимальної дослідженої концентрації наночастинок (911,5 мкг/мл) спостерігалось 50% пригнічення росту тест-штаму. Повного пригнічення росту *S. sonnei* у випробуваному концентраційному діапазоні Fe⁰NP не спостерігалось.

Таблиця 3.17

Оцінка протимікробної активності Fe⁰NP відносно тест-штамів мікроорганізмів (метод серійних розведень у бульйоні)

Тест-штам	Концентрація наночастинок Феруму, мкг/мл за металом (об'єм проби = 1 мл)			
	911,5	455,8	227,9	113,9
<i>Salmonella typhimurium</i> 144	100% інгібування	100% інгібування	100% інгібування	50% Інгібування
<i>Shigella sonnei</i>	50% інгібування	50% інгібування	50% інгібування	30% інгібування
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	100% інгібування	50% інгібування	50% інгібування	50% інгібування
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853 (F-51)	100% інгібування	100% інгібування	50% інгібування	Не інгібують
<i>Proteus vulgaris</i> HX 19 №222	100% інгібування	100% інгібування	Не інгібують	Не інгібують
<i>Proteus mirabilis</i> ГИСК 160208, SS/F-403	100% інгібування	Не інгібують	Не інгібують	Не інгібують
<i>Candida albicans</i>	Не інгібують	Не інгібують	Не інгібують	Не інгібують

Для штаму *S. typhimurium* зареєстроване 100% пригнічення росту вже під впливом наночастинок Fe⁰NP у концентрації 227,9 мкг/мл.

Для патогенного тест-штаму *S. aureus* спостерігалось 100% пригнічення росту під впливом Fe⁰NP в концентрації 911,5 мкг/мл.

Досліджені наночастинок Fe⁰NP в концентрації 227,9 мкг/мл інгібували ріст штаму *P. aeruginosa* на 50%, а при 455,8 мкг/мл – викликали повне 100% пригнічення росту.

Встановлено повне пригнічення росту *P. vulgaris* під впливом наночастинок заліза у концентрації 455,8 мкг/мл і *P. mirabilis* – 911,5 мкг/мл.

Досліджені наночастинок у всьому вивченому концентраційному діапазоні не інгібували ріст *Candida albicans*.

Таким чином, експериментальна субстанція Fe⁰NP у дослідженому концентраційному діапазоні виявляла помірну антимікробну активність у тестах *in vitro* відносно як грамнегативних (*S. typhimurium*, *S. sonnei*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*), так і грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus*).

Однак гриби *Candida albicans* виявилися нечутливими до наночастинок Феруму у вивчених концентраціях.

3.6.8. Експериментальна субстанція наночастинок Феруму: оцінка протианемічної активності експериментальної субстанції наночастинок нульвалентного Феруму

Наступним етапом роботи було дослідження особливостей змін маркерних показників крові та параметрів скоротливості міометрію мишей лінії BALB/c з експериментальною залізодефіцитною анемією в умовах перорального введення субстанції наночастинок нульвалентного Феруму.

Досліди проводили з використанням самок мишей лінії BALB/c. Експериментальну залізодефіцитну анемію (ЗА) у дослідних тварин з початковою масою 15–16 г моделювали шляхом їх утримування на залізодефіцитній дієті протягом 2 місяців. Корм та дистильовану воду тварини отримували *adlibitum*. Контрольних умовно-здорових тварин утримували на дієті з нормальним вмістом Феруму. Середня маса тварин та її стандартна помилка на початку курсу введення Fe⁰NP становила 23,2±0,4 г.

Дослідних тварин розподіляли на три групи: 1 – контрольні умовно-здорові тварини (n=5); 2 – тварини з експериментальною ЗА без введення Fe⁰NP (контроль анемії, n=5); 3 – тварини з експериментальною ЗА, яким протягом 10 діб *per os* вводили розчин субстанції Fe⁰NP в умовно-терапевтичній дозі (16,8 мг/кг/добу) (n=12).

Тваринам з контрольних груп (групи 1 і 2) протягом 10 діб вводили *per os* еквівалентні об'єми розчинника субстанції – воду для ін'єкцій.

Розрахунок умовно-терапевтичної дози Fe⁰NP для дослідних тварин здійснювали шляхом перерахунку рекомендованої середньої добової

терапевтичної дози Феруму для людини (2,85 мг/кг) з урахуванням коефіцієнта видової стійкості (5,89).

Добова умовно-терапевтична доза субстанції Fe⁰NP для мишей становила 16,8 мг/кг.

Експериментальну субстанцію Fe⁰NP дослідним тваринам вводили перорально за допомогою зонда щоденно протягом 10 діб.

Як маркерні показники впливу субстанції Fe⁰NP за умов її перорального введення у крові дослідних тварин визначали кількість гемоглобіну, величину гематокриту і кількість еритроцитів.

Кількість гемоглобіну (г/л) у крові дослідних тварин визначали геміхромним методом з використанням набору стандартного діагностикуму для клініко-діагностичних та біохімічних лабораторій виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна) згідно з протоколами виробника. Вимірювання оптичної щільності проб здійснювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-3 (Росія).

Підрахунок еритроцитів та визначення гематокриту в крові дослідних тварин проводили за стандартними методиками.

Дослідження скоротливості міометрію проводили із застосуванням методу фазно-графічного аналізу (*Дослідження проводили спільно із співробітниками Відділу імунофізіології Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України*).

Для реєстрації сили ізометричних скорочень ізольовані смужки шийки (ШМ) і тіла матки (ТМ) переносили в камеру, фіксували і з'єднували із консолею механоелектричного перетворювача сили на електричний сигнал. Камеру перфузували розчином Кребса. Силу ізометричних скорочень реєстрували за допомогою швидкодіючого самописця Н3021-3. Рівномірність перфузії препарату омиваючими розчинами забезпечувалась перистальтичним насосом НП-1М. Під час експерименту здійснювали термостатування розчинів і експериментальної плексигласової камери в цілому. Препарати, не здатні скорочуватись спонтанно

протягом 20–25 хв впрацювання виключали із експерименту (< 5 %). Базову активність реєстрували протягом 20 хв.

Для кількісної характеристики спонтанних фазних скорочень використовували наступні параметри скоротливої активності: амплітуда скорочення (А, мН), частота скорочення (ЧС, кількість скорочень за секунду), тривалість активного стану (Т, с), швидкість скорочення (CVmax, мН/с) і швидкість розслаблення (RVmax, мН/с). Індекс скоротливості (ІС, мН) – добуток амплітуди скорочення на відношення швидкості скорочення до швидкості розслаблення розраховували за формулою: $IC = F_{max} * CV_{max} / RV_{max}$.

Перевірку отриманих даних на нормальність розподілу проводили за тестом Колмогорова-Смирнова. За нормального розподілу статистичну обробку результатів при порівнянні двох груп даних проводили з використанням критерію t-Стюдента за допомогою програми Graph Pad Prism version 5.00 for Windows (Graph Pad Software, San Diego California USA). Зміни показників вважали статистично вірогідними з рівнем значимості понад 95 % ($\leq 0,05$).

Результати оцінки зміни величин маркерних показників крові (кількості гемоглобіну, кількості еритроцитів та величини гематокриту) у самок мишей з експериментальною ЗА (група 2) та після 10-кратного перорального введення субстанції НЧЗ (група 3), порівняно із показниками контрольних умовно-здорових тварин, які утримувались на дієті з нормальним вмістом Феруму (група 1), наведені в табл. 3.18.

Таблиця 3.18

**Вплив перорального введення субстанції наночастинок
нульвалентного Феруму на кількість еритроцитів, концентрацію
гемоглобіну і величину гематокриту у самок мишей
з експериментальною залізодефіцитною анемією**

Групи тварин	Кількість еритроцитів, $\times 10^6$ /мл	Кількість гемоглобіну, г/л	Величина гематокриту, %
Група 1	9,9 \pm 0,06	151,2 \pm 1,9	42,84 \pm 0,49

Група 2	8,6±0,45*	138,7±4,3*	39,53±0,97*
Група 3	10,14±0,09 [#]	157,0±3,2 [#]	44,73±0,69 [#]

Примітка: Групи тварин: 1 – контрольні умовно-здорові тварини (n=5); 2 – тварини з експериментальною залізодефіцитною анемією (n=5); 3 – тварини із ЗА, яким 10-кратно вводили *per os* розчин субстанції Fe^0NP в умовно-терапевтичній дозі (16,8 мг/кг) (n=12).* – $p<0,05$ – вірогідність відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у контрольних тварин (група 1); [#]- $p<0,05$ – вірогідність відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у тварин з ЗА (група 2).

Отримані дані засвідчили, що у тварин, які протягом двох місяців утримувались на залізодефіцитній дієті, спостерігався розвиток залізодефіцитного стану із початковими проявами анемії. Цей стан супроводжувався зниженням кількості гемоглобіну в крові в середньому на 10 %, вмісту еритроцитів на 13 % та гематокриту на 8 %, порівняно із значенням цього показника для умовно-здорових тварин (таблиця 3.18).

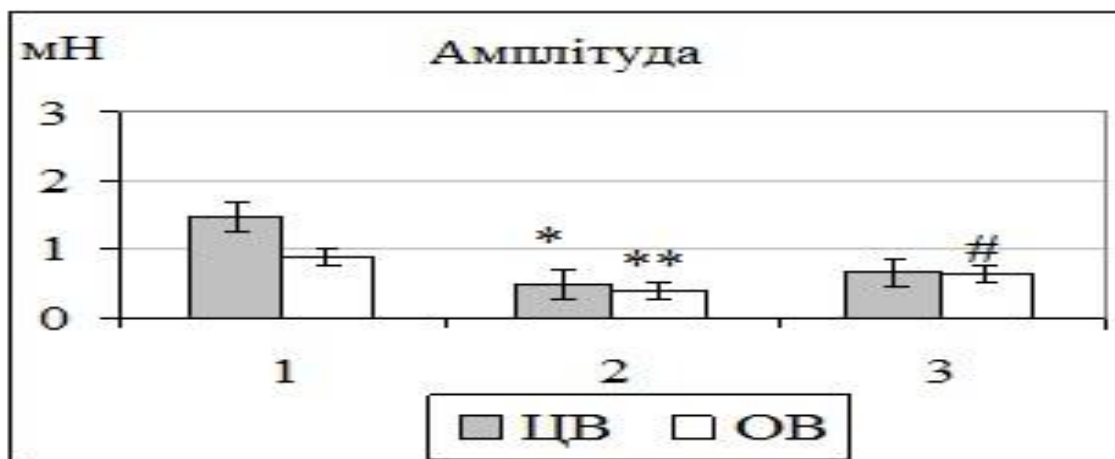
На цьому фоні 10-кратне пероральне введення експериментальної субстанції Fe^0NP тваринам із експериментальною ЗА призводить до нормалізації усіх досліджуваних маркерних показників до рівня відповідних значень у контрольних умовно-здорових тварин. Це дає підстави стверджувати, що введена субстанція Fe^0NP володіє протианемічними властивостями.

Аналіз функціонального стану органів репродуктивної системи дослідних тварин з модельною залізодефіцитною анемією виявив виражені патологічні зміни за усіма дослідженими параметрами скоротливості міометрію, окрім показника величини ЧС як в цервікальному, так і тіла матки.

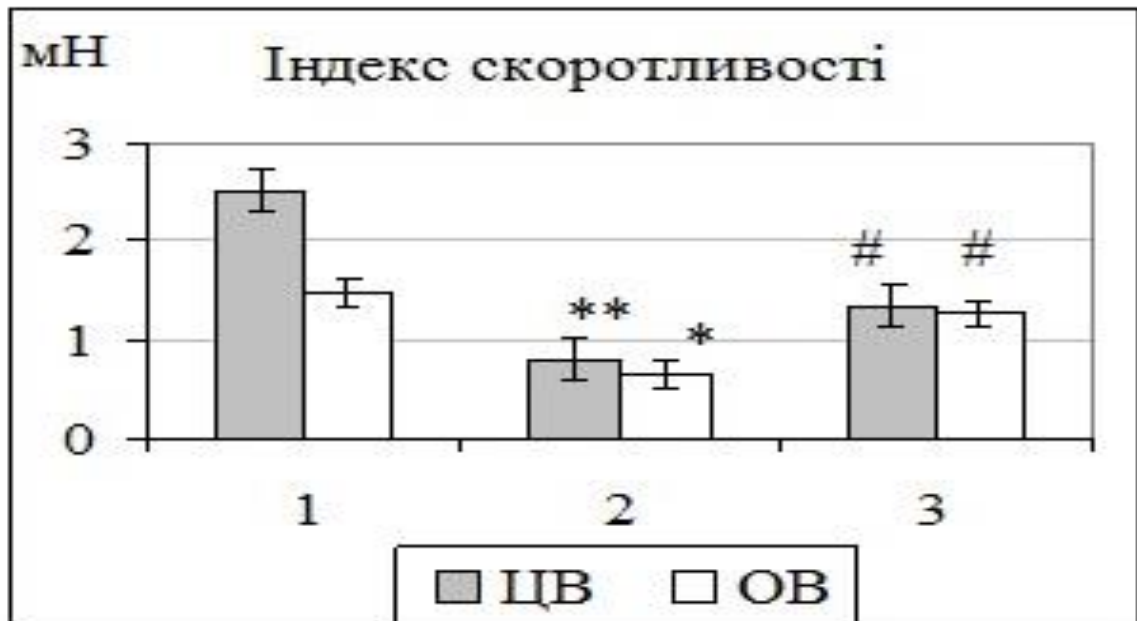
Так, за умов експериментальної ЗА у шийці матки спостерігалось зменшення таких величин: амплітуди до $0,48\pm 0,07$ мН ($p\leq 0,01$) при $1,50\pm 0,28$ мН в контролі; ІС до $0,81\pm 0,08$ мН ($p\leq 0,01$) при $2,48\pm 0,28$ мН в контролі; CV_{max} до $0,11\pm 0,02$ мН/с ($p\leq 0,01$) при $0,38\pm 0,09$ мН/с в контролі; RV_{max} до $0,07\pm 0,02$ мН/с ($p\leq 0,01$) при $0,24\pm 0,02$ мН/с в контролі; Т до $4,75\pm 0,52$ с ($p\leq 0,05$) при $7,63\pm 1,71$ с в контролі; величина ЧС не змінювалась.

У смужках тіла матки було виявлено зменшення таких величин: амплітуди до $0,41 \pm 0,10$ мН ($p \leq 0,05$) при $0,91 \pm 0,21$ мН в контролі; ІС до $0,65 \pm 0,09$ мН ($p \leq 0,05$) при $1,46 \pm 0,38$ мН в контролі; CV_{\max} до $0,11 \pm 0,03$ мН/с ($p \leq 0,01$) при $0,35 \pm 0,14$ мН/с в контролі; RV_{\max} до $0,07 \pm 0,02$ мН/с ($p \leq 0,01$) при $0,38 \pm 0,13$ мН/с в контролі; Т до $4,25 \pm 0,43$ с ($p \leq 0,01$) при $11,68 \pm 1,25$ с в контролі; величина ЧС не змінювалась (рис. 3.8).

Після 10-кратного перорального введення субстанції Fe^0NP дослідним тваринам, окрім нормалізації маркерних показників крові, спостерігалось зростання у шийці матки ІС до $1,27 \pm 0,32$ мН ($p \leq 0,05$) при $0,81 \pm 0,08$ мН у тварин з залізодефіцитною анемією (рис. 3.8). Параметри амплітуди, CV_{\max} , RV_{\max} , Т, ЧС статистично не змінювались порівняно з другою групою тварин.



а



б

Рис. 3.8. Зміни параметрів скоротливої активності шийки і тіла (ТМ) відділів матки самок мишей з експериментальною залізодефіцитною анемією після перорального введення субстанції наночастинок нульвалентного Феруму: а – величина амплітуди; б – індекс скоротливості

Примітки: Групи тварин: 1 – контрольні умовно-здорові тварини (n=5); 2 – тварини з експериментальною залізодефіцитною анемією (n=5); 3 – тварини із ЗА, яким 10-кратно вводили *per os* розчин субстанції Fe⁰NP в умовно-терапевтичній дозі (16,8 мг/кг) (n=12).

* - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$ – вірогідність відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у контрольних тварин (група 1); #- $p \leq 0,05$ – вірогідність відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у тварин з експериментальною залізодефіцитною анемією (група 2).

За умов 10-кратного перорального введення субстанції наночастинок нульвалентного Феруму, амплітуда скорочень тіла матки зростала до $0,65 \pm 0,11$ ($p \leq 0,05$) при $0,41 \pm 0,10$ мН, ІС до $1,26 \pm 0,39$ мН ($p \leq 0,05$) при $0,65 \pm 0,09$ мН, Т до $6,25 \pm 0,82$ мН ($p \leq 0,05$) при $4,25 \pm 0,43$ мН у тварин з залізодефіцитною анемією. Параметри CV max, RV max, ЧС статистично не змінювались порівняно з середніми даними відповідних величин у тварин групи 2 (рис. 3.8).

Таким чином, у результаті проведених досліджень було встановлено, що 10-кратне пероральне введення самкам мишей із експериментальною залізодефіцитною анемією субстанції наночастинок нульвалентного Феруму в умовно-терапевтичній дозі, розрахованій шляхом перерахунку рекомендованої середньої добової терапевтичної дози Феруму для людини (2,85 мг/кг) з урахуванням коефіцієнта видової стійкості:

– сприяло нормалізації маркерних показників крові у дослідних тварин (кількості гемоглобіну, величини гематокриту, кількості еритроцитів) до рівня контрольних умовно-здорових тварин, що є свідченням прояву протианемійної активності субстанції;

– призводило до покращення показників скоротливості міометрію, найбільш вираженого для тіла матки.

3.6.9. Створення експериментальних зразків супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та дослідження їх біосумісності та алергенності

Отримані *in vitro* та *in vivo* дані щодо параметрів безпечності та біосумісності експериментальних субстанцій наночастинок Купруму та Феруму, а також результати оцінки антимікробної активності досліджених наноматеріалів та протианемічної активності наночастинок Феруму склали наукове підґрунтя для створення експериментальних зразків супозиторіїв для вивчення їх ефективності у профілактиці та лікуванні гінекологічних захворювань корів.

На основі досліджених водних дисперсій експериментальних субстанцій сферичних наночастинок Купруму 20 нм та сферичних наночастинок Феруму 40 нм ми створили експериментальні зразки супозиторіїв. Як основу супозиторіїв використовували ПЕГ-1500 та ПЕГ-400.

Нижче наведені характеристики створених експериментальних зразків супозиторіїв:

Супозиторії на основі наночастинок Купруму – діаметр 1,5 см, довжина – 4 см, концентрація активної речовини 32 мг/супозиторій. Співвідношення ПЕГ основи – ПЕГ-1500 – 93 %, ПЕГ-400 – 7% (Додаток Д).

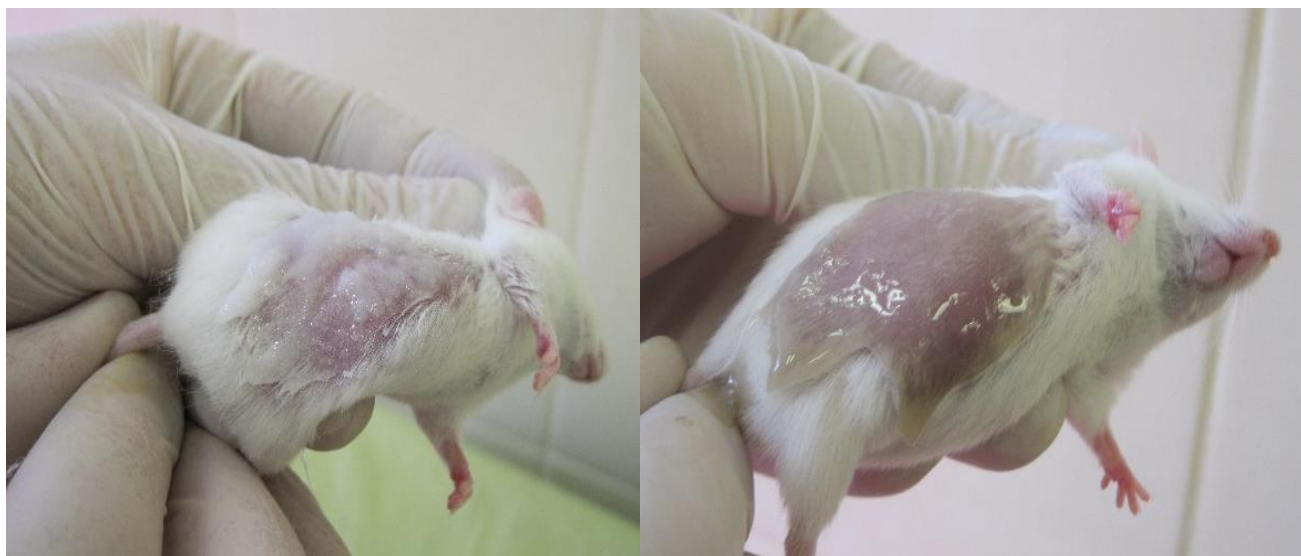
Супозиторії на основі наночастинок Феруму – діаметр 1,5 см, довжина – 5 см, концентрація активної речовини 50 мг/супозиторій. Співвідношення ПЕГ основи – ПЕГ-1500 – 95 %, ПЕГ-400 – 5 % (Додаток Д).

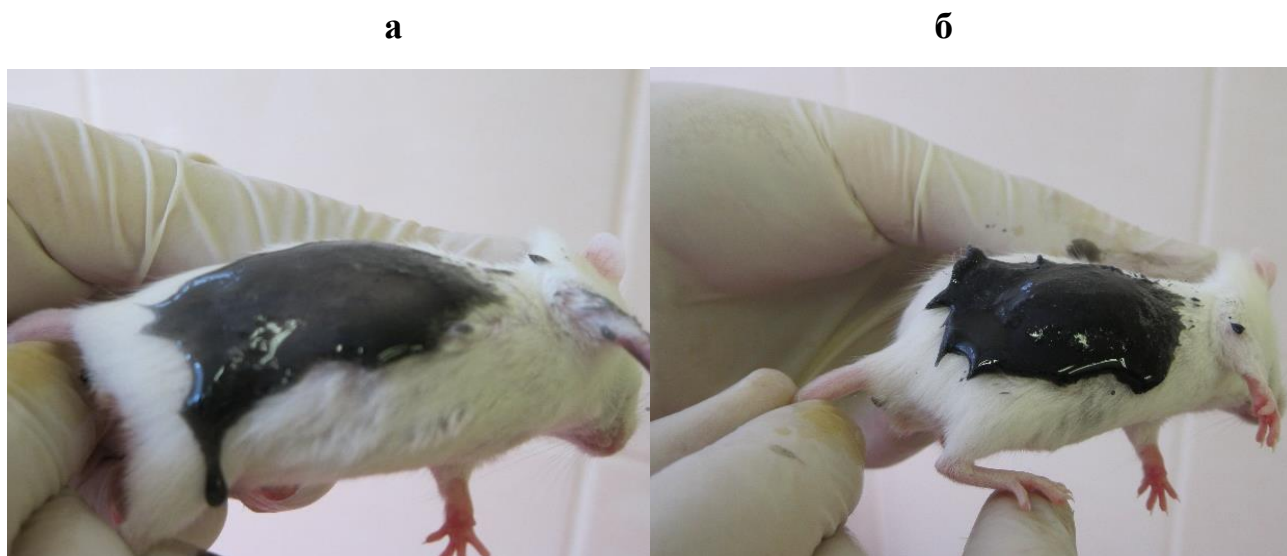
Співвідношення ПЕГ основи – ПЕГ-1500 – 95 %, ПЕГ-400 – 5 %.

На наступному етапі була досліджена біосумісність та алергенність експериментальних зразків супозиторіїв.

Дослідження проводили з використанням білих мишей лінії BALB/c обох статей масою 18–22 г віком 2–2,5 місяці. Тварини під час експерименту утримувались у стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

З метою дослідження біосумісності та алергенності експериментальних зразків супозиторіїв оголювали 50% шкіряного покриву дослідних тварин шляхом видалення шерсті, після чого одноразово наносили розплавлений та охолоджений супозиторій на шкіру тварин. Проводили щоденне спостереження протягом 1 тижня за станом шкіряного покриву, положенням тіла та руховою активністю, споживанням корму та води дослідних тварин (рис 3.9).





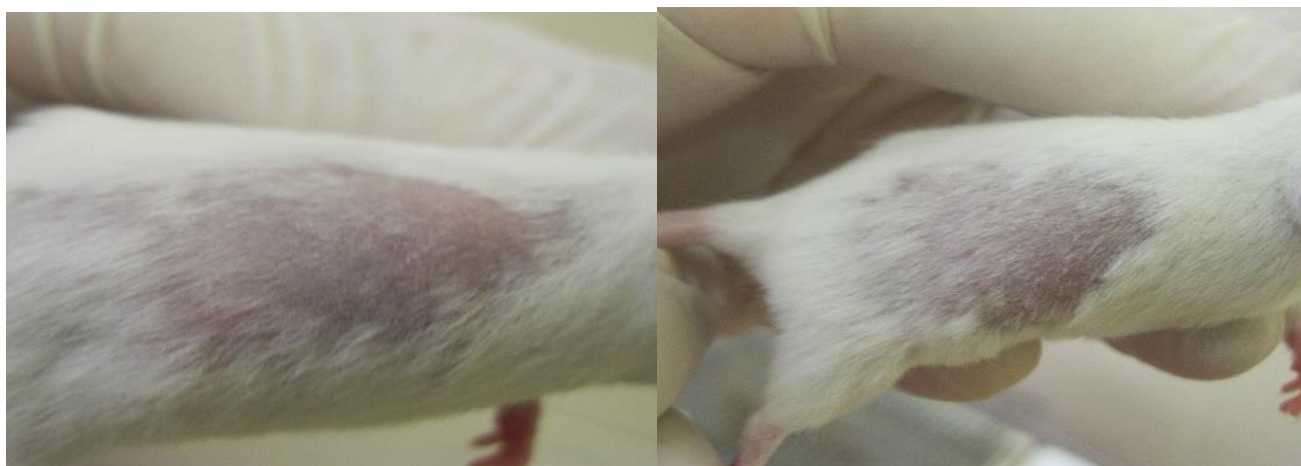
в

г

Рис. 3.9. Нанесення супозиторіїв на шкіру дослідних тварин з метою дослідження біосумісності та алергенності експериментальних зразків супозиторіїв: а – основа; б – супозиторії на основі наночастинок Купруму; в – супозиторії на основі наночастинок Феруму; г – супозиторії на основі комбінації наночастинок Купруму та Феруму.

Фотографії шкірного покриву після впливу супозиторіїв на основі наноматеріалів представлені на рисунку 3.10.

За результатами щоденних спостережень ми не виявили змін стану шкірного покриву, поведінки, рухової активності, положення тіла, споживання корму та води дослідних тварин. Це є свідченням безпечності та відсутності прояву алергенної дії досліджених експериментальних зразків супозиторіїв.



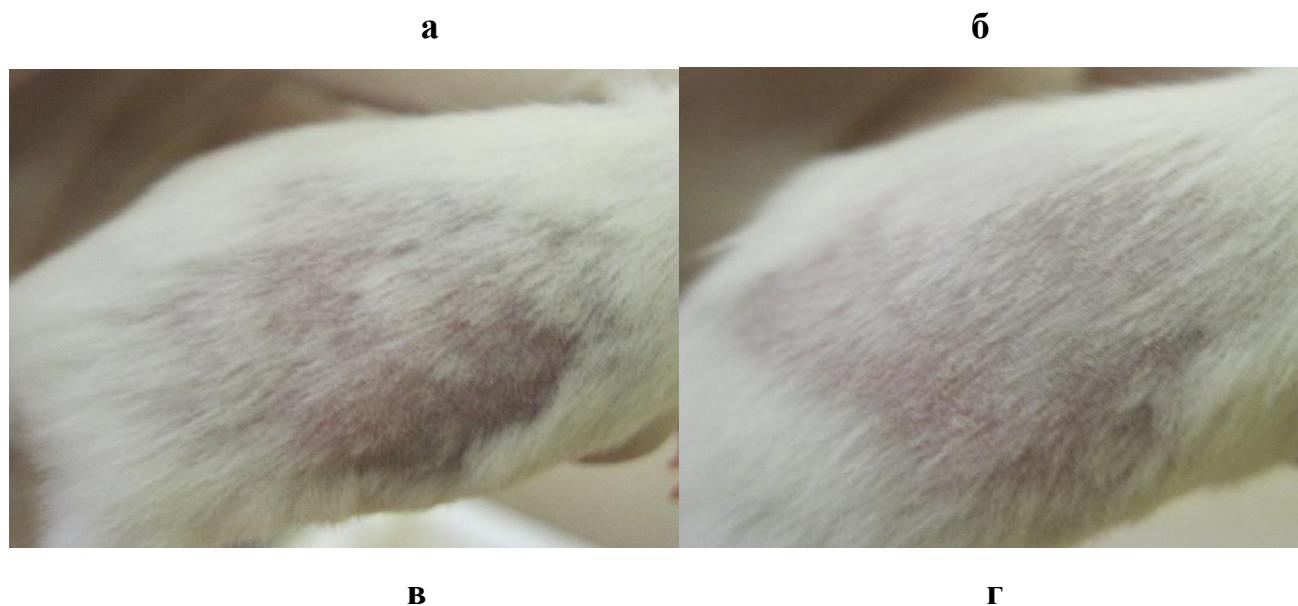


Рис. 3.10. Стан шкірного покриву після впливу супозиторіїв на основі наноматеріалів: а – основа; б – супозиторії на основі наночастинок Купруму; в – супозиторії на основі наночастинок Феруму; г – супозиторії на основі комбінації наночастинок Купруму та Феруму.

Провівши доклінічні випробування створених супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму та не отримавши негативних результатів щодо їх дії на організм лабораторних тварин, ми можемо перейти до їх клінічного дослідження.

3.7. Клінічні дослідження супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму

Важливою умовою фізіологічного перебігу післяродового періоду є правильна підготовка тварини до родів і контроль за їх перебігом та за перебігом післяродового періоду. Відлік післяродового періоду починається з моменту відходження посліду. В цей час важливо приділяти достатньо уваги зовнішнім ознакам перебігу післяродового періоду, адже саме за їх зміною можна зробити висновки про інволюцію статевої системи. Чіткі дані про зміни в організмі корів після отелення можна отримати, дослідивши показники крові. На цьому етапі роботи ми дослідили вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та

Феруму, введених внутрішньоматково, на організм корів.

3.7.1. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму на вміст загального білка і його фракцій в організмі корів

З даних, наведених у таблиці 3.19., видно, що після застосування коровам внутрішньоматково супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму відбулося підвищення в їх крові вмісту альбумінів на 13,0 % ($p \leq 0,05$) та зниження вмісту бета-глобулінів на 47,1 % ($p \leq 0,001$).

В цей час у крові корів контрольної групи суттєвих змін у вмісті загального білка та його фракцій не встановлено. Отримані дані свідчать про те, що після застосування супозиторіїв із наночастинами Купруму в організмі корів нормалізувався процес регуляції водного обміну між кров'ю і тканинним простором та активізувався процес зв'язування і транспортування вуглеводів, ліпідів і гормонів на фоні зниження інтоксикації організму.

Таблиця 3.19

Вміст загального білка і його фракцій у крові корів до і після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму,

$n = 10, M \pm m$

Показники		Групи корів	
		супозиторії із наночастинками Купруму	контрольна
Загальний білок, г/л		<u>78,12± 2,72</u>	<u>70,15±2,62</u>
		81,66±2,73	74,99±2,81
Альбуміни,%		<u>38,22±1,10</u>	<u>43,23±1,23</u>
		43,16±1,19*	44,05±1,85
Глобуліни, %	альфа-	<u>9,14±0,82</u>	<u>12,61±1,16</u>
		10,10±1,07	12,36±1,53
	бета-	<u>15,02±1,13</u>	<u>15,70±1,06</u>
		10,21±1,14***	15,64±1,46

	гамма-	<u>38,30±1,37</u> 39,29±1,56	<u>28,46±1,12</u> 27,95±1,57
--	--------	---------------------------------	---------------------------------

Примітка: чисельник – до введення, знаменник – після введення; * $p \leq 0,05$;
*** $p \leq 0,001$ порівняно до введення.

3.7.2. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму на вміст імуноглобулінів в організмі корів

З даних, наведених у таблиці 3.20, видно, що після застосування супозиторіїв з наночастинками Купруму в організмі корів різко підвищується, в 5,4 ($p \leq 0,001$) раз, вміст імуноглобулінів класу А та в 2,1 ($p \leq 0,001$) раз, імуноглобулінів класу G на фоні зниження вмісту імуноглобулінів класу М в 2 ($p \leq 0,01$) раз.

Таблиця 3.20

Вміст імуноглобулінів у крові корів до і після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму, $n = 10$, $M \pm m$

Показники		Групи корів	
		супозиторії із наночастинками Купруму	контрольна
Імуноглобуліни, г/л	А	<u>0,1±0,01</u>	<u>0,07±0,01</u>
		0,54±0,02***	0,08±0,01
	М	<u>1,86±0,02</u>	<u>1,06±0,04</u>
		0,9±0,01**	1,07±0,05
	G	<u>3,94±0,04</u>	<u>4,83±0,08</u>
		8,34±0,08***	5,01±0,09

Примітка: чисельник – до введення, знаменник – після введення; ** $p \leq 0,01$;
*** $p \leq 0,001$; порівняно до введення

Отже, отримані дані дають підставу стверджувати, що після застосування супозиторіїв з наночастинками Купруму в організмі корів формується третя фаза гуморальної імунної відповіді, що позитивно впливає на перебіг післяродового періоду та свідчить про відсутність запального процесу в статевій системі. Таким чином створюється підґрунтя для нормальної інволюції матки після родів.

3.7.3. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму на процеси пероксидного окиснення ліпідів і активність антиоксидантної системи організму корів

Інтенсифікацію пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) вважають складовою оксидантного стресу, що відіграє значну роль у патогенезі багатьох захворювань. З процесами ПОЛ безпосередньо пов'язані неспецифічні адаптаційні реакції організму, швидкість клітинного поділу, робота ферментних систем, регулювання проникності мембран тощо. У відповідь на розвиток запального процесу антиоксидантна система організму (АОЗ) знижує рівень вільних радикалів, а за фізіологічних умов існує рівновага між АОЗ та ПОЛ.

Значна інформативність про роль системи ПОЛ та АОЗ в межах напруження і зриву адаптаційних реакцій вказує на можливість використання цих показників у як діагностичних аспектів щодо дії препаратів на тварину, що власне і спонукало нас до проведення таких досліджень.

З даних, наведених у таблиці 3.21, видно, що після застосування коровам супозиторіїв з наночастинками Купруму в їх крові знижувався вміст дієнових кон'югатів на 50,0 % ($p \leq 0,05$), а ТБК-активних продуктів – на 22,0 % ($p \leq 0,001$) на фоні невірогідного підвищення активності каталази. Слід зазначити, що у корів контрольної групи спостерігалась тенденція до невірогідного зниження продуктів ПОЛ і підвищення активності каталази.

Відомо, що вільні радикали – це сполуки, яким не дістається одного електрона у однієї з молекул в клітинах організму, якщо відбувається порушення внутрішньоклітинного балансу, відбувається ланцюгова реакція, і в ослаблену клітину проникають нові радикали, що, власне і відбувається в матці після відходження посліду. Антиоксидантними властивостями володіють речовини, що здатні виступати донорами електронів.

Таблиця 3.21

Вміст дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів і активність каталази у крові корів до і після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму, n = 10, M ± m

Показники	Групи корів	
	супозиторії із наночастинками Купруму	контрольна
Дієнові кон'югати мкмоль/л	<u>11,51±1,21</u> 7,64±1,23*	<u>13,17±1,14</u> 12,65±1,76
ТБК-активні продукти мкмоль/л	<u>8,64±0,08</u> 7,03±0,02**	<u>8,05±0,50</u> 7,79±0,65
Активність каталази мкат/л.	<u>1,52±0,11</u> 1,62±0,05	<u>1,06±0,46</u> 1,64±0,39

Примітка: чисельник – до введення, знаменник – після введення;
* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$; порівняно до введення

Отже, отримані дані дають підставу стверджувати, що наночастинки Купруму є донорами електронів для пошкоджених у процесі ПОЛ клітин матки і таким чином запобігають розвитку патології на рівні органа (матки).

3.7.4. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму на перебіг післяотельного періоду корів

Сервіс-період є показником фізіологічної інволюції матки та відновлення відтворної функції корів після отелення. З даних, наведених у таблиці 3.22, видно, що, після застосування коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму, тривалість сервіс-періоду скоротилась в 1,9 раза ($p \leq 0,05$) та знизився індекс осіменіння на 0,3 одиниці порівняно з корами контрольної групи.

Отже, застосування після родів коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму позитивно впливає на інволюцію їх статевої системи та запобігає розвитку післяродового ендометриту.

Таблиця 3.22

Показники відтворної функції корів після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму; n = 10, M ± m

Групи корів	Сервіс-період (діб)	Індекс осіменіння	Захворювання корів на мастит
Супозиторії із наночастинками Купруму	62,5±2,1*	1,5	“_”
Контрольна	102,3±5,6	1,8	“_”

Примітка: * $p \leq 0,05$; порівняно з контролем

3.7.5. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму на вміст загального білка і його фракцій в організмі корів

Фізіологічне значення Феруму в організмі тварин полягає в тому, що він входить до складу гамма-глобуліну та деяких дихальних ферментів. Дуже схожий з гемоглобіном особливий білок м'язів – міоглобін, що має трохи меншу здатність зв'язуватись з киснем, ніж гемоглобін. На їх частку припадає 70-75 % Феруму, що утворюється в організмі тварини. У плазмі крові до 25 % J-глобуліну загального білка плазми. Цей білок містить Ферум і його часто називають трансферином або сидерофіліном. Ферум належить до елементів з мінливою валентністю, і тому його сполуки здатні брати участь в окисно-відновних реакціях.

Таблиця 3.23

Вміст загального білка і його фракцій у крові корів до і після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму, n = 10, M ± m

Показники	Групи корів	
	супозиторії із наночастинками Феруму	контрольна

продовження таблиці 3.23

Загальний білок, г/л		<u>71,68± 2,39</u>	<u>70,15±2,62</u>
		73,59±1,90	74,99±2,81
Альбуміни, %		<u>50,40±2,39</u>	<u>43,23±1,23</u>
		46,63±2,88	44,05±1,85
Глобуліни, %	альфа-	<u>9,53±1,34</u>	<u>12,61±1,16</u>
		9,5±0,80	12,36±1,53
	бета-	<u>15,88±1,43</u>	<u>15,70±1,06</u>
		10,97±1,09**	15,64±1,46
	гамма-	<u>24,49±1,24</u>	<u>28,46±1,12</u>
		33,10±1,31***	27,95±1,57

Примітка: чисельник – до введення, знаменник – після введення; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ порівняно до введення.

З даних, наведених у таблиці 3.23, видно, що після застосування коровам внутрішньоматково супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму відбулося зниження в їх крові вмісту бета-глобулінів на 35,6 % ($p \leq 0,01$) та підвищення гамма-глобулінів на 35,0 %, ($p \leq 0,001$). В цей же час у корів контрольної групи суттєвих змін у вмісті загального білка та його фракцій не встановлено.

Отримані дані свідчать про позитивний вплив супозиторіїв із наночастинками Феруму на організм корів, який проявляється в активізації гуморальної ланки імунної системи їх організму після отелення.

3.7.6. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму на вміст імуноглобулінів в організмі корів

З даних таблиці 3.24 видно, що після застосування супозиторіїв з

наночастинками Феруму в організмі корів підвищується в 3,9 раза ($p \leq 0,01$) вміст імуноглобулінів класу А, в 2,8 раза ($p \leq 0,001$) вміст імуноглобулінів класу М. Водночас вміст імуноглобулінів класу G знижується в 4 рази ($p \leq 0,001$).

Таблиця 3.24

Вміст імуноглобулінів у крові корів до і після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму, $n = 10$, $M \pm m$

Показники		Групи корів	
		супозиторії із наночастинками Феруму	контрольна
Імуноглобуліни, г/л	А	<u>0,21±0,01</u>	<u>0,07±0,01</u>
		0,82±0,02**	0,08±0,01
	М	<u>1,08±0,11</u>	<u>1,06±0,04</u>
		3,08±0,10***	1,07±0,05
	G	<u>16,52±1,16</u>	<u>4,83±0,08</u>
		4,04±0,01***	5,01±0,09

Примітка: чисельник до введення, знаменник після введення: ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Отримані нами дані дають підставу стверджувати, що після внутрішньоматкового введення супозиторіїв з наночастинками Феруму в організмі корів активно відбувається секреція імуноглобулінів класу А. Підвищення вмісту імуноглобулінів класу М свідчить про активацію комплементарної системи організму корів після введення супозиторіїв, а зниження вмісту імуноглобулінів класу G – про активацію процесу поглинання та перетравлення антигенів фагоцитами. Водночас у корів контрольної групи вміст імуноглобулінів після закінчення дослідження суттєво не відрізнявся порівняно із показниками до дослідження.

3.7.7. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму на процеси пероксидного окиснення ліпідів і активність антиоксидантної

системи організму корів

З даних, наведених у таблиці 3.25, видно, що після застосування коровам супозиторіїв з наночастинками Феруму в їх крові знижувався вміст дієнових кон'югатів на 18,0 % ($p \leq 0,05$), а ТБК-активних продуктів – на 34,0 % ($p \leq 0,01$).

Таблиця 3.25

Вміст дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів і активність каталази у крові корів до і після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму, $n = 10$, $M \pm m$

Показники	Групи корів	
	супозиторії із наночастинками Феруму	контрольна
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	<u>8,36±0,09</u>	<u>13,17±1,14</u>
	7,08±0,02*	12,65±1,76
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	<u>7,42±0,69</u>	<u>8,05±0,50</u>
	3,17±0,25**	7,79±0,65
Активність каталази, мкат/л.	<u>2,02±0,05</u>	<u>1,06±0,46</u>
	4,15±0,0**	1,64±0,39

Примітка: чисельник – до введення, знаменник – після введення; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; порівняно до введення.

Водночас активні каталази збільшуються в 2 рази ($p \leq 0,001$). Слід відмітити, що у корів контрольної групи спостерігалась тенденція до невірогідного зниження продуктів в ПОЛ і підвищення активності каталази.

Отже, отримані нами дані свідчать, що застосування коровам після відходження посліду супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму знижує рівень продуктів ПОЛ та сприяє активізації антиоксидантної системи організму.

3.7.8. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму на перебіг післятельного періоду корів

З даних, наведених у таблиці 3.26, видно, що після застосування коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму тривалість сервіс-періоду скоротилась на 14 діб ($p \leq 0,05$), а індекс осіменіння зменшився на 0,2 одиниці порівняно з коровами контрольної групи.

Таблиця 3.26

Відтворна функція корів після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму, $n = 10$, $M \pm m$

Групи корів	Сервіс-період (діб)	Індекс осіменіння	Захворювання корів на мастит
Супозиторії із наночастинками Феруму	88,2±3,2*	1,6	“_”
Контрольна	102,3±5,6	1,8	“_”

Примітка: * $p \leq 0,05$; порівняно з контролем.

Поряд з цим відмічаємо, що випадків маститу у піддослідних корів ми не діагностували. Отже, застосування коровам після відходження посліду супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму позитивно впливає на перебіг післяродового періоду та запобігає розвитку у них післяродової патології.

3.7.9. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на вміст загального білка та його фракцій в організмі корів

Попередніми дослідженнями ми визначили вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму на організм корів після отелення. Поряд з цим, залишається відкритим питання щодо поєднання наночастинок Купруму і Феруму в одному супозиторії на визначення дії останнього на організм корови.

Частка протеїнів складає 20 % маси тіла. Саме вони виконують такі важливі функції організму, як пластичну, енергетичну, транспортну, опорну та інші, підтримують колоїдно-осмотичний тиск і постійність рН крові, беруть участь у

регуляції обміну рідини в організмі та інше. Важлива роль протеїнів в утворенні імунітету та роботі білків-ферментів.

З даних, наведених у таблиці 3.27, видно, що після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» відбулося зниження на 45,8 % ($p \leq 0,001$) вмісту бета-глобулінів та підвищення на 15,3 % ($p \leq 0,01$) вмісту гамма-глобулінів.

Отримані дані свідчать про те, що після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» в організмі корів знижується інтоксикація та активізується гуморальна ланка імунної системи. Все це свідчить про позитивний вплив супозиторіїв на стан білкового обміну корів у післяотельний період.

У корів контрольної групи суттєвих змін у вмісті загального білка та його фракцій не встановлено.

Таблиця 3.27

Вміст загального білка і його фракцій у крові корів до і після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт», $n = 10$, $M \pm m$

Показники		Групи корів	
		супозиторії із наночастинками Купруму та Феруму + «Фос-Бевіт»	контрольна
Загальний білок г/л		<u>74,9± 1,28</u>	<u>70,15±2,62</u>
		77,6±1,75	74,99±2,81
Альбуміни, %		<u>44,40±1,20</u>	<u>43,23±1,23</u>
		44,89±1,30	44,05±1,85
Глобуліни, %	альфа-	<u>9,34±0,72</u>	<u>12,61±1,16</u>
		9,82±0,38	12,36±1,53
	бета-	<u>15,45±0,98</u>	<u>15,70±1,06</u>
		10,59±1,01 ***	15,64±1,46

	гамма-	<u>31,39±1,02</u>	<u>28,46±1,12</u>
		39,29±1,56**	27,95±1,57

Примітка: чисельник – до введення, знаменник – після введення; * $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ порівняно до введення.

3.7.10. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму і препарату «Фос-Бевіт» на вміст імуноглобулінів в організмі корів

Імуноглобуліни, які виконують в організмі функцію антитіл, синтезуються плазматичними клітинами, що є кінцевим етапом диференціювання В-лімфоцита – результату антигенного стимулу і жиперного сигналу.

Тому, проводячи наші дослідження, ми намагалися з'ясувати, як впливають супозиторії із вмістом наночастинок Купруму та Феруму і препарат «Фос-Бевіт» на стан гуморальної системи організму корів.

З даних, наведених у таблиці 3.28, видно, що після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» в організмі корів підвищився в 4,25 раза ($p \leq 0,01$), вміст імуноглобулінів класу А, а вміст імуноглобулінів класу М – в 2,0 раза ($p \leq 0,001$).

Таблиця 3.28

Вміст імуноглобулінів у крові корів до і після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму та препарату «Фос-Бевіт»,

$n = 10, M \pm m$

Показники		Групи корів	
		супозиторії із наночастинками Купруму та Феруму + «Фос-Бевіт»	контрольна
Імуноглобуліни, г/л	А	<u>0,16±0,01</u> 0,68±0,02***	<u>0,07±0,01</u> 0,08±0,01
	М	<u>1,47±0,02</u>	<u>1,06±0,04</u>

		2,99±0,03***	1,07±0,05
	G	<u>6,14±0,04</u>	<u>4,83±0,08</u>
		6,19±0,08	5,01±0,09

Примітка: чисельник до введення, знаменник після введення; *** $p \leq 0,001$; порівняно до введення.

Отже, застосування у комплексі препарату «Фос-Бевіт» та супозиторіїв із вмістом наночастинок Cu і Fe (введених у порожнину матки) сприяє синтезу епітеліальними клітинами їх слизових оболонок секреторного компоненту (S) та приєднання його до молекули Ig A в момент її проходження через епітеліальні клітини. В подальшому секреторний Ig A залишається на слизовій матки, де він нейтралізує бактеріальні токсини і стимулює фагоцитоз, забезпечуючи таким чином місцеву резистентність до інфекції. Вірогідне збільшення в 4 рази вмісту імуноглобулінів класу M свідчить про активізацію фагоцитозу через залучення фагоцитувальних клітин Ig M до місця розташування антигену. Ми знаємо, що матка корови після відходження посліду є відкритою ранною, в яку можуть потрапити мікроорганізми, що є в приміщенні ферми. Опсонізуючи антигенний подразник, зокрема мікроорганізми, і посилюючи фагоцитоз Ig M, з одного боку, знижують антигенне навантаження, а з іншого, опсонізуючи збудник-антиген, підвищують продуктивність фагоцитозу. Із збільшенням синтезу IgM регульований тільки рівнем відповідного йому за специфічністю IgG. Все це свідчить про активізацію гуморальної ланки імунної системи організму корів після введення їм супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та підвищення захисних властивостей слизової матки, що, власне, і створює підґрунтя для інволюції статевої системи.

3.7.11. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на процеси пероксидного окиснення ліпідів і активність антиоксидантної системи організму корів

Вільнорадикальне окиснення (ВРО) – це універсальний фізіологічний процес. Вільні радикали відіграють важливу роль у фізіологічних процесах організму.

Вільні радикали (оксиданти) – це молекули або їхні частини, що мають неспарений електрон на молекулярній (атомній) орбіті (тобто вільну валентність). Найчастіше вони утворюються в процесі багатоступневих окисних реакцій (проміжні продукти), а також у ході реакцій зі зміною валентності елементів (НАДФ, Fe у гемоглобіні). Беручи до уваги те, що Fe входить до складу пероксидази та каталази, а Cu до супероксиддисмутази та церулоплазміну, ми не виключали позитивної дії супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та застосування препарату «Фос-Бевіт» на перебіг ПОЛ.

З даних, наведених у таблиці 3.29, видно, що після застосування коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт», в їх крові вміст дієнових кон'югатів знижувався на 35 % ($p \leq 0,01$), а ТБК-активних продуктів на 57,0 % ($p \leq 0,01$). Водночас активність каталази зростала в 2,3 раза ($p \leq 0,01$).

Таблиця 3.29

Вміст дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів і активність каталази у крові корів до і після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт», $n = 10$, $M \pm m$

Показники	Групи корів	
	супозиторії із наночастинками Купруму та Феруму + «Фос-Бевіт»	контрольна
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	<u>9,93±0,21</u>	<u>13,17±1,14</u>
	7,36±0,02*	12,65±1,76
ТБК-активні продукти мкмоль/л	<u>8,03±0,09</u>	<u>8,05±0,50</u>
	3,17±0,25**	7,79±0,65
Активність каталази, мкат/л	<u>1,22±0,07</u>	<u>1,06±0,46</u>
	2,81±0,05**	1,64±0,39

Примітка: чисельник – до введення, знаменник – після введення; ** $p \leq 0,01$ порівняно до введення.

Слід зазначити, що у корів контрольної групи спостерігалась тенденція до невірогідного зниження вмісту продуктів ПОЛ і підвищення активності каталази.

Отже, отримані дані свідчать, що застосування коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму і Купруму та препарату «Фос-Бевіт» сприяє зниженню рівня продуктів ПОЛ та активізує антиоксидантну систему їх організму.

3.7.12. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму і препарату «Фос-Бевіт» на перебіг післяродового періоду корів

Для плідного осіменіння корів надзвичайно важливим моментом є перебіг післяродового періоду. Захворювання корів після родів можуть створювати підґрунтя для розвитку гінекологічної патології, а в кінцевому результаті – до неплідності.

Після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму і препарату «Фос-Бевіт», тривалість сервіс-періоду була коротшою на 28,0 діб ($p \leq 0,05$), а індекс осіменіння на 0,3 одиниці менший проти корів контрольної групи.

Таблиця 3.30

Відтворна функція корів після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму і препарату «Фос-Бевіт», $n = 10$, $M \pm m$

Групи корів	Сервіс-період, діб	Індекс осіменіння
Після застосування супозиторій із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт»	78,0±2,8*	1,5
Контрольна	102,3±5,6	1,8

Примітка * $p \leq 0,05$; порівняно з контролем.

Підсумовуючи вищевикладене, бачимо, що супозиторії із вмістом наночастинок Купруму і Феруму, задані коровам після відходження посліду, та застосування препарату «Фос-Бевіт» позитивно впливають на білковий обмін,

знижують вміст продуктів ПОЛ та активізують гуморальну ланку імунної системи їх організму. Таким чином формується позитивне підґрунтя для інволюції статеві системи після отелення.

3.8. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на організм корів у післятотельний період

Протягом післятотельного періоду відбувається зворотній розвиток (інволюція) всіх органів і систем, які змінилися у зв'язку з тільністю та отеленням. Слід підкреслити, що виняток становлять молочні залози, функція яких активується саме у післятотельний період. Також потрібно зазначити, що темп інволюційних процесів є максимальним у перші 8 – 12 діб після отелення та є найбільш виразним у статевих органах, насамперед у матці. Саме ця обставина зумовлює доцільність використання препаратів, які стимулюють процеси обміну речовин та підвищують рівень імунореабілітації організму корів у післятотельний період.

Беручи до уваги те, що середньодобові раціони для корів у стійловий період утримання були забезпечені Кальцієм на 128,05 %, а Фосфором – 93,44 %, ми вирішили компенсувати нестачу Фосфору шляхом його введення у вигляді ін'єкцій у післятотельний період.

З цією метою використано супозиторії із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та комплексний препарат «Фос-Бевіт» – виробництва ТЗОВ НВФ «Бровафарма» на основі бутафосфану і трьох вітамінів групи В (нікотинаміду, фолієвої кислоти, ціанокобаламіну). Даний препарат застосовують великій рогатій худобі при порушенні обміну речовин як стимулюючий і тонізуючий засіб для підвищення опірності організму, покращення росту та розвитку.

Препарат «Фос-Бевіт» – прозорий розчин жовтого кольору, 1 мл препарату містить (у мг): бутафосфану – 100,0; нікотинаміду – 5,0; фолієвої кислоти – 1,5; ціанокобаламіну – 0,05. Допоміжні речовини: метилпарабен, вода апірогенна.

Бутафосфан – органічна сполука Фосфору, яка впливає на ряд асиміляційних процесів в організмі тварин, стимулює синтез протеїнів, пришвидшує ріст і розвиток тварин, нормалізує функціонування печінки, підвищує неспецифічну резистентність організму. При стресових ситуаціях бутафосфан нормалізує рівень гормону стресу – гідрокортизону, завдяки чому покращує утилізацію глюкози в крові і сприяє збереженню енергетичних ресурсів організму. Бутафосфан не накопичується в організмі і не спричиняє побічних дій, які властиві стимулюючим засобам та неорганічному Фосфору.

Нікотинамід стимулює продукування нікотинаденіндинуклеотид-фосфату (НАДФ) і нікотинаденіндинуклеотиду (НАД), що регулює перебіг більшості окисно-відновних реакцій, забезпечуючи нормалізацію багатьох видів обміну (включаючи й енергетичний). Присутній у метаболізмі жирів, протеїнів, амінокислот, пуринів, тканинному диханні, глікогенолізі. Нікотинамід сприяє організму протистояти інфекційним захворюванням, має дезінтоксикаційні властивості, швидко розподіляється в тканинах і проходить через плацентарний бар'єр. У печінці метаболізується з утворенням N-метилнікотинаміду, метилпіридонкарбоксамідів, глюкуроніду і комплексу з гліцином, виводиться через нирки з сечею.

Фолієва кислота є одним із ферментів синтезу амінокислот, присутня в обміні холіну. Потреба у цьому вітаміні зростає зі збільшенням вмісту вітаміну В₁₂. В організмі фолієва кислота відновлюється до тетрагідрофолієвої кислоти – коферменту, який присутній у багатьох процесах метаболізму. Фолієва кислота сприяє синтезу амінокислот, нуклеїнових кислот, піримідинів, пуринів. Разом із ціанокобаламіном стимулює процес кровотворення, частково еритропоез. Необхідна для нормального розвитку клітин крові, зокрема в утворенні і дозріванні мегалобластів.

Ціанокобаламін як метаболіт активує обмін вуглеводів, білків та ліпідів, сприяє синтезу лабільних груп в утворенні холіну, метіоніну, нуклеїнових кислот, креатину, накопиченню в еритроцитах сполук із сульфгідрильними групами. Як фактор росту стимулює функцію кісткового мозку, що необхідно для

нормобластичного еритропоезу. Ціанокобаламін нормалізує функціонування печінки та нервової системи, активує систему згортання крові, у високих дозах викликає підвищення тромбопластичної активності та активності протромбіну. Із фолієвою кислотою є необхідним для утворення еритроцитів у кістковому мозку. В організмі зв'язується з білками на 90%, екскретується нирками та із жовчю, проникає через плацентарний бар'єр.

3.8.1. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на вміст загального білка і його фракцій у крові корів у післяотельний період

Загальний білок сироватки – фізіологічний показник, що показує концентрацію всіх протеїнів сироватки, за винятком білків згортання крові. Визначення стану білків біологічних рідин, зокрема крові, є дуже важливим, адже це динамічна система, яка перебуває в рівновазі з білками тканин і певною мірою відображає стан обміну білків в організмі.

Альбуміни – найбільш гомогенна фракція білків, які синтезуються в печінці. Їх частка складає 55 – 60 % білків сироватки крові. Ці білки в процесі гідролізу використовуються для синтезу специфічних білків тканин, їх вважають резервом організму. Основною функцією альбумінів є підтримання колоїдно-осмотичного (онкотичного) тиску, а отже, участь у регуляції розподілу води між кров'ю і міжклітинним простором. Друга важлива функція альбумінів – транспорт речовин – зумовлена їх здатністю зв'язувати ряд ендогенних і екзогенних речовин, погано розчинних у воді: вільних жирних кислот із жирової тканини, білірубіну, стероїдних гормонів, іонів Магнію, Кальцію, антибіотиків, серцевих глікозидів, барбітуратів, ацетилсаліцилової кислоти. Зв'язуються ці ліганди різними ділянками молекули альбумінів, що зумовлює також їх детоксикуючу функцію.

Глобуліни сироватки крові представлені чотирма фракціями (α_1 , α_2 , β і γ), кожна з яких не є однорідною і містить декілька білків, що відрізняються за своїми функціями. 75–90 % альфа-глобулінів і 50 % бета-глобулінів синтезуються гепатоцитами. Глобуліни альфа- і бета- є транспортними білками, інгібіторами

протеолітичних ферментів. Фракція гамма-глобулінів містить, головним чином, антитіла – імуноглобуліни, які синтезуються В-лімфоцитами.

Дані щодо вмісту загального білка і його фракцій у крові корів у післяотельний період після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» подано в таблиці 3.31.

Як видно із даних, наведених у таблиці 3.31, вміст загального білка в сироватці крові тварин усіх груп був у межах фізіологічної норми. Після введення коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» у післяотельний період вміст загального білка у сироватці крові збільшився на 14,03 % ($p \leq 0,05$), порівняно з початком досліджу. Слід зазначити, що така динаміка вмісту загального білка в сироватці крові свідчить про більш інтенсивний обмін речовин та стимулюючий вплив введених препаратів на організм корів у післяотельний період.

Після застосування коровам дослідної групи супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт», у сироватці крові спостерігається підвищення вмісту альбумінів на 5,59 % ($p \leq 0,05$) при зниженні рівня гамма-глобулінів на 6,01 % ($p \leq 0,05$), що свідчить про регулювання співвідношення білкових фракцій в їх організмі у післяотельний період.

Таблиця 3.31

Вміст загального білка і його фракцій у крові корів у післяотельний період після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт», $M \pm m$, $n=10$

Показники	Групи корів			
	супозиторії із наночастинками Купруму та Феруму + «Фос-Бевіт»		онтрольна	
	Початок досліджу	Кінець досліджу	Початок досліджу	Кінець досліджу

Загальний білок, г/л		70,15±2,62	79,99±2,81*	70,23±2,37	71,99±2,08
Альбуміни, %		43,23±1,43	45,65±1,85*	42,12±1,96	42,81±1,02
Глобуліни, %	α-	12,61±1,16	12,36±1,53	12,90±1,96	12,85±1,28
	β-	15,70±1,06	15,24±1,46	14,60±1,05	14,45±1,12
	γ-	28,46±1,12	26,75±1,57*	30,38±1,19	29,89±1,31

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно з початком дослідю.

Отримані дані свідчать про позитивну перебудову організму корів після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» у рекомендованих дозах, спрямовану на стимуляцію обміну речовин та нормалізацію показників білкового обміну.

3.8.2. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на вміст глюкози, сечової кислоти та холестеролу у крові корів у післяотельний період

У жуйних тварин вуглеводний обмін відіграє значну роль у визначенні рівня та інтенсивності інших обмінів. Вміст глюкози в крові – одна з найважливіших керованих змінних гомеостазу живих організмів. Глюкоза – найважливіше джерело метаболічної енергії та регулятор діяльності для більшості клітин.

Холестерол є важливим структурним елементом клітинної мембрани, який бере участь в утворенні комплексів з білками внутрішньої мітохондріальної мембрани. Таким чином, він може мати певне значення в оновленні мембранних ліпідів молочної залози. За допомогою холестеролу здійснюється зв'язок між ферментами ліпогенезу і попередниками жиру.

Сечова кислота є одним з продуктів, що виробляється печінкою. Вона являє собою натрієву сіль, яка після надходження у плазму і кров окислюється, перетворюючись на з'єднання, що сприяє виведенню із організму вуглекислого газу. Основною функцією сечової кислоти є стимуляція роботи головного мозку шляхом активації та посилення дії гормонів адреналіну і норадреналіну. Також

вона є сильним антиоксидантом, який має протипухлинну дію на клітини, не дозволяючи їм перероджуватися. При надлишку солей сечової кислоти (уратів) їх дрібні кристалічні утворення осідають у тканинах суглобів, ниркових каналцях, кишкового шлунку, серцевому м'язі, тканинах ока.

Дані щодо вмісту глюкози, холестеролу та сечової кислоти у крові корів у післятотельний період після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» подано в таблиці 3.32.

З даних, наведених в таблиці 3.32, видно, що рівень глюкози і холестеролу в крові корів обох груп у період дослідження був у межах фізіологічної норми. До кінця досліджуваного періоду спостерігалася тенденція до більш інтенсивного зростання зазначених показників у сироватці крові тварин дослідної групи – глюкози на 10,0 % ($p \leq 0,05$) і холестеролу на 10,69 % ($p \leq 0,05$) порівняно з початком дослідження, що може свідчити про посилення обміну речовин, а також збільшення залозистої тканини вимені на початку лактаційного періоду.

Після застосування коровам у післятотельний період супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» вміст сечової кислоти у їх крові зменшився на 14,27 % ($p \leq 0,05$) порівняно з початком дослідного періоду.

Таблиця 3.32

Вміст глюкози, холестеролу та сечової кислоти у крові корів у післятотельний період після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт», $M \pm m$, $n=10$

Показники	Групи корів			
	супозиторії із наночастинками Купруму та Феруму + «Фос-Бевіт»		контрольна	
	початок дослідження	кінець дослідження	початок дослідження	кінець дослідження
Глюкоза, ммоль/л	2,40±0,02	2,64±0,03*	2,31±0,34	2,39±0,35
Холестерол,	4,58±0,03	5,07±0,05*	4,52±0,42	4,59±0,53

ММОЛЬ/Л				
Сечова кислота, МКМОЛЬ/Л	68,73±19,09	58,92±14,08*	68,34±13,47	66,71±12,14

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно з початком досліду.

Отримані результати досліджень свідчать, що застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» в рекомендованих дозах стимулює вуглеводний, ліпідний обмін речовин та нормалізує показники білкового обміну в організмі корів у післяотельний період.

3.8.3. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на вміст імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у крові корів у післяотельний період

Антитіла (імуноглобуліни) – особливий клас глікопротеїнів, присутніх на поверхні В-лімфоцитів у вигляді мембранозв'язаних рецепторів і в сироватці крові і тканинної рідини у вигляді розчинних молекул, і володіють здатністю дуже вибірково зв'язуватися з конкретними видами молекул, які у зв'язку з цим називають антигенами. Антитіла є найважливішим чинником специфічного гуморального імунітету і використовуються імунною системою для ідентифікації та нейтралізації чужорідних об'єктів – бактерій і вірусів. Антитіла виконують дві функції: антигензв'язуючу й ефекторну (викликають ту чи іншу імунну відповідь, наприклад, запускають класичну схему активації комплементу). Антитіла синтезуються плазматичними клітинами, якими стають деякі В-лімфоцити у відповідь на присутність антигенів. Для кожного антигену формуються відповідні йому спеціалізовані плазматичні клітини, що виробляють специфічні для цього антигену антитіла. У ссавців виділяють п'ять класів імуноглобулінів – IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, які відрізняються між собою будовою, амінокислотним складом важких ланцюгів і ефекторними функціями.

Циркулюючі імунні комплекси (ЦК) в крові – показник розвитку різних запальних процесів і активності перебігу аутоімунних захворювань в організмі.

ЦіК утворюються і циркулюють у кров'яному руслі у відповідь на введення чужорідного агента. Вони являють собою комплекси з антитіл, антигену і компонентів комплементу. Утворення ЦіК – фізіологічний механізм захисту організму, що призводить до швидкого видалення ендогенних й екзогенних антигенів (віруси, паразити, бактерії, мікроорганізми, антигени рослин, пилок, харчові продукти) через ретикуло-ендотеліальну систему. Утворені імунні комплекси в нормі захоплюються фагоцитами і руйнуються ними. Метаболізм ЦіК проходить також і в печінці, далі відбувається їх видалення з організму. При інфікуванні, алергії, хворобах імунних комплексів відбувається підвищене утворення ЦіК, і в ряді випадків – відкладання цих комплексів у кірковому шарі нирок з розвитком запалення. Внаслідок надлишкового накопичення ЦіК, подальшої активації комплементу і лізосомальних ферментів у різних тканинах відбуваються запальні процеси, що супроводжуються ураженням органів [29].

Дані щодо вмісту імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у крові корів у післяотельний період після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» подано в таблиці 3.33.

Таблиця 3.33

Вміст імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у крові корів у післяотельний період після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт», $M \pm m$, $n=10$

Показники	Групи корів			
	супозиторії із наночастинками Купруму та Феруму + «Фос-Бевіт»		контрольна	
	початок досліджу	кінець досліджу	початок досліджу	кінець досліджу
Ig A, г/л	0,56±0,23	0,95±0,35***	0,52±0,42	0,59±0,53
Ig M, г/л	3,09±0,28	2,83±0,03*	3,34±0,47	3,41±0,14
Ig G, г/л	3,94±0,66	3,42±0,38*	3,96±0,57	3,83±0,36

ЦК, у.о.	16,02±3,47	11,74±3,05**	12,39±0,05	11,31±0,34
----------	------------	--------------	------------	------------

Примітка: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$ порівняно з початком дослідження.

З даних, наведених у таблиці 3.33, видно, що після введення коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» в сироватці крові зменшується рівень ЦК на 26,72 % ($p \leq 0,01$), вміст імуноглобулінів класу А зростає на 69,64 % ($p \leq 0,001$), імуноглобулінів класу М та G зменшується відповідно на 8,41 % ($p \leq 0,05$) і 13,19 % ($p \leq 0,01$) порівняно з початком дослідження.

Слід зазначити, що, оскільки досліджувані показники є в межах фізіологічної норми, одержані дані свідчать про нормалізацію гуморальної ланки імунної системи організму корів після введення супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» у післяотельний період.

3.8.4. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на процеси пероксидного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи організму корів у післяотельний період

Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) – звичайний метаболічний процес, необхідний для здійснення процесів оновлення ліпідів мембран, синтезу метаболітів арахідонової кислоти, активації макрофагів, руйнування ксенобіотиків в організмі, знищення клітин, які переродилися, тощо. Пероксидне окиснення ліпідів молекулярним киснем характерне для ненасичених жирних кислот у складі ліпідів. Утворення переокисних угруповань призводить до ушкодження біологічних мембран різного типу (ендоплазматичної мережі, мітохондріальних, ядерних тощо) і значно прискорюється при патологічних станах, хронічному стресі, дії малих доз іонізуючого випромінювання тощо. Для оцінки інтенсивності процесів ПОЛ в біологічному матеріалі використовують визначення кількості дієнових кон'югатів (ДК), ТБК-активних продуктів та інших продуктів, що утворилися.

У нормі процеси ПОЛ у тканинах контролюються системою антиоксидантів і корелюють із рівнем метаболічних процесів. До ферментних біоантиокисників належить каталаза та специфічний білок сироватки крові, здатний зв'язувати іони Феруму – церулоплазмін.

Дані щодо вивчення впливу супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на процеси ПОЛ та активність ферментів антиоксидантного захисту організму корів у післяотельний період наведено у таблиці 3.34.

Як видно із даних таблиці 3.34, після введення коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» у їх крові знижувався вміст дієнових кон'югатів на 38,99 % ($p \leq 0,01$), ТБК-активних продуктів на 19,36 % ($p \leq 0,05$), активність каталази підвищувалась на 65,14 % ($p \leq 0,001$), а активність церулоплазміну зростала у 2,55 раза ($p \leq 0,001$) порівняно з початком дослідження. На противагу цьому, вірогідної зміни зазначених показників у сироватці крові корів контрольної групи не виявлено.

Таблиця 3.34

Вміст ТБК-активних продуктів, дієнових кон'югатів, церулоплазміну і активність каталази у крові корів у післяотельний період після застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт», $M \pm m$, $n=10$

Показники	Групи корів			
	супозиторії із наночастинками Купруму та Феруму + «Фос-Бевіт»		контрольна	
	Початок дослідження	Кінець дослідження	Початок дослідження	Кінець дослідження
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	12,13 \pm 1,09	7,40 \pm 0,19**	12,39 \pm 0,34	11,31 \pm 0,05

ТБК-активні продукти, мкмоль/л	6,56±0,79	5,29±0,56*	6,59±0,42	6,52±0,53
Активність каталази, мкат/л	1,75±0,37	2,89±1,90***	1,36±0,47	1,41±0,14
Церулоплазмін, мкмоль/л	0,27±0,11	0,69±0,11***	0,26±0,12	0,33±0,13

Примітка: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$ порівняно з початком дослідження.

Одержані результати свідчать, що застосування після отелення супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» сприяє активізації ферментів антиоксидантної системи організму та пригніченню процесів пероксидного окиснення ліпідів, що є позитивною тенденцією для інволюції статевої системи у корів.

3.8.5. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на перебіг післяотельного періоду та відновлення відтворної функції корів

Важливою ланкою всього процесу відтворення у скотарстві є отелення. Від особливостей його перебігу залежить тривалість післяотельного періоду, а також подальша відтворна функція корів. Серед цілої низки причин, що зумовлюють післяродові ускладнення, слід відмітити метаболічні порушення, які особливо загострюються в період тільності та в ранній період лактації. Саме тому у сучасних умовах важливо впроваджувати у ветеринарну практику нові схеми лікувально-профілактичних заходів із використанням біологічно активних речовин, інтенсивній інволюції статевого апарату самки, які підвищують резистентність, продуктивність та відтворну здатність корів та сприяють профілактиці неплідності.

Ми вивчали особливості перебігу післяродового періоду та відновлення відтворної функції корів за умови використання супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт». Отримані основні показники наведено у таблиці 3.35.

Введення коровам у ранній післятотельний період супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» у рекомендованій дозі сприяло скороченню тривалості сервіс-періоду на 75 діб ($p \leq 0,01$) та зменшенню індексу осіменіння на 0,4 одиниці, порівняно з відповідними показниками корів контрольної групи, у яких діагностовано два випадки патології післяродового періоду – затримання посліду, субклінічний ендометрит, а також три випадки субклінічного маститу.

Слід зазначити, що застосування коровам у післяродовий період супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» профілакує розвиток патології післятотельного періоду, сприяє швидшому відновленню відтворної функції, про що свідчить тривалість ($44,0 \pm 2,0$ діб) сервіс-періоду. Це дає змогу отримувати щорічно теля від кожної корови.

Таблиця 3.35

Показники перебігу післяродового періоду та відтворної функції корів після застосування у післятотельний період супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт», $M \pm m$, $n=10$

Групи корів	Патологія післяродового періоду	Захворювання корів на мастит	Сервіс-період, діб	Індекс осіменіння
Супозиторії із наночастинками Купруму та Феруму + «Фос-Бевіт»	«-»	«-»	$44,0 \pm 2,0^{**}$	1,7
Контрольна	2	3 «+ +»	$119, 0 \pm 8,0$	2,1

Примітка: * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, порівняно з контрольною групою.

Таким чином, застосування супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» у 1–7 добу після отелення спрямовано регулює стан метаболізму, позитивно впливає на стан білкового та вуглеводного обміну, нормалізує показники резистентності організму, профілакує розвиток

післяродових ускладнень у корів, що є підставою для його включення у технологічну схему профілактичних заходів, яка запобігає розвитку післяродових ускладнень та сприяє відновленню відтворної функції корів у післяотельний період.

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Сьогодні ветеринарна наука і практика в своєму арсеналі має багато схем і способів профілактики та лікування захворювань тварин. Поряд з цим надзвичайно важливо визначити і використовувати в роботі спеціалістів ветеринарної медицини найбільш ефективні, перспективні, економічно доцільні технології і методи, які адаптовані до сучасних технологічних процесів на фермі.

Ветеринарна медицина в умовах промислового тваринництва ставить собі за мету не тільки запобігати розвитку захворювань, а й зберегти життя тварині, сприяти максимальній продуктивності, що, власне, і забезпечує високу економічну ефективність ведення галузі.

Створення та використання дієвих засобів профілактики післяотельної патології, які запобігають структурно-функціональним змінам в органах і системах організму, сприяють зменшенню неплідності.

При визначенні економічного ефекту від впровадження користувались методикою визначення економічних збитків від неплідності корів, запропонованою Звєревою Г. В., Поповичем І. В. та Сергієчко О. І. (1970). Загальний економічний ефект від застосування наукової розробки та попередження економічних збитків від неплідності на 100 корів складає: 674392,4 грн на рік, або 18,4 грн із розрахунку на одну корову, або 4,6 грн на одну гривню затрат від проведення заходів з профілактики акушерської патології корів.

Запропонована нами «Схема профілактики акушерської патології корів» була впроваджена на молочно-товарній фермі ТОВ «Агропродсервіс-Інвест» смт Козлів Козівського району Тернопільської області. Це сприяло зменшенню економічних збитків від неплідності корів, які склалися із вартості недодержаного молока та приплоду, втрат чистого доходу від річного приросту недоодержаних телят, витрати на лікування неплідних корів та втрат чистого доходу від підвищення собівартості молока у зв'язку із неплідністю корів.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Робота в нових умовах господарювання змушує керівників і спеціалістів господарств вишукувати нові методи, технології, умови утримання, годівлі, схеми лікування та профілактики захворювань із урахуванням досягнень науки, досвіду інших регіонів і місцевих умов та можливостей. Сьогодні в цілому взято курс на підвищення відтворної функції корів і збільшення продуктивності поголів'я. Гальмом у підвищенні репродуктивної здатності корів є неплідність [9]. Профілактика чи своєчасне виявлення та усунення причин, що викликали неплідність, є головним завданням спеціалістів ветеринарної медицини.

Своєчасно виявлений діагноз є запорукою ефективності профілактичних і лікувальних заходів, а також передумовою зменшення економічних втрат для власника тварин. Мета ветеринарного контролю за відтворенням стада полягає в тому, щоб спеціальними методами добитися фізіологічно обгрунтованого зменшення днів неплідності та отримати від корови один приплід на рік.

Слід пам'ятати, що підвищення рівня відтворення тварин до максимальних біологічних можливостей організму корів дозволяє без збільшення затрат на корми підвищити на 15 % виробництво молока в господарстві [69].

Проводячи свої дослідження, на першому етапі роботи ми зробили аналіз щодо поширення акушерської патології корів у господарствах Тернопільської області. За результатами обстежень встановлено, що у 2016 році у господарствах Тернопільської області 31 % корів були яловими, а на 100 корів отримано 69 телят. З числа обстежених тварин 32 % корів і 52,2 % телиць були тільними і лише 6,6 % корів перебували у післяотельному періоді. Зменшення у стаді тільних, розтелених, осімінених і неперевіраних на тільність корів призвело до зростання числа неплідних корів (55,7 %) і телиць (36,9 %). Основними формами неплідності серед корів і телиць у господарствах області були симптоматична – 62,4 %, аліментарна – 16,8 %, штучно набута – 17,0 %, стареча – 1,8 %, експлуатаційна – 1,5 % та вроджена – 0,5 %.

У структурі акушерської патології 22,0 % припадало на субінволюцію матки, 15,0 % на післяродовий ендометрит, 9,0 % – затримання посліду.

За мінеральною поживністю середньодобові раціони для корів у стійловий період були забезпечені Кальцієм на 128,05 %, Фосфором – 93,44 %, Ферумом – 90,85 %, Кобальтом – 86,25 %, Манганом – 103,17 %, Купрумом – 77,14 %, Цинком – 59,18 %, Йодом – 85,55 %.

Беручи до уваги те, що у раціонах корів була нестача окремих макро- та мікроелементів, ми провели дослідження їх вмісту у крові корів із субінволюцією матки. В результаті досліджень встановлено, що за субінволюції матки в організмі корів був зменшений вміст Кальцію на 45,9% ($p \leq 0,001$), Магнію – 30,0 % ($p \leq 0,05$), Феруму – 43,0 % ($p \leq 0,05$), Цинку – 35,5 % ($p \leq 0,01$), Купруму – 60,0 % ($p \leq 0,01$), Мангану – 50,0 % ($p \leq 0,001$), Кобальту – 13,95 %.

Отримані дані підтверджують та розширюють дані досліджень [153]: вивчено розвиток акушерської патології корів за різного вмісту в їх організмі макро- та мікроелементів.

Зниження у крові корів мікро- та макроелементів призвело до зменшення активності окремих ферментів в організмі, затримувало синтез вітамінів групи В, призводило до порушення жирового та вуглеводного обмінів, розвитку анемії, що в кінцевому результаті слугувало підґрунтям до розвитку субінволюції матки.

Для з'ясування цього ми визначили вміст мікро- та макроелементів у лохіях корів із фізіологічним перебігом післятотельного періоду та за субінволюції матки. Так, у лохіях корів із субінволюцією матки відбувалося зниження вмісту Кальцію на 51,96 % ($p \leq 0,001$), Феруму – 33,26 % ($p \leq 0,01$), Цинку – 24,46 % ($p \leq 0,05$), Купруму – 30,47 % ($p \leq 0,01$), Мангану – 37,59 % ($p \leq 0,01$) на фоні збільшення вмісту Натрію на 20,35 % ($p \leq 0,05$) проти корів з фізіологічним перебігом післятотельного періоду.

Одержані дані дають підставу стверджувати, що зниження рівня Кальцію, Феруму, Цинку, Купруму, Мангану та фоні збільшення вмісту Натрію призводить до порушення передачі нервових імпульсів у міометрії та розвитку гіпотонії гладких м'язів, що є однією із причин розвитку субінволюції матки. Отримані

дані розширюють та доповнюють дослідження авторів [5, 10, 57], які визначили роль підвищеного чи пониженого вмісту мікро- та макроелементів в організмі й органі на розвиток патологічного процесу та смертності плодів. Отримані нами дані щодо вмісту мікро- й макроелементів у крові та лохіях корів можна використовувати як клініко-лабораторні діагностичні критерії субінволюції матки.

З отриманих даних видно, що на відтворну функцію, крім технологічних факторів, впливають і внутрішні фактори. Тому нині надзвичайно важко правильно підібрати та впроваджувати схеми з профілактики та лікування післятельної патології. Головним недоліком існуючих схем медикоментозного впливу на статеву систему корів після отелення є їх технологічна складність виконання, розтягнутість у часі і часто дороговизна.

Дослідивши вміст мікро- та макроелементів у крові і лохіях корів, ми відзначили їх етіологічну роль у розвитку субінволюції матки. Отже, потрібен препарат, який би міг запобігти розвитку патології статевої системи корів після отелення.

Провівши аналіз ринку ветеринарних препаратів вітчизняного та закордонного виробництва, які використовуються для профілактики і лікування акушерської патології, ми встановили, що 26 % засобів виробляються у формі розчину для ін'єкції або рідині, 38,8 % складають супозиторії, а 17,0 % – це таблетки. Частка порошку складає – 7,1 %, аерозолі – 4,3 %, мазі – 2,8 % та по 1,4 % – на маткові кільця і кульки. Щодо діючих речовин, то у 73,0 % препаратів у складі є антибіотик, 14,3 % – препарати із загальностимулюючими властивостями, 6,0 % – йодовмісні, 2,8 % – гормональні, 1,4 % – ферментативні. З наведеного видно, що нині на ринку ветеринарних препаратів для профілактики та лікування акушерської патології відсутні препарати, у складі яких діючою речовиною є наноматеріал. Один із нових, який рекомендується до впровадження, є «Нановіт». Після застосування препарату «Нановіт» в організмі корів зменшився вміст дієвих кон'югатів на 58,5 % ($p \leq 0,001$), а ТБК-активних продуктів – на 95,0 % ($p \leq 0,001$) на фоні зростання активності каталази на 20,0 % ($p \leq 0,01$) та

церулоплазміну на 34,5 % ($p \leq 0,001$). Отримані дані доповнюють та розширюють дослідження авторів [66, 266] про те, що вільні радикали (оксиданти) – це молекули або їхні частини, що мають неспарений електрон на молекулярній (атомній) орбіті (тобто вільну валентність). Найчастіше вони утворюються в процесі багатоступневих окисних реакцій, а також у ході реакцій зі зміною валентності елементів. Отже, наночастинки Купруму, Цинку, які є у складі «Нановіту», активізують ферментну антиоксидантну систему організму корів шляхом зв'язування неспареного електрону вільних радикалів, а в кінцевому результаті їх нейтралізації. Наші дані узгоджуються із дослідженнями [36, 75] про те, що молекули середньої маси є токсинами для організму і їх вміст можна використовувати як інтегральний показник метаболічних порушень. Після застосування вітамінних препаратів і препаратів із вмістом нанометалів вміст молекул середньої маси, відповідно, знижується на 41,0 % ($p \leq 0,05$) і на 61,0 % ($p \leq 0,001$), а антиоксидантно-проксидантний індекс зростає в 1,7 і 2,3 рази ($p \leq 0,001$).

Застосування препарату «Нановіт» позитивно впливає на перебіг післятельного періоду у корів та сприяє скороченню сервіс-періоду на 54,0 доби ($p \leq 0,05$), а індексу осіменіння на 0,2 одиниці проти корів, яким застосували препарат «Продевіт-тетра». Отримані дані дають підставу рекомендувати препарат «Нановіт» коровам у період сухостою.

Беручи до уваги те, що у лохіях корів із субінволюцією матки вірогідно зниженим був вміст Купруму та Феруму, ми вирішили зазначені частинки нанометалів використати при створенні внутрішньоматкових супозиторіїв. Після отримання наночастинок Купруму і Феруму за розміром відповідно 20 і 40 нм ми визначили, до якого класу токсичності вони належать. Так, за проведеними дослідженнями на мишах ми встановили, що отримані нами наноматеріали металів Купруму та Феруму належать до IV класу токсичності – малотоксичні.

Проводячи дослідження протимікробної активності відносно тест-штамів мікроорганізмів, виявили помірну антимікробну активність *in vitro* відносно грамнегативних (*S. typhimurium*, *S. sonnei*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*) та

відносно грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus*). Водночас наночастинки Феруму не проявляли ніякої дії.

Слід відзначити, що за умов перорального введення субстанції наночастинок нульвалентного Феруму амплітуда скорочень тіла ($p \leq 0,05$) при $0,41 \pm 0,10$ мН, і С до $1,26 \pm 0,39$ мН ($p \leq 0,05$) при $0,65 \pm 0,09$ мН, Т до $6,25 \pm 0,82$ мН ($p \leq 0,05$) при $4,25 \pm 0,43$ мН проти аналогічних даних у щурів другої групи, яким не вводили наночастинки Феруму. Таким чином наші дані узгоджуються з дослідженнями [239], які відмічали зниження кількості гемоглобіну та еритроцитів у кінці тільності, що, можливо, є однією із причин субінволюції матки після родів.

На основі досліджених водних дисперсій експериментальних субстанцій сферичних наночастинок Купруму 20 нм та Феруму 40 нм ми створили експериментальні зразки супозиторіїв. Як основу використовували ПЕГ-1500 та ПЕГ-400. Провівши дослідження біосумісності та алергенності експериментальних зразків супозиторіїв на білих мишах лінії ВА4В/с, ми не встановили змін стану шкірного покриву, поведінки, рухової активності, положення тіла, споживання корму та води у дослідних тварин.

Отримані нами на даному етапі дані повністю узгоджуються та відповідають вимогам доклінічних досліджень ветеринарних лікарських засобів [49], а створені супозиторії можна використати для проведення клінічних випробувань.

Після внутрішньоматкового введення супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» в організмі корів вміст альбуміну підвищився на 13,0 % ($p \leq 0,05$) та знизився вміст бета-глобулінів на 47,1 % ($p \leq 0,001$). Отже, наночастинки Купруму і Феруму та препарат «Фос-Бевіт» через альбумін активізують процес з'ясування і транспортування вуглеводів, ліпідів і гормонів, активізують виділення лохій, що призводить до зниження інтоксикації організму.

Ми встановили позитивний вплив наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на гуморальну ланку імунної системи організму корів. Так, відмічено підвищення вмісту імуноглобулінів класу А в 5,4 ($p \leq 0,001$) раза, імуноглобулінів класу G в 2,1 ($p \leq 0,001$) раза, на фоні зниження вмісту

імуноглобулінів класу М в 2,0 ($p \leq 0,01$) рази, що свідчить про формування в організмі корів третьої фази гуморальної імунної відповіді організму на розвиток запалення.

Зниження вмісту дієнових кон'югатів на 50,0 % ($p \leq 0,05$) та ТБК-активних продуктів на 22,0 % ($p \leq 0,001$) дають підставу стверджувати, що наночастинки Купруму є донорами електронів для пошкоджених у процесі ПОЛ клітин матки і таким чином запобігають розвитку патології в статевій системі. Наші дані доповнюють повідомлення [6, 82, 155, 176, 220, 237] про зниження активності антиоксидантних ферментів в організмі корів за нестачі мікроелементів.

Свідченням позитивного впливу супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» на інволюцію статевої системи корів є скорочення в 1,9 ($p \leq 0,05$) раза сервіс-періоду та зниження індексу осіменіння на 0,3 одиниці проти корів контрольної групи.

Після застосування коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» в їх крові відбулося зниження вмісту бета-глобулінів на 35,65 % ($p \leq 0,01$) та підвищення гамма-глобулінів на 35,0 % ($p \leq 0,001$), що свідчить про активацію гуморальної ланки імунної системи організму корів після отелення. Підтвердженням отриманих даних є підвищення в 3,9 раза ($p \leq 0,01$) вмісту імуноглобулінів класу А та в 2,8 раза ($p \leq 0,0001$) вмісту імуноглобулінів класу М на фоні зниження в 4 рази ($p \leq 0,001$) імуноглобулінів класу G.

Отже, після внутрішньоматкового введення супозиторіїв з наночастинками Феруму і Купруму та препарату «Фос-Бевіт», в організмі відбувається підвищення секреторних антитіл, які забезпечують місцевий імунітет та запобігають розвитку статевих інфекцій у післяотельний період. Підвищення вмісту імуноглобулінів класу М свідчить про активацію комплементарної системи організму корів, а зниження вмісту імуноглобулінів класу G – про активацію процесу поглинання та перетравлення антигенів фагоцитами. Наші дані розширюють та доповнюють дослідження авторів [116] про фази розвитку гуморальної імунної відповіді та запалення.

За умови, що імуноглобуліни класу А та G переважно потрапляють у піхву і матку корів із крові та частково синтезуються в їх слизових, вони таким чином беруть участь у формуванні неспецифічного імунітету статевої системи [77].

Отже, застосування супозиторіїв нанотехнологічного походження позитивно впливає не тільки на активізацію гуморальної ланки імунної системи організму тварини, але і на формування захисту в статевій системі.

Крім цього, в крові корів дослідної групи знижувався вміст дієнових кон'югатів на 18,0 % ($p \leq 0,05$), а ТБК-активних продуктів на 34,0 % ($p \leq 0,01$), а активність каталази зростала в 2 рази ($p \leq 0,001$).

Отримані дані узгоджуються та підтверджуються дослідженнями [84], проте ферментні системи з антиоксидантними властивостями складаються з таких мікроелементів: Купруму, Цинку, Магнію, Феруму, Селену, – що значною мірою забезпечує антиоксидантний потенціал організму, сприяючи синтезу ферментів-антиоксидантів. Як наслідок, у корів, яким ми застосовували супозиторії із вмістом наночастинок Феруму, тривалість сервіс-періоду скорочувалася на 14 днів ($p \leq 0,05$), а індекс осіменіння зменшувався на 0,2 одиниці порівняно з коровами контрольної групи.

Застосування коровам після відходження посліду супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» теж позитивно впливало на організм. Підтвердженням цьому є вірогідне зниження на 45,8 % бета-глобулінів та підвищення на 15,3 % гамма-глобулінів. Ми встановили, що після застосування зазначених супозиторіїв вміст імуноглобулінів класу А збільшився в 4,25 рази ($p \leq 0,001$), а імуноглобулінів класу М в 2,0 рази ($p \leq 0,001$). Отримані дані підтверджують, розширяють та доповнюють дослідження про те, що наночастинок Купруму і Феруму, які введені у порожнину матки, сприяють синтезу епітеліальними клітинами слизових оболонок компоненту (S) та приєднанню його до молекули IgA. Надалі секреторний IgA залишається на слизовій матки, де він нейтралізує бактеральні токсини і стимулює фагоцитоз, забезпечуючи таким чином резистентність до інфекції на рівні органа.

Вірогідне збільшення в 4 рази вмісту імуноглобулінів класу М свідчить про

активізацію фагоцитозу через залучення фагоцитувальних клітин IgM до місця розташування антигену.

Крім цього, супозиторії із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарат «Фос-Бевіт» позитивно впливали на процеси ПОЛ. Так, у корів дослідної групи вірогідно знижувався вміст дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів та в 2,3 раза зростала активність каталази.

Отримані дані підтверджують дослідження про те, що наночастинок металів Купруму і Феруму, які були у супозиторії, є донорами електронів, яких не вистачало вільним радикалам. Застосування коровам після відходження посліду супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та Феруму і препарату «Фос-Бевіт» позитивно впливає на перебіг інволюції статевої системи, профілакує розвиток субінволюції та післяродового ендометриту та є ефективним заходом у системі боротьби з неплідністю корів.

Беручи до уваги те, що середньодобові раціони для корів у стійловий період утримання були забезпечені Кальцієм на 128,05 %, а Фосфором на 93,44 %, ми вирішили компенсувати нестачу Фосфору шляхом його введення у вигляді ін'єкцій у післяотельний період.

З огляду на те, що діючі речовини супозиторіїв з наночастинками Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» стимулюють синтез протеїнів, нормалізують функцію печінки, підвищують неспецифічну резистентність організму, а при статевих ситуаціях бутафосфан нормалізує рівень гормону стресу-гідрокортизону, дані препарати ми використовували на 1, 2 і 3 добу після відходження посліду.

Після введення коровам супозиторіїв з наночастинками Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» у крові корів вміст загального білка збільшився на 14,03 % ($p \leq 0,05$), альбумінів – на 5,59 % ($p \leq 0,05$) на фоні зниження рівня гамма-глобулінів на 6,01% ($p \leq 0,05$), що свідчить про позитивну перебудову організму тварин, спрямовану на нормалізацію показників білкового обміну.

Поряд з цим у сироватці крові тварин дослідної групи вміст глюкози збільшився на 10,0 % ($p \leq 0,05$), холестеролу – на 10,69 % ($p \leq 0,05$), а вміст сечової кислоти, навпаки, зменшився на 14,27 % ($p \leq 0,05$) порівняно з початком досліді.

Отримані дані свідчать про посилення вуглеводного та ліпідного обміну речовин після застосування супозиторіїв з наночастинками Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт», а також про збільшення залозистої тканини вимені на початку лактаційного періоду. Наші дані доповнюють дослідження [106] захворювань, які перебігають безсимптомно або не мають чіткої клінічної картини.

Після введення коровам супозиторіїв з наночастинками Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» в сироватці крові зростає вміст імуноглобулінів класу А на 69,64 % ($p \leq 0,001$) та зменшується вміст імуноглобулінів класу М на 8,4 % ($p \leq 0,05$), імуноглобулінів класу G – на 13,19 % ($p \leq 0,01$), а циркулюючих імунних комплексів – на 26,72 % ($p \leq 0,01$). Отже, отримані дані дають підставу стверджувати, що супозиторії з наночастинками Купруму і Феруму та препарат «Фос-Бевіт» позитивно впливають на стан гуморальної ланки імунної системи організму корів, а в кінцевому результаті – на інволюцію статевої системи.

Після введення коровам супозиторіїв з наночастинками Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» в їх крові знижувався вміст дієнових кон'югатів на 38,99 % ($p \leq 0,01$), ТБК-активних продуктів – на 19,36 % ($p \leq 0,05$) та відбувалося підвищення активності каталази на 65,14 % ($p \leq 0,001$), а активності церулоплазміну – у 2,55 рази ($p \leq 0,05$) порівняно із початком дослідження. Отримані нами дані свідчать та підтверджують дослідження [23, 247] про відсутність запального процесу в статевій системі та активацію ферментних систем організму [246].

Введені коровам у ранній післяотельний період супозиторії з наночастинками Купруму і Феруму та препарат «Фос-Бевіт» в рекомендованій дозі сприяли скороченню тривалості сервіс-періоду на 75 діб ($p \leq 0,01$) та зниженню індексу осіменіння на 0,4 одиниці порівняно з відповідними показниками корів контрольної групи.

Таким чином, застосування препарату «Фос-Бевіт» та супозиторіїв з наночастинками Купруму і Феруму на 1 – 3 добу після отелення позитивно впливає на стан білкового та вуглеводного обміну, нормалізує гуморальну ланку

імунної системи організму корів, активізує активність ферментативної антиоксидантної системи, сприяє зменшенню продуктів ПОЛ, профілакує розвиток післяродової патології, що є підставою для його включення у технологічну схему заходів з профілактики акушерської патології корів.

Узагальнюючи отримані нами дані і беручи до уваги позитивні результати дослідження, ми пропонуємо схему профілактики акушерської патології корів препаратами із вмістом наночастинок металів.

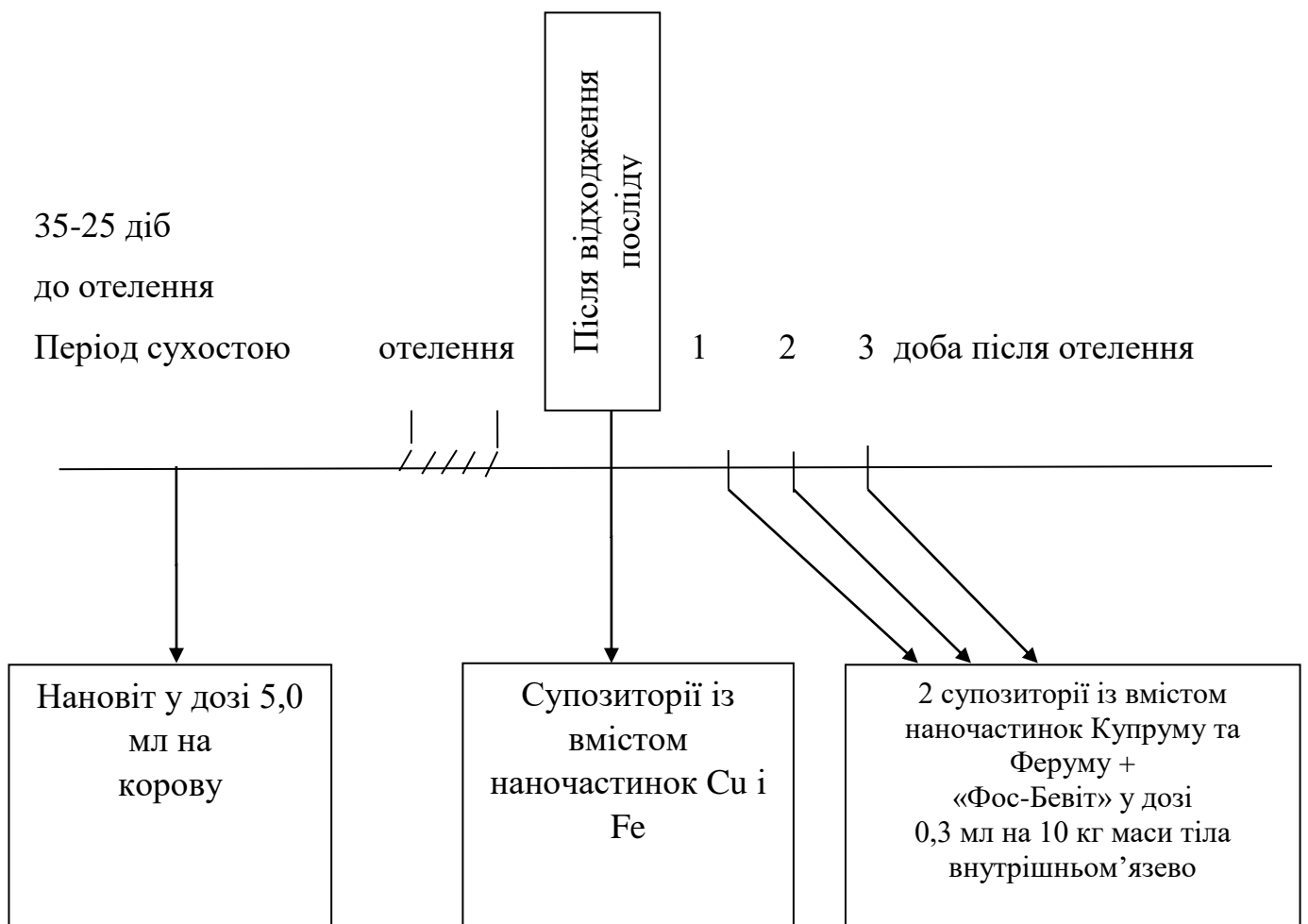


Рис. 3.11. Схема профілактики субінволюції матки у корів

Використання запропонованої схеми у господарстві надає можливість спеціалістам ветеринарної медицини профілакувати розвиток субінволюції матки у корів.

Як наслідок, після застосування запропонованих нами заходів у корів скорочується (менше 80 діб) тривалість сервіс-періоду, знижується індекс осіменіння, що дає змогу профілакувати розвиток неплідності та отримати щорічно теля від кожної корови.

Економічний ефект від запропонованої нами схеми профілактики акушерської патології склав 4,6 грн на одну гривню затрат від проведених заходів.

Результати цієї роботи впроваджені в господарствах Тернопільської області.
(Додаток Е, Є).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі клініко-експериментально визначена роль окремих мікроелементів у розвитку субінволюції матки. Запропоновано використання препаратів із вмістом наночастинок металів у профілактиці субінволюції матки в корів. Визначено позитивний вплив препаратів із наночастинками металів на стан гуморальної та антиоксидантної системи організму корів. Запропоновано схему профілактики акушерської патології.

1. У господарствах Тернопільської області діагностується до 55,7 % випадків неплідності корів, а основними формами неплідності були симптоматична – 62,4 %, аліментарна – 16,8 % і штучно набута – 17,0 %. У структурі акушерської патології 22,0 % – субінволюція матки, 15,0 % – післяродовий ендометрит, 9,0 % – затримання посліду.

2. У крові корів із субінволюцією матки знижений вміст Кальцію на 45,9 % ($p \leq 0,001$), Магнію – на 30,0 % ($p \leq 0,05$), Феруму – 43,0 % ($p \leq 0,05$), Цинку – 35,50 % ($p \leq 0,01$), Купруму – 60,0 % ($p \leq 0,01$), Мангану – 50,0 % ($p \leq 0,001$), на відміну від корів з фізіологічним перебігом післятотельного періоду.

3. У лохіях корів із субінволюцією матки знижений вміст Кальцію на 51,96 % ($p \leq 0,01$), Феруму – 33,26 % ($p \leq 0,01$), Цинку – 24,46 % ($p \leq 0,05$), Купруму – 30,47 % ($p \leq 0,01$), Мангану – 37,59 % ($p \leq 0,01$) та збільшений вміст Натрію на 20,35 % ($p \leq 0,05$), на відміну від корів з фізіологічним перебігом післятотельного періоду.

4. Для профілактики та лікування акушерської патології у корів у 28,6 % випадків використовують ін'єкційні препарати, 38,8% – супозиторії, 17,0% – таблетки, 7,1 % – порошки, 4,3 % – аерозоль, 2,8 % – мазі і по 1,4 % – маткові кільця і кульки. У 73,0 % препаратів діючою речовиною є антибіотик, 14,3 % –

загальностимулюючі речовини, 6,0 % – йодвмісні, 2,8 % – гормональні, 1,4 % – ферменти.

5. Препарат «Нановіт», введений за 35-25 діб до отелення, забезпечує зменшення вмісту дієнових кон'югатів на 58,5 % ($p \leq 0,05$), ТБК-активних продуктів на 95,0 % ($p \leq 0,001$) та підвищення активності церулоплазміну на 34,5% ($p \leq 0,001$), зростання антиоксидантно-проксидантного індексу в 2,3 раза ($p \leq 0,001$), що призводить до скорочення сервіс-періоду до 73,0 діб ($p \leq 0,05$).

6. Супозиторії із вмістом наночастинок Купруму активізують стан гуморальної ланки імунної системи, сприяють зниженню вмісту дієнових кон'югатів на 50,0 % ($p \leq 0,05$), ТБК-активних продуктів на 22,0 % ($p \leq 0,001$), скорочують сервіс-період у 1,9 раза ($p \leq 0,05$), при зниженні індексу осіменіння на 0,3 одиниці, порівняно з контрольною групою корів.

7. Супозиторії із вмістом наночастинок Феруму активізують стан гуморальної ланки імунної системи, сприяють зниженню вмісту дієнових кон'югатів на 18,0 % ($p \leq 0,05$), ТБК-активних продуктів – на 34,0 % ($p \leq 0,01$) та підвищують активність каталази в 2 рази ($p \leq 0,001$), скорочують сервіс-період на 14 діб ($p \leq 0,05$) при зменшенні індексу осіменіння на 0,2 одиниці порівняно з контрольною групою корів.

8. Введення коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» у післяродовий період позитивно впливає на стан білкового, вуглеводного, ліпідного обмінів, активізує гуморальну ланку імунної системи організму корів, сприяє підвищенню імуноглобулінів класу А на 69,64 % ($p \leq 0,001$), зниженню вмісту імуноглобулінів класу М і G, відповідно на 8,41 % ($p \leq 0,05$) і 13,19 % ($p \leq 0,01$) та ЦІК на 26,72 % ($p \leq 0,01$) порівняно з контрольною групою корів.

9. Уведення коровам супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та препарату «Фос-Бевіт» у ранній післятельний період сприяє зниженню вмісту дієнових кон'югатів на 38,99 % ($p \leq 0,01$), ТБК-активних продуктів на 19,36 % ($p \leq 0,05$), підвищує активність каталази на 65,14 % ($p \leq 0,001$) і церулоплазміну в 2,55 раза ($p \leq 0,05$), що сприяє скороченню тривалості

сервіс-періоду на 75 діб ($p \leq 0,01$) та зниженню індексу осіменіння на 0,4 одиниці порівняно з відповідними показниками корів контрольної групи.

10. Економічна ефективність від схеми профілактики субінволюції матки корів складає 4,6 грн на одну гривню затрат.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для профілактики субінволюції матки в корів у період сухостою проводити контроль раціонів та вміст у крові корів Кальцію, Магнію, Цинку, Купруму та Мангану.

2. Для профілактики акушерської патології у період сухостою за 35–25 діб до отелення застосовувати коровам «Нановіт» у дозі 5,0 мл внутрішньом'язово.

3. Для профілактики післяродової патології корів після відходження посліду використовувати внутрішньоматково по 2 супозиторії із вмістом наночастинок Купруму або Феруму.

4. На 1-у добу після отелення, за умов відходження посліду в порожнину матки, вводити одноразово по 2 супозиторії із вмістом наночастинок Купруму і Феруму та на 1, 2, 3-тю добу з інтервалом 24 години після першого введення, застосовувати препарат «Фос-Бевіт» у дозі 0,3 мл на 10 кг маси тіла, внутрішньом'язово.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамченко В. В., Маевская Н. Ф. Диагностика и лечение послеродовой субинволюции матки. *Критические состояния в акушерстве и гинекологии: Материалы III Всероссийской Междисциплинарной научно-практической конференции*. Петрозаводск, 2005. С. 28–31.
2. Алексеева И. В. Новые разработки для лечения животных при гнойно-воспалительных процессах. *Ветеринария*. 2006. № 5. С. 52–56.
3. Анализ причин субинволюции матки после родов / Галицына Е. В., Крюковский С. Б., Майорова И. М. и др./ *Мать и дитя: Материалы II Российского форума*. М., 2000. С. 35.
4. Баженова Н. Б. Ранняя диагностика половых органов у коров после отела Морфологические исследования лохий при гнойно-катаральном эндометрите. Материалы всерос. науч.-произв. конф. “Инновац. технологии в аграрном образовании, науке и АПК России”. Ульяновск, 2003. ч.2. С. 290–291.
5. Бакишев Н. С., Орлов Ф. С. Сократительная функция матки. К.: Здоров’я, 1976. 183 с.
6. Балиш Ю. П., Песчанський Г. М. Методи і засоби профілактики гіповітамінозів і мікроелементозів у тварин. *Ветеринарна медицина України*. 2009. №3. С. 37–38.
7. Безбородов Н. В., Малецкая Е. С. Синтетический тимоген для восстановления половой цикличности коров. *Ветеринария*. 2006. №11. С. 8–9.

8. Белобородинко М. А. Течение беременности и родов у первисток находящихся в условиях гиподинамии. *Ветеринарная патология*. 2009. №2 С. 55–58.

9. Біотехнологічні і молекулярно-генетичні основи відтворення тварин. В. А. Яблонський, С. П. Хомин, В. І. Завірюха та ін. Львів: ТзоВ “ВФ “Афіша”, 2009. 218 с. 35 іл.

10. Благой Ю. П. Взаимодействие ДНК с биологически активными веществами (ионами металлов, красителями, лекарствами). *Соровский образовательный журнал*. 1988. №10. С. 18–24.

11. Норми і раціони повноцінної годівлі високопродуктивної великої рогатої худоби: довідник-посібник / Г. О. Богданов, В. М. Кандиба, І. І. Ібатуллін, Д. О. Мельничук, А. А. Гетя/ НААН України, Ін-т тваринництва. – К.: Аграр. наука, 2012. 294с.

12. Теорія і практика нормованої годівлі великої рогатої худоби: монографія /Г. О. Богданов, В. М. Кандиба, І. І. Ібатуллін, В. І. Костенко, Ю. Ф. Мельник/ М-во аграр. політики і продовольства України, НААН України, Ін-т тваринництва, Нац. ун-т біоресурсів і природокористування України, Харк. держ. зоовет. акад. Житомир: Рута, 2012. 860 с.

13. Борисевич В. Б. Нанотехнологія у ветеринарній медицині. К.: Ліра, 2009. 232 с.

14. Брицке М. Э. Атомно-абсорбционный спектрохимический анализ. М.: Химия, 1980. 222с.

15. Вальошкин К. Д. Акушерство, гинекология и биотехника размножения животных: учебник. М.: Урожай, 2001. 869 с.

16. Вареников М. В. Рекомендации по контролю репродуктивной функции высокопродуктивных молочных. ГНУ ВИЖ Россельхозакадемии. Москва, 2015. 16 с.

17. Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології: підручник / В. А. Яблонський, С. П. Хомин, Г. М. Каминовський та ін. / Вінниця: Нова книга, 2006. 592 с.

18. Ветеринарное акушерство и гинекология / Акатов В. А., Кононов Г. А., Поспелов А. И., Смирнов И. В./ "Колос", 1977. 655 [1] с.

19. Ветеринарное акушерство и гинекология / Студенцов А. П., Шипилов В. С., Субботина и др./ 6-е изд. перераб. и доп. – М.: Агропромиздат, 1986. 480 с.

20. Высоцкий В. С. Течение родов и послеродового периода у первотелок разного генотипа. *Вестник селекционной науки и практики в животноводстве России*. Всерос. науч.-исслед. и-т плем. дела. Лесные Поляны. 2003. Вып. 1. С. 61–64.

21. Визнер Э. Кормление и плодовитость сельскохозяйственных животных. М.: Колос, 1976. 158 [2] с.

22. Владимиров А. В., Семикрасова А. Н. Формы проявления субинволюции матки у песцов и лисиц. *Актуальные проблемы кисточного пушного звероводства и кролиководства в России*. Науч.-исслед. ин-т. пушного звероводства и кролиководства. Москва, 2007. С. 183–187.

23. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.

24. Влияние миотропных препаратов на сократительную функцию матки больных эндометритом коров. Нежданов А. Г., Михалев В. И., Ерин Д. А. *Ветеринария*. 2013. № 6. С. 33–35.

25. Влізло В. В., Лігоміна І. П. Клінічний статус та показники гемопоезу лактуючих корів у господарствах Житомирського Полісся. *Наук.-техн. біол. ін-ту біології тварин*. 2004. Вип.5. № 3.С. 260–263.

26. Внутренние незаразные болезни сельскохозяйственных животных / Анохин Б. М., Данилевский В. М., Замарин Л. Г. и др./ М.: Агропромиздат, 1991 575, [1] с.

27. Внутрішні хвороби тварин. / Левченко В. І., Кондрахін І. П., Влізло В. В. та ін./ Біла Церква. 2001. ч.2. С. 150–253.

28. Перспективи застосування наночасток металів у ветеринарній медицині / Волошин Н. О., Петренко О. Ф., Каплуненко В. Г., Косінов М. В. / *Ветеринарна медицина України*. 2008. №9. С. 32–34.
29. Иммунология./ Воронин Є. С., Петров А. М., Серых М. М., Девримов Д.А./ М.: Колос – Пресс. 2002. 408с.
30. Восполнение лимитов энергии у высокопродуктивных коров в начале лактации / Некрасов Р. В., Вареников М. В., Чабаев М. Г. и др. / *Ефективне тваринництво*. 2013. № 6 (70). С. 38–43.
31. Вплив прополісу гідролату на білковий спектр та активність амінотрансфераз крові корів у ранній післятільний період / В. Г. Грибан, Н. Й. Седих, Ю. В. Дуда, Н. М. Гіренко / *Ветеринарна медицина. Міжвідомчий тематичний науковий збірник*. Харків: ТОВ «НТМТ». 2005. т.1. С. 349–351.
32. Габриелян Н. И., Липатова В. И. Определение содержания среднемолекулярных пептидов крови при острых формах ишемической болезни сердца. *Лабораторное дело*. 1984. № 3. С. 138–140.
33. Гавриков А. В. Комбинированные инъекционные препараты антибиотиков. *Ветеринария*. 2013. № 6. С. 14–20.
34. Галієв Б. Х. Відтворювальна здатність телиць при різному годуванні. *Зоотехнія*. 2002. № 5. С. 27–28.
35. Гаманухо В., Терещенко С., Юрчук Є. Перспективи застосування мікроелементів у тваринництві. *Ветеринарна медицина України*. 2007. №1. С. 39–40.
36. Герасимов А. М., Томсива Л. В., Гришакова М. А. Молекулы средней массы у больных наружным генитальным эндометритом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004. №6. С. 19–20.
37. Головенко М. Я. Наномедицина: досягнення і перспективи розвитку новітніх технологій у діагностиці і лікуванні. *Жур. АМН України*. 2007. т.13. №4. С. 1–23.

38. Гончаров В. П. Лечение кобыл, больных субинволюционными процессами репродуктивных органов [ендометрит, субинволюция матки]. *Материалы Международной учебно-методической и научно-практической конференции посвященной 85-летию академии (Моск. гос. акад. ветеринарной медицины и биотехнологии.* Москва, 2004. ч.2. С. 221–226.
39. Гончаров В. П., Карпов В. А. Профилактика и лечение гинекологических заболеваний коров. М.: Росагропромиздат. 1981. 189 с.
40. Гончаров В. П., Карпов В. А. Профилактика и лечение гинекологических заболеваний коров. М.: Росагропромиздат, 1991. 190 [1] с.
41. Горюк В. В. Використання сапоніту в системі заходів з профілактики неплідності худоби на Поділлі: автореферат дис. на здобуття наук ступеня канд. вет. наук [спец.]16.00.07. «Ветеринарне акушерство» / К., 2004. 20 с.
42. Гриневич Ю. А., Алферов А. М. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. *Лабораторное дело.* 1981. № 8. С. 493–495.
43. Грищук Г. Л. Вплив фетоплацентату та естрофану на відтворну функцію корів. *Ветеринарна медицина України.* 2012. №2 (192) С. 21–23.
44. Грищук Г. П. Патогенетичне обґрунтування профілактики симптоматичної неплідності корів на тлі затримання посліду: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: [спец.] 16.00.07 «Ветеринарне акушерство» / Суми. 2013. 20 с.
45. Диспансеризація великої рогатої худоби / Левченко В. І., Судаков Н. А., Харута Г. Г. та ін. / К.: Ветінформ, 1997, 60 с.
46. Довідник з ветеринарного акушерства / Вечтамов В. Я., Умкалов В. О., Стегнін Б. Т. та ін. / Харків, ІЕКВМ, УААН. 2004. 154 [2] с.
47. Довідник з повноцінної годівлі сільськогосподарських тварин / за наук. ред. І. І. Ібатуліна і О. М. Жукорського / К.: Аграрна наука. 2016. 336 с.
48. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Петерега та інші / Львів: Тріада плюс, 2006. 360 с.
49. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / Коцюмбас І. Я., Малик О. Г., Петерега І. П. та ін. / Львів: Тріада плюс, 2006. 360 с.

50. Дослідження біологічного матеріалу із статевих органів корів / Охрим С. А., Стравський Я. С. Климик В. Т., Панич О. П. / Київ, 2011. 26 [2] с.

51. Дослідження крові тварин та клінічна інтерпретація отриманих результатів / Левченко В. І., Соколюк В. М., Безух В. М. та ін. / Біла Церква, 2002. 54. [2] с.

52. ДСТУ ISO 6497:2005. Корми для тварин. Методи відбирання проб.

53. ДСТУ ISO 6498:2006 Корми для тварин. Готування проб для дослідження (ISO 6498:1998, IDT).

54. Евдокимова О. Ректальные лекарственные формы. *Фармакологическое обозрение*. 2003. № 5 (21). С. 53–55.

55. Еритропоез у корів червоної степової породи за впливу солей міді, цинку, кобальту та їх поєднання в умовах техногенного забруднення / Грибан В. Г., Шкваря М. М., Єфімов В. Г. та інші. / *Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького*. Львів. 2007. Т.9. № 1 (32). С. 50–54.

56. Электростимуляция моторики матки при задержании последа у коров / Семиволос А. М., Петросян В. И., Елкин В. А., Богачкин И. Н. / *Материалы Всероссийской научно-учебной метод. конференции по акушерству, гинекологии и биотехнологии размножения животных*. Воронеж, 25-27 октября, 1994. С. 129–130.

57. Жиляєв М. М. Склад макро- та мікроелементів у плодкових оболонках після передчасних пологів та антенатальної смертності плодів. *Акушерство та гінекологія*. 2013. №1. С. 128–130.

58. Жук Ю. В., Михайлюк М. М., Любецький В. Й. Вплив вітамінно-мінерального препарату “Баланс” на перебіг післяродового періоду і відтворну функцію корів голштинської породи. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького*. Львів. 2011. Т.13. № 4 (50) ч.1. С. 135–140.

59. Жуковський О. М., Стравський Я. С., Охрим С. А. Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів лохій та слизу корів. *Науково-технічний бюлетень*

Институту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. Львів. 2012. Вип. 13. № 3-4. С. 18–21.

60. Завірюха В. І. Корекція трофічних процесів при патології органів розмноження і розробці методів підвищення ефективності трансплантації ембріонів у корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступення д-ра вет. наук [спец.] 16.00.07. «Ветеринарне акушерство і біотехнологія відтворення» / Львівська академія ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. Львів, 1995. 47 с.

61. Застосування акушерської та гінекологічної диспансеризації для профілактики неплідності корів / С. П. Хомин, Є. Є. Костишин, І. М. Кудла [та ін.] / *Наук. вісн.* Львів: держ. акад. вет. медицини ім. С.З. Гжицького, 2005. Вип. 7, № 3. С. 127–133.

62. Застосування пробіотиків у комплексній терапії та профілактиці запальних захворювань в акушерстві та гінекології / Б. М. Венцьковський, В. О. Товстановська, Р. В. Гуцуляк та ін. / Київ ІЦНМІ, ПЛР. 2010. 20 с.

63. Заянчковский И. Ф. Задержания последа и послеродовые заболевания у коров. М.: Колос. 1964. С. 264.

64. Методика акушерской и гинекологической диспансеризации коров и телок / Г. В. Зверева, С. П. Хомин, М. В. Косенко [и др.] / Львов, 1989. 40 с.

65. Зверева Г. В., Сергієнко О. І., Чухрій Б. М. Профілактика неплідності корів і телиць Київ. Урожай. 1981. 102 с.

66. Здобутки нанотехнології у лікуванні та профілактиці хвороб тварин. Нановетеринарія (Впровадження інноваційних технологій). / В. Б. Борисевич, Борисевич Б. В., Хомин Н. М. та ін. / К.: ДіА, 2009. 184с.

67. Инволюция и субинволюция матки у коров / Михалев В. И., Мисайлов В. Д., Сулейманов С. М. и др. / *Ветеринария.* 2007. №11. С. 29–33.

68. Иноземцев В. П., Самсонов В., Талер Б. Г. Ветеринарный контроль за воспроизводством стада крупного рогатого скота. *Ветеринария.* 2000. №12. С. 5–8.

69. Иноземцев В. П., Таллер Б. Г. Организация ветеринарного контроля за воспроизводством стада. *Ветеринария*. 1993. №2. С. 38–41.

70. Инфекция и репродуктивное здоровье (часть II). Биохимические и биологические свойства влагалищной жидкости. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.jowd.sp.ru>.

71. Івашків Р. М. Фізіологічні аспекти післяродової інволюції органів статеві системи молочних корів. *Науковий вісник ЛНАВМ імені С. З. Гжицького*. Львів, 2007. Том 9. № 2 (33), ч. 3. С. 160–164.

72. Кальчик О. В., Романько М. Є., Куцан О. Т. Вплив наночастинок металів на бактеріальну асоціацію. *Ветеринарна медицина України*. 2012. №7 (197). С. 18–20.

73. Карпов В. С., Невинный В. К., Послыхалина О. В. Гермевит; видаптин, гувитан-С для профілактики порушень обмену речовин у великого рогатого скота. *Ветеринария*. 2009. №4. С. 11–13.

74. Хімічний склад і поживність кормів Тернопільщини / М. М. Карпусь, С.І. Карпович, А. В. Малієнко, М. В. Никитюк та ін. / Методичні рекомендації. Тернопіль, 1987. 159 с.

75. Карякина Є. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Карякина Є. В., // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. №3. С. 4–8.

76. Керничний С. П., Белова С. В. Характер імунної відповіді при різних терапіях хронічного ендометриту у корів. *Вісник Сумського державного аграрного університету. Ветеринарна медицина*. Суми: «Козацький вал». 2007. Вип. 8 (19). С. 52–55.

77. Кира Е. Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье (часть II) Биохимические и биологические свойства влагалищной жидкости. Санкт-Петербург. [Электронный ресурс]. – Режим доступа до журн.: <http://www.jowd.sp.ru>.

78. Кирянов В. А., Ключников М. Т., Коровко В. И. Воспроизводство стада крупного рогатого скота. Владивосток. Изд. Дальневосточного университета. 1991. 158 с.

79. Кисленко В. И. Практикум по ветеринарной микробиологии и иммунологии. М.: Колос. 2005. 256 с.

80. Клинические испытания лекарств / В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой, Ю. Б. Белоусова, В. М. Коваленко. / К.: Морион, 2002. 352 с.

81. Клінічна ветеринарна фармакологія: Навчальний посібник / Канюка О.І., Фейтельберг-Бланк В. Р., Лизогуб Ю. П., Чубов Ю. О. та ін. / Одеса: Астропринт, 2006. С. 116–126.

82. Клінічна ветеринарна фармакологія: Навчальний посібник / Канюка О.І., Фейтельберг-Бланк, В. Р. Лизогуб та ін. / Одеса: Астропринт, 2006. 296 с.

83. Клінічна імунологія та алергологія. / Драннік Г. М., Прилуцький О. С., Бажора Ю. І. та ін. / Київ, Здоров'я, 2006. 888 с. бібліогр., С.885–886.

84. Клінічна імунологія та алергологія: / Драннік Г. М., Прилуцький О.С., Бажора Ю. І. та ін. / К.: Здоров'я, 2006. 888 с.

85. Коваль А. Н., Коваль С. Г. Лечение и профилактика симптоматического бесплодия коров. Тр. Кубанского ГАУ, Сер. Рем Науки, 2009. № 1,4:2. С. 187–191.

86. Колесник Н. І., Пархоменко Н. А., Сприпник В. Г. Ефективність нанопрепарату «Аргодерм» щодо дерматитів *in vitro*. *Ветеринарна медицина України*. 2012. №4 (194). С. 9–13.

87. Колтун Е. М., Хомин С. П. Вплив корекції поживності раціону годівлі телиць на їх репродуктивну здатність. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького*. Львів: ЛДАВМ ім. С. З. Гжицького. 2002. Том 4, № 5. С. 226–227.

88. Комиссаренко А. А., Новосадюк Т. В. Нанотехнологические аспекты ветеринарной гомеопатии. *Ветеринария*. 2008. № 7. С. 50–53.

89. Кондрахин И. П. Алиментарные и эндокринные болезни животных. М.: Агропромиздат, 1989. 256 с. ил.
90. Кондрахін І. Етіологічний та патогенетичний зв'язок множинної патології, особливості лікування і профілактики. *Ветеринарна медицина України*. 2006. №2. С. 9–10.
91. Корекция нарушений обмена веществ и воспроизводительной функции коров / И. А. Шкуратов, М. В. Ряпосова, А. Н. Стуков, В. К. Невинный / *Ветеринария*. 2007. № 9. С. 9–11.
92. Корочкина Е. А., Пелемянов К. В. Применение витаминно-минеральных болюсов пролонгированного действия высокопродуктивным коровам в сухостойный период. *Ветеринария*. 2013. №2. С. 42–45.
93. Косенко М. В. Диспансеризація в системі профілактики неплідності і контролю відтворної функції сільськогосподарських тварин. Київ, Урожай. 1995. С. 228 [4].
94. Косенко М. В. Диспансеризація в системі неплідності і контролю відтворювальної функції сільськогосподарських тварин. К.: Урожай, 1989. 248 с.
95. Косик Б., Баталин Ю. Профилактика акушерско-гинекологических заболеваний у животных с применением экстракта сапропеля. *Ветеринария сельскохозяйственных животных*. 2010. № 2. С. 48–49.
96. Кравців Р. Й., Марків А. М. Динаміка міді в організмі сухостійних корів і їх телят на відгодівлі біологічно активними речовинами (БАР). *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С. З. Гжицького*. Львів, ЛДАВМ імені С.З. Гжицького. 1999. Вип. 2. С. 15–21.
97. Краєвський А. Й. Діагностика інволюції, субінволюції, післяродового ендометриту в корів. *Ветеринарна медицина України*. 2006. №10. С. 21–22.
98. Краєвський А. Й. Прогнозування затримання посліду, субінволюції, метриту в корів. *Ветеринарна медицина України*. 2006. № 9. С. 24–25.

99. Краєвський А. Й. Резистентність мікрофлори матки корів при різних способах профілактики післяродових інфекцій. *Ветеринарна медицина України*. 2004. №1. С. 32–33.
100. Кузнецов С. Г., Кузнецов А. С. Биологическая доступность Кальция и Фосфора. *Ефективні корми та годівля*. 2013. №4. (68) С. 13–19.
101. Кузнецов С. Г., Кузнецова Т. С. Биохимические критерии полноценности кормления животных. *Ветеринария*. 2008. № 4. С. 3–8.
102. Кук К. Санація дійок як метод профілактики маститу у корів. *Ветеринарна практика*. 2008. №5. С. 20–22.
103. Куртяк Б. М. Особливості обміну речовин в організмі корів у передродовий і післяродовий періоди та роль вітамінів А, D, Е і селену в його корекції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора вет. наук: [спец.] 03.00.04 – біохімія / Львів, 2006. 40 с.
104. Кухільний Г. Я. Хвороби статевих органів тварин. *Здоров'я тварин і ліки*. 2005. №10. С. 12–13.
105. Кухтенко О. С. Обґрунтування складу основних супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань. *Вісник фармакології*. 2005. №3 (43). С. 38–40.
106. Лабораторна діагностика у ветеринарній медицині / Влізло В. В., Максимович І. А., Галяс В. Л., Леньо М. І. / Львів, 2008. 92 с.
107. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині [Текст]: довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін. / Львів: СПОЛОМ, 2012. 764 с.; іл., табл.
108. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов: методические рекомендации для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР / Сост Н.Г. Щербань, Т. В. Горбач, Н. Р. Гусева и др. / Харьков: ХГМУ, 2004. 36 с.
109. Лакин Г. Ф. Биометрия М.: Высшая школа, 1990. 351 с [1] с.

110. Левченко В. И. Ветеринарная диспансеризация сельскохозяйственных животных. К.: Урожай, 1991. 300 с.

111. Левченко В. І., Порошинський В. В., Харченко А. В. Ефективність Радавیتالъ енерджітранк та Інтровіту у профілактиці порушень обміну речовин в ранній післяотельний період у корів-первісток. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького*. Львів, 2011. Т.В. №4 (50) ч.1. С. 12–13.

112. Ленец И. А. Диагностика незаразных болезней животных с примененными вычислительной техники. М.: Агропромиздат, 1989. 360 с.

113. Литвиненко Д. Ю. Нанотехнології у ветеринарній медицині. *Науковий вісник НУБіП України. Серія «Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва»* К.: ВЦ НУБіП України, 2012. Вип. 172. ч. 1. С. 228–231.

114. Лободин К. А., Нежданов А. Г., Бузлама В.С. Лигфол для коррекции воспроизводительной функции коров. *Ветеринария*. 2006. №3. С. 39–44.

115. Логвінов Д. Д. Беременность и роды у коров. К.: Урожай, 1975. 240 с.

116. Логинов С. И. Смирнов П. Н., Трунов А. И. Иммунные комплексы у животных и человека: норма и патология.: РАСХН, Сиб. Отдел. ИЭВС и ДВ. – Новосибирск, 1999. 144 с.

117. Лозова Л. В., В. І. Бородиня. Неплідність і яловість у корів. Методичні вказівки для курсу «Акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології». К.: ТОВ «Аквапрінт», 2010. 58 с.

118. Любецький В. Й. Без відтворення немає життя. *Здоров'я тварин і ліки*. 2009. №11. С. 10–11.

119. Любецький В. Й., Бортнічук В. А. Доцільність застосування антибіотиків при лікуванні корів, хворих на післяродовий метрит. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, Аграрна наука, 2006. С. 161–168.

120. Любецький В. Й., Деркач С. С., Вальчук О. А. Електричний опір слизової оболонки піхви сук у різні періоди репродуктивної функції. *Ветеринарна медицина України*, 2013. №7. С. 22–24.

121. Математическое планирование – этап разработки состава суппозиторий. / Шикова Ю. В., Лиходед В. А., Епифанова А. В. и др. / *Фармация*. 2010. №7. С. 33–36.

122. Матюшко В. Управління відтворенням поголів'я великої рогатої худоби. *Здоров'я тварин і ліки*. 2004. №7 С. 4, 5, 14.

123. Медведев Г. Ф. Бесплодие самок с.х. животных: причины, проявление, лечение и профилактика. Горки: БС ХФ, 1988. 49 с.

124. Медведев Г. Ф., Гавриченко Н. И. Физиология и патология репродуктивной системы крупного рогатого скота [Физиологические основы воспроизводства и причины бесплодия или низкой плодовитости]. Горки: [БГСХА], 2006. 214 с.

125. Мейер Д. Ветеринарная лабораторная медицина. Интерпретация и диагностика / Д. Мейер, Д. Харви; пер. с англ. Л. А. Певницкого; под ред. Ю. М. Кеда. – М.: Софион, 2007. – 458 [3] с., 169 ил.

126. Методика акушерской и гинекологической диспансеризации коров и телок / Зверева Г. В., Хомин С. П., Олескив В. Н. [и др.]. / Львов: Львовский зооветеринарный институт, 1989. 39 с.

127. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики / Кондрахин И. П., Архипов А. В., Левченко В. И. и др. / М.: Колос, 2004. 520, [4] с.

128. Методические рекомендации по применению иммунохимических, цитологических и гистоморфологических тестов для оценки иммунобиологического статуса у крупного рогатого скота. Харьков, 1985. 31 с.

129. Методические указания по диагностике, терапии і профилактике болезней органов размножения коров и телок (автор текста В.П. Иноземцев) М.: Департамент ветеринарии РФ. 39 с.

130. Михалев В. И. Послеродовая субинволюция матки у коров, ее морфофункциональное состояние и разработка эффективных методов терапии и профилактики: дис. доктора вет наук: 16.00.17, 16.00.02 / Воронеж, 2007. 335 с.

131. Мікробіологічні дослідження змивів із статевої системи корів / Стравський Я. С., Кухтин М. Д., Перкій Ю.Б. та ін. / Тернопіль, 2012. 32 с.

132. Мінеральне живлення тварин / [Г. Т. Кліценко, М. Ф. Кулик, М. В. Косенко та ін./ К.: „Світ”, 2001. 575 с.
133. Молозиво і затримка посліду: хто кого? Наука і практика. *Здоров'я тварин і ліки*. 2009. №11. С. 17.
134. Наноматеріали в біології і основи ветеринарії / Борисевич В. Б., Каплуненко В. Г., Косінов М. В. та ін. / К., 2010. 415 с.
135. Нанонаука, нанотехнології, наномедицина: стан науково-практичних досліджень. / Карпан М. І., Чекман І. С., Загорський М. І., Свінціцький І. А. та ін. / *Лікарська справа*. 2009. № 5-6. С. 3–8.
136. Нанотехнологія у ветеринарній медицині / Борисевич В. Б., Борисевич Б. В., Каплуненко В. Г. та ін. / К.: Поліграф центр Ліра, 2009. 231 с.
137. Наумчук В. В. Нас цікавить не статистика, а результат. *Здоров'я тварин і ліки*. 2008. №11. С. 14–15.
138. Недвига О. М. Обґрунтування профілактики субінволюції і післяродового ендометриту у корів і корекція функції яєчників: автореф. дис.на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: [спец.] 16.00.07 – ветеринарне акушерство / Київ, НАУ, 2003. 20с.
139. Нежданов А. Г., Иноземцев В. П. Акушерско-гинекологические болезни коров (диагностика и лечение). *Ветеринария*. 1996. №6. С. 9–15.
140. Нежданов А. Г., Михайлов В. Д., Вислогузов А. М. Ветеринарный контроль за воспроизводством крупного рогатого скота и свиней. *Ветеринария*. 2003. №12. С. 3–8.
141. Немова Т. В. Порухення мінерального обміну у молочних кіз (Діагностика і профілактика): автореф. дис. на здобуття наук ступеня канд. вет. наук [спец.] 16.00.01 – «діагностика і терапія тварин» / Київ, 2010. 23 с.
142. Нефедченко А. В. Схема гомеопатического лечения субинволюции матки у коров. *Современные вопросы ветеринарной гомеопатии*. С.-Петербург. гос. акад. вет. медицины. Санкт-Петербург, 2004. С. 92–94.

143. Нормализация эндометриальных нарушений в системе биотехнических мероприятий / Ибрагимова Ш. Н., Насибов М. Н., Успенский А. Н., Шиловский Г. К. / *Ветеринария*. 2009. №5. С. 27–30.

144. Норми і раціони повноцінної годівлі високопродуктивної великої рогатої худоби: довідник посібник (за наук. редакцією Г. О. Богданова, В. М. Кандиби). К.: Аграрна наука, 2012. 296 с.

145. Обґрунтування патогенетичної єдності окремих хірургічних, акушерських і внутрішніх незаразних захворювань корів, принципи їх лікування та профілактики. / Завірюха В., Цісінська С., Мисак А. та інш. / *Ветеринарна медицина України*, 2004. №4. С. 18–21.

146. Околелов В. И. Электронейростимуляция коров в послеродовой период. *Ветеринария*. 1992. №9-12. С. 35–39.

147. Определитель бактерий Берджи: девятое изд. в 2 т. / Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др. / перевод с англ. под ред. академ. РАН Г. А. Заварзина. – М.: Мир, 1997. 799 [1] с.

148. Организация и экономика ветеринарного дела / Никитин И. Н., Белоусов Ф. Ф., Гинзбург А. Г., Шайхаманов М. Х. / М.: ВО Агрпромиздат, 1987. 351, [1] с.

149. Основи клінічної медицини: / Швед М. І., Андрейчин М. А., Пасечко Н. В. та ін. / Тернопіль: ТДМУ, 2008. С. 640.

150. Остеодистрофія великої рогатої худоби: основні фактори, патогенетичні механізми, профілактичні заходи. / Крупник Я. Г., Мисак А. Р., Цісінська С. В., Демидюк С. К. / *Ветеринарна медицина України*. 2013. №7 (209). С. 15–21.

151. Отченашко В. Потреба в електролітах. *Тваринництво*. 2013. №12. С.11–12.

152. Охрим С. А. Біохімічні показники крові і лохій за різного рівня макрота мікроелементів у корів після отелення: дис. на здобуття наук. ступеня канд. с-г наук: спец. 03.00.04 біохімія / Львів, 2013. 176 с.

153. Охрим С. А. Біохімічні показники крові і лохій за різного рівня макрота мікроелементів у корів після отелення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. с-г наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / Львів, 2013. 20 с.

154. Павлов В. А. Физиологические основы борьбы с бесплодием сельскохозяйственных животных. М.: Россельхозиздат, 1969. 140 с.

155. Панин Н. Е., В. Т. Самохин. Микроэлементы в крови коров разной продуктивности. *Ветеринария*. 2008. №1. С. 49–50.

156. Панченко О. Знизити неплідність тварин – завдання реальне. *Здоров'я тварин і ліки*. 2015. №6. С. 18–19.

157. Пат. 71111 Україна МПК G01N33/48 (2006.01) Спосіб діагностики функціонального стану статевої системи корів за кількісним біохімічним визначенням активності каталази лохій. Охрим С. А., Стравський Я. С., Климик В. Т.: заявник і власник. – Тернопільська дослідна станція ІВМ НААН. – № 2011 11941, заявл. 11.10.2011, опубл. 10.07.2012, Бюл. №13.

158. Патент на корисну модель N 25151 МПК А 61 99100. Україна. Метод вибору схеми лікування ендометриту у корів за показниками рН лохій / Стравський Я.С. N 2007 03 441; Заявл. 29.03.2007. Опубл. 25.07.2007. Бюл. №11.

159. Патент на корисну модель 43916 Україна МПК (2009) А61 D 7\00. Спосіб діагностики функціонального стану статевої системи корів, за вмістом сіалових кислот у лохіях / Стравський Я. С., Кмишик В. Т., Охрим С. А.: заявники і патентовласники. – № 2009. 02877 заявл. 27.03.2009, опубл. 10.09.2009. Бюл. №17.

160. Патент України на корисну модель N 26843. Металовмісний препарат з біоцидними властивостями “Шумерське срібло” // Косінов М. В., Каплуненко В. Г.; МПК (2006): С02F 1/50, В22F 9/16. Опубл. 10. 10. 2007, бюл. N16/2007.

161. Патент України на корисну модель № 39397. Надчистий водний розчин нанокарбоксилату металлу // Косінов М. В., Каплуненко В. Г./ МПК (2009): с 07 с 51 / 41, с07F5/00, с7F 15/00, с07с 53/00. Опубл. 25.02 2009. Бюл №4/2009.

162. Патент України на корисну модель № 46624. Дезінфікуючий засіб “Шумерське срібло” // Косінов. М. В., Каплуненко В. Г.; МПК (2009): С02F 1\50, В 22F 9/16. Опубл. 25.12.2009, Бюл. № 24/2009.

163. Патент України на корисну модель №49049. Надчистий нанокарбоксилат // Косінов М. В., Каплуненко В. Г. / МПК 9 2009): с07с51/41, с07F 5/00, с07F/15/ с07с 53/00, В82В 3/00. Опубл. 12.04.2010 . Бюл. №7\20.

164. Патогенез субинволюції матки коров. Режим доступу: http://geolike.ru/page/gl_1720.htm

165. Перебіг післяродового періоду в корів голштинської породи у разі введення до їх раціону вітамінно-мінерального преміксу. / Жук Ю. В., Михайлюк М. М., Любецький В. Й., Жук М. В. / *Ветеринарна медицина України*. 2011. №12 (190). С. 13–17.

166. Петренко О. В., Борисевич В. Б., Жук А. О. Елементи нанотехнології при лікуванні тварин з ранами. *Ветеринарна медицина України*. 2012. №2 (192). С. 26–28.

167. Петров В. О. Біоелектрична характеристика біологічно активних точок при акушерсько-гінекологічних патологіях. *Вісник Сумського держ. аграрного університету*, 1999. Вип. 3. *Вет. медицина*. С. 65–67.

168. Післяродова гіпокальціємія і гіпофосфатемія високопродуктивних корів. / Левченко В. І., Кондрахін І. П., Сахнюк В. В., Петренко О. С. та ін. / *Ветеринарна медицина України*. 2011. №12 (190). С. 8–12.

169. Повозніков М. Г. Обґрунтування системи нормованої годівлі молодняка великої рогатої худоби м'ясних порід : автореф. дис. д-ра с.-г. наук / Нац. аграр. ун-т. К., 2007. 40 с.

170. Показники імунобіологічного статусу організму та продуктивності корів за умов згодовування сполук селену, йоду, кобальту і хрому / Ковальчук І. І., Федорук Р. С., Хомин М. М., Цап О. Ф. / *Науковий вісник ЛНАВМ імені С.З. Гжицького*, 2007.Т.9, №1 (32). С. 80–84.

171. Поліщук Б. П. Основні заходи з профілактики післяродових захворювань корів. *Здоров'я тварин і ліки*. 2009. №5. С. 11.
172. Полянцев Н. І. Біотехнологічний контроль відтворення у скотарстві. *Зоотехнія*. 1997. №11. С. 25–27.
173. Полянцев Н. И., А. Г. Мегомедов, А. И. Афанасьев. Йодметрагель при эндометрите коров. *Ветеринария*. 2007. №12. С. 36–39.
174. Полянцев Н. И. Практические советы по борьбе с яловостью коров. М.: Россельхозиздат, 1986. 49 с.
175. Порофирьев И. А. Бесплодие высокопродуктивных молочных коров. *Ветеринария*. 2006. №10. С. 39–41.
176. Порушення обміну речовин і мікроелементози у жуйних тварин – проблема сучасного тваринництва / Береза В. І., Немова Т. В., Ситніченко Л. В., Цвіліховський М. І. / *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*. Харків, 2009. В. 20, ч. 2, Т1 (*Ветеринарні науки*). С. 69–75.
177. Порфирьев И. А. Бесплодие высокопродуктивных молочных коров. – 2006. №10. С. 39–41.
178. Послеродовой эндометрит: клинические формы и тактика введения / Смикун Ф. А, Краснопольский В. И., Зак И. Р. и др. / *Акушерство и гинекология*. 1988. №9. С. 10–13.
179. Постовой С. Г. Влияние препаратов простагландина $F2\alpha$ на сократительную функцию матки коров. *Ветеринария*. 2007. №4. С. 36–38.
180. Постовой С. Г. Влияние препаратов простагландина $F2\alpha$ на сократительную функцию матки коров. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://m.vetkrs.ru/pgf2a, php](http://m.vetkrs.ru/pgf2a.php).
181. Практикум по акушерству, гинекологии и искусственному осеменению сельскохозяйственных животных / В. С. Шипилов, Г. В. Зверева, И. И. Радин, В.Я. Никитин. / М.: Агропромиздат, 1988. 355 с., ил.

182. Практикум по внутренним незаразным болезням животных / Данилевский В. М., Кондрахин И. П., Коробов А. В. и др. / М.: Колос, 1992. 71 [1] с.

183. Пуківський М. Б., В. В. Реченчук, Л. І. Петрух. Вивчення ефективності супозиторіїв СВАФ-М під час лікування гінекологічних захворювань у собак. *Ветеринарна медицина України*. 2009. №2. С.42.

184. Распространение и течение субинволюции матки у коров. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http:// ur.co.ua/16/54/-subinvolyuciya-matki-u-kotov.html](http://ur.co.ua/16/54/-subinvolyuciya-matki-u-kotov.html).

185. Ревунець А. С., Гришук Г. П. Гінекологічна диспансеризація корів-первісток. *Здоров'я тварин і ліки*. 2017. №4 (184). С.14.

186. Рекомендації з діагностики, лікування, профілактики та прогнозування субінволюції матки корів / Стравський Я. С., Панич О. П., Климик В. Т., Охрим С. А. / Львів, 2010. 27 [1] с.

187. Рекомендації з профілактики неплідності худоби / Зверева Г.В., Яблонський В. А., Косенко М. В. та ін. / К.: Наук. світ, 2001. 18 с.

188. Репровет. Профессиональное лечение болезней репродуктивной сферы у коров. ООО “Репровет”, Москва. 2016. 16 с.

189. Родимин Е. М. Приготовление целебных медно-серебряных растворов и металлоионотерапия. М. 2003. 157 с.

190. Ряпосова М. В., Семенова Н. Н., Невинный В. К. Видаптин для коррекции репродуктивной функции коров. *Ветеринария*. 2007. №4. С. 6–7.

191. Ряпосова М. В., Семенова Н. Н., Невинный В. К. Видаптин для коррекции репродуктивной функции коров в йоддефицитной зоне. *Ветеринария*. 2008. №1. С. 10–31.

192. Самохин В. Т., Шахов А. Г. Своевременно предупреждать незаразные болезни животных. *Ветеринария*. 2000. №6. С. 3–6.

193. Самохин В. Т. Хронический комплексный гипомикроэлементоз и здоровье животных. *Ветеринария*. 2005. №12. С. 3–5.

194. Селеносодержащие препараты для профилактики болезней половых органов у коров / А. Г. Нежданов, В. И. Беляев, С. И. Лысенко, В.А. Сафонов / *Ветеринария*. 2005. №12. С. 32–34.
195. Середин В. А., Р. Т. Кадыкоев. Проблема интенсификации воспроизводства в скотоводстве в новом тысячелетии. *Вестник ветеринарии*, 2007. №42. С. 24–51.
196. Сергеев Ю. В. Хроническая субинволюция матки у коров: дис. канд. вет. наук: 16.00.07 / Воронеж, 2004. 145 с.
197. Серянкин А. В. КРС. Чтобы коровы приносили прибыль. Группа компаний “Провими”, 2015. 5 с.
198. Сидоренко О. Ф. Методи та засоби профілактики гіповітамінозів і мікроелементозів у тварин. *Ветеринарна медицина України*. 2009. №12. С. 34–35.
199. Сидоркин В. А., Гавриш В. Г. Опыт применения В-адреноблокаторов в акушерско-гинекологической практике. *Науково-технічний бюлетень і БТ, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок*. Львів: “Тріада Плюс”. 2005. В.6, 3-4. С. 350–355.
200. Симптомы субинволюции матки у коров. [Электронный ресурс].— Режим доступа: http://pticainfo.ru/article/?ELEMENT_ID=2779
201. Ситарчук В. Пиво й кориця і корові згодиться. *Здоров'я тварин і ліки*. 2017. №5. С.18.
202. Словник термінів відтворення тварин. / За ред. Харути Г. Г. – К.: Центр учбової літератури, 2010. 95 [3] с.
203. Смирнов С. Л. Морфофункциональные изменения в организме коров костромской породы при дисфункциях яичников и их коррекция: автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. вет. наук: спец. 16.00.02 / Кострома. 2008. 20 с.
204. Современная акушерская тактика при послеродовом эндометрите. / Орджоникидзе Н. В., Касамбулатов Н. М., Королева Т. Е. и др. / *Мать и дитя*: Материалы VII Российского форума, 11-14 окт. 2005 г. М., 2005. С. 187–188.

205. Сравнительная оценка эффективности методов определения осмолярности и средних молекул в прогнозе течения инсультов / Породов М. А., Левченко Н. И., Габриолян Н. И. и др. / *Лабораторное дело*. 1990. №5. С. 10–12.

206. Стимуляция воспроизводительной функции молочных коров эстрофаном / А. М. Чамаев, М. В. Вареников, А. В. Хурсаченко, А. Н. Иванов / *Ветеринария*. 2007. №11. С. 12–15.

207. Стравський Я. С., С. А. Охрим. Антиоксидантна активність сироватки крові та лохій корів за різного перебігу післяродового періоду. *Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва*. XIII Міжнародна науково-практична конференція професорсько-викладацького складу та аспірантів. Редкол. М. Д. Мельничук (відп. ред.) та ін. Київ НУБІП, 2014. С. 173–175.

208. Стравський Я. С. Ветеринарний контроль і нагляд за патологією органів відтворення великої рогатої худоби. Методичні рекомендації. Тернопіль, 2005. 50 [1] с.

209. Стравський Я. С. Визначення схеми лікування післяродового гнійно-катарального ендометриту корів. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*. *Ветеринарні науки*. Зб. наукових праць. Харків: Стильиздат, 2009. В.19. ч.2. Т2.С. 308–311.

210. Стравський Я. С. Вміст Na, K, Ca, Mg у сироватці крові і лоціях корів за різного перебігу післяродового періоду. *Науковий вісник ветеринарної медицини* / Редкол. А. С. Даниленко (гол. ред.) та ін. Біла Церква, БНАУ, 2014. Випуск 13 (108). С. 245–248.

211. Стравський Я. С. Діагностичне значення цитологічного методу дослідження мазків слизової піхви корів у післяродовий період. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького*. Львів, ЛНУВМБТ, 2009. Т.11. N2 (41), ч.1.С. 314–317.

212. Стравський Я. С. Діагностично-прогностичне значення вмісту сіалових кислот у лохіях корів. *Науковий вісник. Національного університету біоресурсів і природокористування України*. Київ, НУБІП України, 2009. Вип. 136. С. 125–129.

213. Стравський Я. С., О. П. Панич. Клінічні та лабораторні методи дослідження корів, післяродові захворювання статевої системи їх терапія і профілактика. Тернопіль, ФО-П Шпак В. Б., 2008. 31 [1] с.

214. Стравський Я. С. Показники лохий корів при субінволюції матки. *Ветеринарна біотехнологія. Бюлетень ДНДКІ БММ, ІВМ НААН*. 2012. № 20. С.185–190.

215. Стравський Я. С. Прогнозування, діагностика, лікування та профілактика ускладнень субінволюції матки у корів: дмс. доктора вет. наук: 16.00.17/ К., 2011. 431 с.

216. Стравський Я. С., Охрим С. А. Тест кристалізації слизу у діагностиці стану статевої системи корів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. Львів: ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького, 2008. №2 (37), ч.1. С. 334–337.

217. Субінволюція матки у корів. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://webmvc.com/bolezni/livestock/tocology/subinv.php>.

218. Сучасний погляд на морфологію запалення. *Ветеринарна медицина України*. 2000. N12. С.12–13.

219. Теорія і практика нормованої годівлі великої рогатої худоби: [Монографія] / Г. О. Богданов, В. М. Кандиба, І. І. Ібатуллин, М. Г. Повозніков та ін. / Житомир: Рута: 2012. 860 с.

220. Тищенко Я. Г., Шеремета В. І., Себа М. В. Активність ферментів, вміст глюкози та мікроелементів у сироватці крові корів у різні дні після отелення. *Науковий вісник ЛНАВМ імені С. З. Гжицького*. Львів, ЛНАВМ імені С. З. Гжицького, 2007. Т9. №1 (32). С. 138–142.

221. Тулев Ю. В., Гулева Н. П. Терапія коров с начальной стадией генерализованного воспалительного процесса. *Ветеринария*. 2007. №10. С. 7–8.

222. Шляхи зниження неплідності у корів / Ушкалов В. О., Гужвинська С. О., Макеєв В. Ф. та ін. / *Вісник аграрної науки*, 2004. №1 С.32–34.
223. Федорків О. П. Прогнозування, гострого післяродового ендометриту у корів у ранній післяотельний період. *Тваринництво України*. 2014. №10. С. 24–27.
224. Федорків О. П. Прогнозування, діагностика та профілактика гострого післяродового ендометриту у корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 ветеринарне акушерство / Львів, 2015. 20 с.
225. Фізіологія і патологічне розмноження великої рогатої худоби / Калиновський Г. М., Яблонський В. А., Хомин С. П. та ін. / Навчальний посібник. Житомир: ФОП Євенок О.О., 2014. 420 с.
226. Фролов В. І. З досвіду боротьби з неплідністю. *Ветеринарна медицина України*. 2005. №2. С. 35.
227. Харенко Е.А., Ларионова Ж.И., Демина Н.Б. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2009. т.43, 34. С. 21–29.
228. Харенко М.І., Чекан О.М., Костюченко В.І. Особливості перебігу родів і післяродового періоду у свиноматок на тлі попередньої затримки посліду. *Сільський господар*, 2013. №3-4. С. 13–16
229. Харута Г.Г., О.М. Недвига. Нові методи діагностики і профілактики післяродових хвороб і неплідність корів. *Аграрні вісті*, 2002. № 3. С. 38–39.
230. Хмельницький Г.О., Хеменко В.С., Канюка Ю.І. Ветеринарна фармакологія. *Ветеринарна фармакологія*. Харків: Парітет ЛТД, 1995. 480с.
231. Хоменко В., Хоменко Н. Раціональне використання антибіотиків. *Ветеринарна медицина України*. 1997. №11. С. 29–30.
232. Хронический эндометрит у коров (причини и лечение). По материалам компании “Intervet”. – Україна. *Сучасна ветеринарна медицина*. 2005. № 5. С. 24–27.
233. Норми і раціони годівлі молодняка великої рогатої худоби м'ясних порід та типів / А.Т. Цвігун, М.В. Зубець, Ю.Ф. Мельник, І.І. Ібатуллін, М.Г.

Повозніков, Г.О. Богданов, В.П. Лукаш, С.М. Блюсюк, В.М. Кандиба, В.Г. Кураш; ред.: А.Т. Цвігун; УААН. Поділ. держ. аграр.- техн. акад. – Кам'янець-Поділ. : Абетка, 2001. 45 с.

234. Чухрій Б.М., Дяченко О.Б. Вплив водного екстракту крові на скоротливу активність матки і відтворну здатність корів. *Науково-технічний бюлетень ІБТ, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок*. Львів: Тріада Плюс, 2005. В.6., №3-4. С. 404–408.

235. Шакиров О. Ф. Акушерско-гинекологическая диспансеризация крупного рогатого скота и свиней. *Ветеринария*. 2007. №5. С. 8–10.

236. Шепелева Т., Петухова Г. Современный метод диагностики и лечения заболеваний у животных с нарушением обмена веществ. *Ветеринария сельскохозяйственных животных*. 2009. №12. С. 24–27.

237. Шепетільніков Ю. О. Вплив годівлі високопродуктивних корів на їх здоров'я. *Науковий вісник ЛНАВМ імені С. З. Гжицького*. Львів, ЛНАВМ імені С. З. Гжицького, 2007. Т9 №2 (33). С. 104–106.

238. Шепетуша. Лікування гострого ендометриту у корів. *Здоров'я тварин і ліки*. 2006. №6 (55). С. 20

239. Шипилов В. С. Физиологические основы профилактики бесплодия коров. М.: Колос, 1977. 336 с.

240. Шляхи зниження неплідності корів / В. О. Умкалов, С. О. Гутвинська, В. Ф. Макєєв [та ін.] /. *Вісник аграрної науки*, 2004. №1. С. 32–34.

241. Шмідт Б., Деніз А. Профілактика післяродових хвороб у високопродуктивних корів. *Здоров'я тварин і ліки*. 2008. С. 12–13.

242. Яблонський В. А., Любецький В. Й. Більше уваги організації відтворення тварин. *Ветеринарна медицина України*. 2002. №5. С. 32–33.

243. Яблонський В. А. Біотехнологія відтворення тварин. К.: Урожай, 2005. 296 с.

244. A Hand book and laboratory manual. H.A. Herman, I.R. Mitchel, D. Cordon. ISBN0. 8134. 2669. 2,1984. 382 p.

245. Bearfen H., Joe John. W. Fugvay. Applied animal reproduction. 3 rd. ed. – ISBNO. 13. 040346. 6; 1992. P. 352.
246. Bone R. Toward a teory regarding. Hie pathogenesis of the systemic response syndrome. *Clinical Medicine*. 1996. v. 124, №1. P. 163–173.
247. Chander R., Kapoor N. Lipid peroxidation of the hyperlipemic rat serum lipoproteins in chronic ethanol and acetaldehyde administration. *J. Bioscience*. 1988. 13, №3. P. 5892–5899.
248. Ciwinn M.R., Vallyathan V. Nanoparticles: Health effects – pros and cons. *Envizonm. – Hlth Rerspect*. 2006. № 14 (12). P. 1818–1825.
249. Clarke I.J., S.Pompolo. Synthesis secretion of Gn RH. *Anim. Reprod. Sci*, 2005. №88. P. 29–55.
250. Concentration of some elements in dairy cows with reproductive disorders / Ceylan A, Serin I, Aksit H, Seyrek K. / *Bull. Veter. Inst. In Pulawy*. 2008. Vol. 52, №1. P. 109–112.
251. Ebbesen M., Jensen T. Nanomedicine: technigues potentials, and ethical implications. *J. Biomed. Biotechnol*. 2006. №5. P. 513–516.
252. Effect of trace mineral supplementation during transition period on postpartum disorders and reproductive performance in dary cows / Nikaidou S., Kusakari N., Ohtaki T. et all /. *J. Japan Veter. Med. Assn*. 2008 Vol. 61. №3. P. 205–209.
253. Faro S. Pospartum endometritis. *Clin. Perinatal*. 2005. Vol. 32, №3. P. 803–814.
254. Gardo S. Bacterial vaginosis. *Orv. Hetil*. 1998. Vol. 139, №23. P. 1403–1408.
255. Ginter O.J., Donadeu G.X., Bergfelt D.R. Mechanism of follide deviation in monovular farm species. *Anim. Reprod. Sci.*, 2003 № 78:23 P. 9–25.
256. Herbert C.A., Trigg T.E.. Aplications of Gn RH in the control and management of fertility in female animals. *Animal Reproduction Science*, 2005. № 88. P. 141–153.

257. Jaskowski J.M., Olechewicz J., W. Nowar. Several reasons for decreasing fertility in dairy cows. *Med. Veter.* 2006. V 62, №4. P. 385–389.

258. Koenig J. Q., Mar T. F., Allen R. W. Pulmonary effects of indoor – and outdoor – generated particles in childrens with astnma. *Hlth Perspect.* 2005. №113. P. 499–503.

259. Lesli K., Keefe G. Decision – making in clinical mastitis therapy programme *Bull of the IDE.* Dairy federation. 1997. №330. P. 21–23.

260. Mc. Kinnon., C.N., Rowlands J., Bramley A.J. The effect of udder preparation before milking ad contamination from the milking plant on bacterial number in bulk milk of eigh herds. *J.Dairy Res.* 1990. № 57. P. 307–318.

261. Moghimi S. M., Hunter A.C., Murray J. C. Nanomedicine: current status and future prosqects. *FASEBJ* 2005. №19 (3). P. 311–330.

262. NRC – National Research Council // Nutrient Reguirements of Puiry cattle– Washington, National academy of science, 1989. 195 p.

263. Perez J.M., Josephsom L., Weissleder R. Use of magnetic nanoparticles as nanosensors to probe for molecular interactions. *Chembiochem.* 2004. № 5. P. 261–264.

264. Samsonova M.V. Nanomedicine: current approach to diagnosis and treatment of diseases and safety issues. *Pulmonologia.* 2008. №5. P. 5–13.

265. Shama-Esfandabadi N., A. Shirazi, H. Ghasemzadex-Nava. Pregnancy rate following post-insemination intrauterine treatment of endometritis in dairy cattle. *Jornal of veterinary Medicine Scaves*, 2004. Vol 51. №3. P.155–156.

266. Structure – function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin. / Melamed F., Lache O., Enay BL. Etal /. *Blood.* 2001. №98. P. 3693–3698.

267. The veterinary clinics of North America. Food Animal Practice. Female bovine Infecility / F.William, Ir. Braun, S. Robert, S. Quist. / *W.B. Sanders company*, 1993. V.9. №2. P. 237–238.

268. Traecter W. Penethamat – hydrojodid und amoxicillin nach paranteraler Application. Eutewerfugbarkeit Van Penicillin A. kleinhas S. – Tierarztl. Umach. 1999. Jg 54. №9. P. 511–519.

269. Valice B.L. Biochemistry, physiology and Pathology of zinc. *Physiological Reviews*. 1959. №39 - №3. P. 35–44.

270. Veterinary Reproduction obstetriest / Geoffrey H. Arthur David Noakes, Harold Pearson et al. / W.B. Saunders Company Ltd, 1996. 726 p.

271. Weems C.W., Weems Y.S., Randel R.D. Prostaglandins and reproduction in female farm animals, *Vet.J.*, 2006. №171. P. 206–228.

272. 15 thint. Symq. Nanostructure: Physicy and Technology. Novosibirsk, Russia, 2007. 370 p.

ДОДАТКИ

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

1. Стефаник В. Ю., Стравський Я. С., **Кобилюх І. Б.** Супозиторії із вмістом наночастинок Феруму в корекції антиоксидантного захисту організму корів після отелу. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Львів, 2017. Т. 19. №82 С. 201–204. *(Дисертантці належить ідея, покладена в основу статті, узагальнила результати і підготувала роботу до друку).*

2. **Кобилюх І. Б.**, Стравський Я. С. Вплив препарату “Фос-Бевіт” на стан гуморальної ланки імунної системи організму корів та перебіг у них після отельного періоду. Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок і ІБТ НААН. Львів: ДНДКІ і КД, 2017. Вип. 18, №2. С. 414–418. *(Дисертантка брала безпосередню участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів, формуванні висновків та написанні статті).*

3. **Кобилюх І. Б.** Корекція антиоксидантного захисту організму корів у період сухостою препаратами із вмістом наночастинок металів. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія «Ветеринарні науки». Львів, 2018. Том 20. №83 С. 204–207.

4. **Кобилюх І. Б.**, Стравський Я. С., Резниченко Л. С. Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Феруму на гуморальну ланку імунної системи організму корів. Ветеринарна біотехнологія. Бюлетень. Київ 2017. №30. С. 101–106. *(Дисертантка брала безпосередню участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів, формуванні висновків та написанні статті).*

5. **Кобилюх І. Б.** Вплив препаратів “Продевіт-тетра” і “Нановіт” на організм корів у період сухостою. Ветеринарна біотехнологія. Бюлетень. Київ 2018. №32. С. 255–261.

Патент України на корисну модель:

6. Стравський Я. С., **Кобилюх І. Б.** Спосіб профілактики післяродової патології корів супозиторіями із вмістом наночастинок Купруму: пат. 117562 Україна. №U2017 02265. заявл. 13.02.2017; опубл. 26.06.2017, Бюл. №12. *(Дисертантка брала безпосередню участь у розробці принципу корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування).*

Праці апробаційного характеру:

7. Стравський Я. С., Панич О. П., Стефаник В. Ю., **Кобиліух І. Б.** та ін. Діагностика, лікування та профілактика акушерської патології у корів. Львів: ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, 2017. 68 с. (Методичні рекомендації розглянуто, схвалено та рекомендовано до публікації ТК 132 «Засоби захисту тварин, корми та кормові добавки» (Протокол № 7 від 17.10.2017 р.) та Вченою радою ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок (Протокол №4 від 26.06.2017 р.) *(Дисертантці належить ідея, яка покладена в основу рекомендацій, брала безпосередню участь у проведенні досліджень, підготовці та їх написанні)*).

Тези наукових доповідей:

8. **Кобиліух І. Б.** Бактерицидна дія супозиторіїв із вмістом наночастинок металів щодо збудників гнійно-катарального ендометриту корів. Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин: матеріали щорічної науково-практичної конференції молодих вчених (Київ, 16 червня 2016). Київ. 2016. С. 33–34.

9. **Кобиліух І. Б.**, Стравський Я. С. Конструювання супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю (Тернопіль, 10-11 листопада 2016). Тернопіль. 2016. С. 350–351. *(Дисертантка брала безпосередню участь у аналізі отриманих даних, формуванні висновків, презентації роботи на конференції та підготовці роботи до друку)*.

10. **Кобиліух І. Б.** Перебіг післяродового періоду у корів за впливу на їх організм препарату “Фос-Бевіт”. Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин: матеріали щорічної науково-практичної конференції молодих вчених (Київ, червень 2017 року). Київ. 2017. С. 39–40.

Додаток Б

Склад, структура і поживність середньодобових раціонів для корів у стійловий період утримання у господарстві ТОВ Агропродсервіс – Інвест Козівського району Тернопільської області.

Вид корму	Кількість у складі раціону, кг	Суша речовина, кг	Кормові одиниці	Обмінна енергія, МДж	Сирій протеїн, г	Перетравний протеїн, г	Сирій жир, г	Сира клітковина, г	Кальцій, г	Фосфор, г	Каротин, мкг	Ферум, мкг	Кобальт, мкг	Манган, мкг	Купрум, мкг	Цинк, мкг	Йод, мкг
Сіно злаково-бобових трав	2,34	1,58	1,37	15,2	180,7	118,20	43,20	412,90	10,50	5,70	67,00	116,00	0,69	61,90	8,10	41,50	0,77
Солома озимої пшениці	2,43	0,79	0,69	7,60	90,35	59,10	21,60	206,45	5,25	2,85	33,50	58,00	0,345	30,95	4,05	20,75	0,38
Сінаж злаково-бобовий	10,0	4,42	3,84	42,56	505,96	330,96	120,96	1156,12	29,40	15,96	187,60	324,80	1,932	173,32	22,68	116,20	2,16
Силос кукурудзяний	17,5	4,27	3,69	41,04	487,89	319,14	116,64	1114,83	28,35	15,39	180,90	313,20	1,863	167,13	21,87	112,05	2,08
Зерносуші	3,80	4,75	4,11	45,60	542,10	354,60	129,60	1238,70	31,50	17,10	201,00	200,00	2,070	185,70	24,30	124,50	2,31
Всього	36,07	15,8	13,7	152	1807	1182	432	4129	105	57	670	1000	6,90	619	81	415	7,70

Потреба		15,8	12,6	148	1877	1220	380	4100	82	61	550	101 0	8,0	600	105	700	9,0
± до потреби		0	+1,1	+4,0	-70	-38	+52	+29	+23	-4,0	+120	-10	-1,1	+19	-24	-285	-1,3
% забезпеч ення		100	108, 73	102,7 0	96,27	96,88	113,68	100,71	128, 05	93,44	121,8 2	90,8 5	86,2 5	103,1 7	77,14	59,28	85,5 5

Аналіз ринку ветеринарних препаратів для лікування та профілактики акушерської патології.

ВІТЧИЗНЯНІ ПРОТИЕНДОМЕТРИТНІ ПРЕПАРАТИ

№ п/п	Назва	Лікарська форма	Діюча речовина	Підприємство-виробник
1	2	3	4	5
1	Антисепт-ЕП	Внутрішньоматкові таблетки	Енрофлоксацин – 0,1 г, преднізолон – 0,00065 г	Харківська біофабрика
2	Антисепт-ЙВС	Внутрішньоматкові таблетки	Йодвісмутсульфамід	Харківська біофабрика
3	Емульсія йодвісмутсульфаміду	Емульсія	Протимікробна	Харківська біофабрика
4	Ендосан	Рідина	Протимікробна	Тернопільський педуніверситет, Інститут біології тварин
5	Супозиторії бетіол	Супозиторії	Протимікробні	НВТ “Фітофарм”
6	Супозиторії з біостилом	Супозиторії	Протимікробні	ПФ “Рубін”
7	Супозиторії з етонієм	Супозиторії	Етоній 0,1 г	Тернопільська дослідна станція
8	Супозиторії дервіциду	Супозиторії	Протимікробні	НВО “Форматрон”
9	Супозиторії меркабен	Супозиторії	Протимікробні	Харківська біофабрика
10	Супозиторії хламідиду	Супозиторії	Флуренізид	Харківська біофабрика
11	Утеродек	Супозиторії	Протимікробний	МП “Хімовет”
12	Утеротон	Рідина	Гормональна	
13	Метрофлок	Супозиторії	Офлоксацин 0,3 г	Харківська біофабрика
14	Метродек	Супозиторії	Декаметоксин 0,5 г, діоксидин 0,05 г, анаприлін 0,01 г	Харківська біофабрика

15	Свічки діоксидні	Супозиторії	Діоксидин	ТОВ ВФ "Базальт"
16	Йодофам ендфоам	Аерозоль	Йод 0,2 г/45,2 г, йодид калію 0,4 г/45,2 г	НВФ "Бровафарма"
17	Біомос	Мазь, супозиторії	Біомас – ВХС, новокаїн, димексид	А.О. "Біомас" Харків
18	Септогель "ЕП"	Шприц-туби по 30 мл	Ендифлоксацин, преднізолон	Харківська біофабрика
19	Родовет	Порошок	Октаметеналін – октагідророданітамоній сульфат – 100, 0 г. (25-28 % стабільної роданистоводної кислоти)	Укрзооветпромпостач
20	Іглуковіт	Рідина	Іхтіол – 3,5 г, глюкоза – 20,0 г, Аскорбінова к-та – 2,0 г, спирт етиловий – 2,0 г	Укрзооветпромпостач
21	Іглукол	Однорідна масляниста рідина	Іхтіол 7 – 40 %, глюкоза – 93 %	Укрзооветпромпостач
22	Корпомакс	Порошок	Родовет – 5 г	Укрзооветпромпостач
23	Умбіліцен	Суспензія	Денатурована плацента людини в ізотонічному розчині Na Cl	Суми
24	Гівінлайф	Рідина	Натрію хлориду – 1200-1500	"Екобінф" Суми
25	Плацента денатурована емульсована (ПДЕ)	Рідина	Денатурована плацента людини в ізотонічному розчині Na Cl	"Екобінф" Суми
26	Хоріоцен	Суспензія	Денатурована хоріонічна плацента людини в ізотонічному розчині Na Cl	"Екобінф" Суми

27	Утракур	Таблетки	Сульфадіазин – 4 г, неоміцин – 50 г, тетрациклін гідрохлорид – 50 мг	
28	Йодофоам	Аерозольний балончик – 46,2 г	Jodium purum – 0,2 g, kalii iodium – 0,4 g	НВФ “Бровафарма” від фірми Пернікс фарма ЛТД (Угорщина)
29	Репродуктаза	Рідина	100 ОД ферменту органопрепарату муколітичної дії у водному розчині	Бровафарма
30	Біпол	Рідина (водний розчин бімофіту)	Органічні і мінеральні речовини	“Лейкопол” Полтава
31	Гіовінлайф	Рідина		“Екобінф” Суми
32	Офлоксацинвет	Рідина	Офлоксацину – 100 мг	ТОВ “Ветсинтез”
33	Тіловет	Рідина	Тілозину тарترات – 50 мг	ТОВ “Ветсинтез”
34	Окситетравет	Рідина	Окситетрацикліну гідрохлорид – 100 мг	ТОВ “Ветсинтез”
35	АСД-2; 3	Рідина	Низькомолекулярні органічні з'єднання, неорганічні азотні з'єднання (солі вуглекислого амонію, уксуснокислого амонію)	Новогамщинська біофабрика
36	Лінімент для лікування інфікованих довгонежаживаючих ран	Густа маса	АСД – 3, ксероформ, етоній	Новогамщинська біофабрика
37	Пользаміцин	Порошок	Олеандоміцин-фосфоріцин – 1,06, тетрациклін- гідрохлорид – 4,24	“Біовет – Україна”, Дніпропетровськ

38	Камагсол	Рідина	Кальцію хлориду – 10,0 г, магнію хлористого б- водного – 3,0 г, ніпагіну – 0,005 г	Укрзооветпромстач
39	Азокаприн	Супозиторії	105 г – азокаприну	
40	Аніклок	Супозиторії	0,5 г – ампіциліну, 0,5 г – клоксациліну натрію	
41	Антиметрит	Таблетки		
42	Бровасульфат-трийодид	Порошок	Бровасульфаттрийодид	
43	Біосан	Суспензія		
44	Ваготил	Розчин	36 % р-н ваготилу	
45	Кламоксил	Порошок, суспензія	5 % кламоксил	
46	Нестерпін	Розчин		
47	Піноутворюючі маткові свічки	Свічки	По 20 г	
48	Емульсія тілозину (Rigimentun)	Емульсія	20 мл	
49	Табле-гель	Таблетки		
50	Тетрамікоїн	Таблетки маткові, супозиторії	Тетрамікоїн (антибіотик)	
51	Ампіцилін	Суспензія шприц-катетери	Антибіотик	

ЗАРУБІЖНОГО ВИРОБНИЦТВА

1	Гінобіотик	Внутрішньоматкові таблетки	Неоміцин 350000 М.Е., окситетрациклін 0,5 г	ЛЕК Словенія
2	Сулозіторії неоміцинові	Сулозіторії	Неоміцин 0,5 г, окситетрациклін 0,5 г	ЛЕК Словенія
3	Внутрішньоматкові таблетки	Внутрішньоматкові таблетки	Тетрацикліну хлоралгідрат 2г	С.А. Інвеса
4	Утракур	Внутрішньоматкові таблетки	Сульфадіазин 4000 мг, неоміцин 50 мг, тетрацикліну гідрохлорид 50 мг.	Інтервент Інтернешнл Нідерланди
5	Метрикур	Суспензія	Цефалірину бензатин 0,5 г	Інтервент Інтернешнл
6	НЕО-вагіналь	Аерозоль	Нітримідазин 50 мг/1 мл (німоразол), окситетрацикліну хлоралгідрат 40 мг/1 мл, ністатин 100000/1 мл	С.А. Інвеса Іспанія
7	Тотоцилін	Суспензія	Ампіциліну тригідрат 20 мг/1 мл, оксациліну натрію моногідрат 40 мг/1 мл	Вауег Німеччина
8	Біодексамін	Суспензія	Проканіну пеніцилін 200000 МЕ/1 мл, дигідрострептоміцину сульфат 250 мг/1 мл, дексаметазон 1 мг/1 мл, трипеленаміну гідрохлорид 10 мг/1 мл	Інтервент Інтернешнл Нідерланди
9	Табле-гель	Внутрішньоматкові таблетки	Сульфадіазин 4000 мг, неоміцину сульфат 50 мг, тетрацикліну гідрохлорид 50 мг	Фармацеутичі Желліні Італія
10	Тинідазол	Внутрішньоматкові таблетки	Тинідазол 300 мг	Каділа Індія
11	Екзутер	Таблетки	Окситетрациклін хлористоводневий 0,50 г, неоміцину сульфат 0,50 г, 8- охсіхіноліну сульфат 0,67 г, карбаміл	Біогал Дебрецен

12	“Сильні” УТ кульки	Маткові кульки	холіну хлорид 0,002 г Хлортетрациклін 500 мг, вітамін А 100000 МО	Richter Pharma Austria
13	УТ 2000 мг	Маткове кільце	Хлортетрациклін 500 мг	Richter Pharma Austria
14	Нітвісол	Рідина	Нітвілхін 0,5 г, диметилсульфоксид 20,0 г	Сигфарм Латвія
15	Кламоксил LA	Рідина	150 мг – амоксициліну тригідрату	Пфайзер США
16	Синулокс RTU	Рідина	140 мг амоксициліну тригідрату, 35 мг клавулонової к-ти	Пфайзер США
17	Тетрамідин LA	Рідина	Окситетрацикліну дигідрат 200 мг	Пфайзер США
18	Просолвін	Розчин	Лупростіол 7,5 мг	Інтвет Інтернешнл Б.В. Нідерланди
19	Аніклокс	Палички	Ампіцилін тригідрат 577,5 мг, натрію клоксациліну 545,0 мг	Ані Медіка вест Німеччина

Додаток Г

Затверджую
Директор Тернопільської дослідної
станції Інституту ветеринарної
медицини НААН України
_____ Я. С. Стравський
„__” _____ 2015 р.

**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ НА ВИГОТОВЛЕННЯ
СУПОЗИТОРІЇВ НА ОСНОВІ НАНОЧАСТИНОК КУПРУМУ ТА ФЕРУМУ**

1. Характеристика кінцевого продукту виробництва

1.1 Супозиторії на основі наночастинок Купруму та Феруму для використання у ветеринарній медицині повинні відповідати технічним вимогам.

1.2 Супозиторії на основі наночастинок Купруму та Феруму у ветеринарії як засіб для профілактики та лікування гінекологічних захворювань у корів.

1.3 Супозиторії на основі наночастинок Купруму та Феруму білого кольору паличкоподібної форми з заокругленими кінцями.

1.4 Склад: 1) наночастинки Cu – 0,032 г; 2) наночастинки Fe – 0,050 г;
 ПЕО-400 – 0,70 г; ПЕО-400 – 0,70 г;
 ПЕО-1500 – 9,27 г. ПЕО-1500 – 9,25 г;

1.5 Пакування.

Супозиторії загортають у пергаментний папір, вкладають у тарілко-піддони по 10 штук та загортають поліетиленовою плівкою. Тарілко-піддони кладуть у ящики з картону гофрованого згідно з ГОСТ 2142-90, у дощаті ящики згідно з ГОСТ 2991-85 або фанерні ящики згідно з ГОСТ 5959-80.

1.6 Маркування.

У тарілко-піддон вкладають етикетку з паперу етикеткового згідно з ГОСТ 7625-86, на якій вказують назву підприємства-виробника і його товарний знак, назву препарату, номер серії, номер контролю та дату виготовлення.

1.7 Транспортування.

Транспортування супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму здійснюють відповідно до вимог ГОСТ 17768 усіма видами критого транспорту згідно „Правил перевезення вантажів”, що діють на даному виді транспорту.

1.8 Зберігання.

Зберігають супозиторії у критих приміщеннях у тарі підприємства-виробника при температурі +4–8 °С по групі А згідно з ГОСТ 155.

1.9 Гарантії виробника.

Підприємство-виробник гарантує відповідність якості супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму вимогам ТУ за умов дотримання правил транспортування, зберігання та застосування.

Гарантійний термін придатності супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму становить 2 роки.

2. Хімічна схема виробництва

При виготовленні супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму хімічних перетворень немає, тому хімічна схема виробництва відсутня.

3. Технологічна схема виробництва

ДР-1 Санітарна підготовка виробництва.

к-1

ДР-1.1 Приготування дезінфікуючих розчинів.

ДР-1.2 Санітарна підготовка та обробка виробничих приміщень.

ДР-1.3 Санітарна підготовка обладнання.

ДР-1.4 Санітарна підготовка технологічного одягу.

ДР-1.5 Санітарна підготовка персоналу.

ТП-2 Виготовлення супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму.

ТП-2.1 Зважування ПЕО-400, ПЕО-1500, наночастинок Купруму та Феруму.

к-2.1

ТП-2.2 Розплавлення ПЕО-1500.

ТП-2.3 Приготування суспензії ПЕО-400 з наночастинками Купруму та Феруму.

к-2.3

ТП-2.4 Приготування сплаву ПЕО-1500 і суспензії ПЕО-400 з наночастинками Купруму та Феруму.

к-2.4

ТП-2.5 Змащування форм вазеліновою олією.

ТП-2.6 Виливання супозиторіїв і охолодження форми у холодильнику.

к-2.6

ТП-3 Фасування супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму.

к-3

ТП-4 Маркування та пакування тарілко-піддонів із супозиторіями.

к-4

4. Характеристика сировини, матеріалів, напівфабрикатів

Найменування	Категорія і номер НТД	Функціональне призначення
1. Основна сировина		
Наночастинки Купруму	ТУ У 10.9-30284062-001:2014	Основний інгредієнт
Наночастинки Феруму	ТУ У 10.9-30284062-001:2014	Основний інгредієнт
ПЕО-400	ТУ У 6-00205601083.2000, изм.1, 2	Основний інгредієнт
ПЕО-1500	ТУ У 20.1-32257423-134:2012	Основний інгредієнт
2. Допоміжна сировина		
Олія вазелінова	Фармакопейне	Для змащування форм для супозиторіїв
Вода питна	ГОСТ 2874-82	Для миття обладнання, приміщень
Вапно хлорне	ГОСТ 1692-85	Дезінфікуючий засіб
Хлорамін „Б”	ТУ 6-01-468938776-89	Дезінфікуючий засіб
Порошок пральний „Персіл”	ГОСТ 25644-96	Миючий засіб
3. Матеріали для фасування та пакування		
Пачка картонна	ГОСТ 12301-87	Для пакування тарілко-піддонів
Етикетки з паперу етикеткового	ГОСТ 7625-86	Для вкладання у тарілко-піддони
Тарілко-піддони		Для укладання

		супозиторіїв
Плівка поліетиленова		Для упакування супозиторіїв у тарілко-піддони

5. Характеристика обладнання

- | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Ваги технічні 2-го класу точності | для зважування від 1 кг. |
| 2. Ваги аналітичні | для зважування від 1 мг. |
| 3. Мазетерка ХЛМ-2 | для отримання супозиторної маси. |
| 4. Холодильник „КОДРИ” | для охолодження супозиторіїв. |
| 5. Лампа бактерицидна ОБЛ | для дезінфекції приміщення. |

6. Викладення технологічного процесу

ДР-1 Санітарна підготовка виробництва.

Із метою запобігання мікробного забруднення супозиторіїв необхідно проводити відповідні санітарні заходи.

ДР-1.1 Приготування дезінфікуючих розчинів.

Для приготування 10 н, 1 % або 2 % розчинів хлораміну в скляній ємкості об'ємом 10 л розчиняють 100 г хлораміну для 1 %-го розчину та 200 г – для 2%-го розчину в 1 л дистильованої води. Після розчинення хлораміну приливають 9 л дистильованої води і ретельно перемішують.

Для приготування 1 % та 2 % розчину хлорного вапна спочатку готують його 10 % розчин. Для цього у скляному посуді об'ємом 10 л розчиняють 1 кг хлорного вапна у 10-ти л води, яку додають поступово, періодично розмішуючи. Отриманий розчин хлорного вапна ще декілька раз перемішують, відстоюють одну добу, фільтрують. З отриманого 10 % розчину готують 1 % або 2 % розчини, беручи 1 чи 2 л приготовленого розчину хлорного вапна та доводять водою до об'єму 10 л. Дезінфікуючі розчини готують у рукавицях, захисних окулярах, 4-шаровій марлевій масці, спецодязі. Розчини зберігають у спеціально відведеному місці.

ДР-1.2 Стіни та стелі виробничих приміщень повинні бути пофарбовані олійною фарбою, що легко піддається обробці миючими засобами.

Фарбування всіх виробничих приміщень проводити не рідше одного разу на рік. Підлога повинна бути водонепроникна, гладка, без щілин із зручною для миття поверхнею. Прибирання її проводиться щодня. Для знезараження підлоги використовують 1 % розчин пероксиду гідрогену з 0,5 % розчином миючого засобу, або 1–2 % розчин пероксиду гідрогену з 0,5 % розчином миючого засобу, або 1–2 % розчином хлораміну чи хлорного вапна.

Прибирання робочих місць проводять щоденно 3 % розчином пероксиду гідрогену з 0,5 % розчином миючого засобу. Після чого вмикають бактерицидні лампи не менше як на 2 години.

ДР-1.3 Підготовка обладнання, приладів та інвентаря.

Обладнання розташовують так, щоб до нього був вільний доступ. Обладнання, прилади, інвентар необхідно утримувати в чистоті та порядку. Перед початком роботи їх протирають 0,5 % розчином перексиду гідрогену з 0,5 % розчином миючого засобу „Персіл” з наступним ополіскуванням теплою водою.

ДР-1.4 Підготовка технологічного одягу.

Прання технологічного одягу проводять один раз на 5 днів. Для цього використовують синтетичні миючі засоби, що мають високі піноутворюючі властивості. Після прання одяг ополіскують у теплій воді, потім у холодній протягом 5–10 хвилин. Маски замочують у розчині прального порошку на 1,5–2 години, перуть, прополіскують під проточною водою. Чистий одяг зберігають у спеціально відведеному для цього місці.

ДР-1.5 Санітарна підготовка персоналу.

Обслуговуючий персонал є одним із основних джерел забруднення мікроорганізмами виготовлених препаратів. Оскільки найбільша кількість мікроорганізмів виділяється із верхніх дихальних шляхів, волосся та шкіри, до обслуговуючого персоналу ставляться наступні вимоги:

- одягати технологічний одяг (халат, маска), а також шапочку або косинку, які повністю закривають волосся;
- носити тапочки на шкіряній підшві;
- суворо заборонено вхід у технологічні приміщення постороннім; обмежити переміщення персоналу;
- забороняється носити ювелірні вироби (персні);
- забороняється курити та приймати їжу;
- про кожне захворювання (шкірне, застудне, порізи, нариви) ставити до відома інженерно-технічного працівника (відповідального за роботу).

Працівники, у яких виявлені гнійничкові захворювання або грибкові ураження шкіри, до роботи на ділянках виготовлення лікарського засобу не допускаються.

Перед початком роботи, через кожні 2–3 години, а також після прийому їжі та відвідування санвузла необхідно мити руки з милом.

ТП-2 Виготовлення супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму.

Технологічний процес виготовлення супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму методом виливання складається із наступних етапів:

ТП-2.1 Зважування ПЕО-400, ПЕО-1500, наночастинок Купруму та Феруму.

ТП-2.2 Розплавлення ПЕО-1500.

ТП-2.3 Приготування суспензії ПЕО-400 з наночастинками Купруму та Феруму.

ТП-2.4 Приготування сплаву ПЕО-1500 і суспензії ПЕО-400 з наночастинками Купруму та Феруму.

ТП-2.1 Зважування ПЕО-400, ПЕО-1500, наночастинок Купруму та Феруму.

Для приготування 1000 паличок необхідно зважити наступні кількості складників:

- 1) Наночастинки Купруму - 0,032 кг,
- Поліетиленоксиду-400 - 0,700 кг,

Поліетиленоксиду-1500 - 9,300 кг.
2) Наночастинки Феруму - 0,050 кг,
Поліетиленоксиду-400 - 0,700 кг,
Поліетиленоксиду-1500 - 9,250 кг.

Наночастинки Купруму та Феруму зважуємо на аналітичних вагах. Поліетиленоксид-400 зважуємо в хімічному стакані. Поліетиленоксид-1500 зважуємо на вагах 2-го класу точності у зручному посуді.

За необхідності виготовлення інших кількостей супозиторіїв, потрібно зробити відповідні перерахунки.

ТП-2.2 Розплавлення ПЕО-1500.

Розплавлення ПЕО-1500 проводимо на водяній бані у мазетерці УПМ-2, постійно слідкуючи за рівнем води (використовуємо дистильовану воду). Візуально проводимо контроль для відсутності у сплаві механічних домішок.

ТП-2.3 Приготування розчину на основі наночастинок Купруму та Феруму в ПЕО-400.

У фарфоровій ступці готуємо гомогенну суспензію на основі наночастинок Купруму та Феруму в ПЕО-400. Ступку підбираємо з таким розрахунком, щоб вона була більша по об'єму у 8–10 разів від кількості маси, що виготовляється.

ТП-2.4 Приготування сплаву ПЕО-1500 з розчином на основі наночастинок Купруму та Феруму в ПЕО-400.

До розігрітого ПЕО-1500 без наявності твердих часток додаємо, постійно помішуючи, гомогенну суспензію на основі наночастинок Купруму та Феруму в ПЕО-400. Намагаємось отримати однорідний сплав.

ТП-2.5 Змазування форм вазеліновою олією.

Механічні розбірні форми для виготовлення паличок змазуємо марлевым тампоном, змоченим у вазеліновій олії фармакопейної якості та чистоти.

ТП-2.6 Виливання супозиторіїв і охолодження форми в холодильнику.

Для зручності виливання супозиторіїв проводимо з фарфорового стакана, який попередньо нагріваємо. Із мазетерки переливаємо частинами супозиторну масу у фарфоровий стакан, а потім розливаємо в охолоджені форми. Ставимо їх у морозильну камеру холодильника до повного затвердіння супозиторної маси.

ТП-3 Фасування супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму.

Після затвердіння супозиторії виймають із форми, загортають кожну паличку у пергаментний папір і фасують по 10 штук на тарілко-піддони.

ТП-4 Маркування та пакування тарілко-піддонів із супозиторіями.

У тарілко-піддони з супозиторіями вкладають етикетку, а також настанову по застосуванню, обтягують поліетиленовою плівкою. Потім їх вкладають у ящики стовпцями (не більше десяти в одному стовпці). Ящики заклеюють липкою стрічкою, вказують кількість, назву підприємства-виробника, товарні знаки та номер серії, номер контролю, дату виготовлення, термін придатності, умови зберігання, дані ТУ, масу бруто, попереджувальний напис „Верх, не кантувати”.

7. Матеріальний баланс

Витрачено		Одержано	
Найменування сировини	Кількість	Найменування кінцевого продукту та відходів	Кількість
Наночастинки Cu	0,032 кг	Готовий продукт: супозиторії на основі наночастинок Купруму	1000 штук
ПЕО-400	0,700 кг		
ПЕО-1500	9,270 кг		
Разом	10,0 кг	Разом	1000 штук
Наночастинки Fe	0,050 кг	Готовий продукт: супозиторії на основі наночастинок Феруму	1000 штук
ПЕО-400	0,700 кг		
ПЕО-1500	9,250 кг		
Разом	10,0 кг	Разом	1000 штук

8. Відходи виробництва

При виробництві супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму у вигляді паличок відходи відсутні.

9. Контроль виробництва

На схемі технічного процесу буквою К позначені контрольні точки, дотримання яких забезпечує правильність виконання технологічного процесу.

Контроль за ходом технологічного процесу і перевірку контрольних точок здійснює працівник, відповідальний за дану операцію або весь технологічний процес.

№ контролю	Назва стадії	Показник, що контролюється
К-1	Санітарна підготовка виробництва	Чистота приміщення, обладнання та технологічного одягу, дотримання санітарних вимог персоналом
К-2.1	Зважування наночастинок Купруму та Феруму, ПЕО-400, ПЕО-1500	Точність зважування
К-2.2	Розплавлення ПЕО-1500	Відсутність твердих часток і механічних домішок

К-2.3	Приготування суспензії ПЕО-400 з наночастинками Купруму та Феруму	Гомогенність та однорідність розчину
К-2.4	Приготування сплаву ПЕО-1500 і суспензії ПЕО-400 з наночастинками Купруму та Феруму	Гомогенність та однорідність сплаву
К-2.5	Виливання супозиторіїв	Рівномірне заповнення супозиторних комірок
К-3	Фасування супозиторіїв	Кількість супозиторіїв на тарілко-піддонах, якість пакування
К-4	Маркування та пакування	Перевірка оформлення етикеток та транспортної тари

Контроль за якістю отримання продукту проводиться лабораторією згідно з вимогами, вказаними у технічних умовах. Перевірку приладів проводить служба Тернопільського центру стандартизації, сертифікації та метрології.

10. Техніка безпеки та пожежна безпека при виготовленні супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму

При виготовленні супозиторіїв на основі наночастинок Купруму та Феруму необхідно дотримуватись вимог техніки безпеки при роботі з електроприладами та дезінфікуючими розчинами згідно з „Інструкцією з техніки безпеки і пожежної безпеки при роботі у хімічній лабораторії”.

Додаток Д

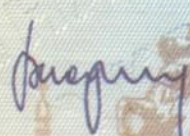
УКРАЇНА

**ПАТЕНТ****НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****№ 117562****СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯРОДОВОЇ ПАТОЛОГІЇ
КОРІВ СУПОЗИТОРІЯМИ ІЗ ВМІСТОМ НАНОЧАСТИНОК
КУПРУМУ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 26.06.2017.

Директор департаменту інтелектуальної
власності Міністерства економічного
розвитку і торгівлі України

 В.О. Жалдак





МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117562** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61D 17/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **ч 2017 01275**

(22) Дата подання заявки: **13.02.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **26.06.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.06.2017, Бюл.№ 12**

(72) Винахідник(и):
**Стравський Ярослав Степанович (UA),
Кобилюх Ірина Богданівна (UA)**

(73) Власник(и):
**ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДОСЛІДНА СТАНЦІЯ
ІНСТИТУТУ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ АГРАРНИХ
НАУК УКРАЇНИ,
вул. Тролейбусна, 12, м. Тернопіль, 46027
(UA)**

**(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯРОДОВОЇ ПАТОЛОГІЇ КОРІВ СУПОЗИТОРІЯМИ ІЗ ВМІСТОМ
НАНОЧАСТИНОК КУПРУМУ**

(57) Реферат:

Спосіб профілактики післяродової патології корів супозиторіями із вмістом наночастинок купруму включає використання поліетиленоксиду 400 і 1500, відповідно по 10,23 % і 89,77 %, та наночастинок Cu-0,005 %. Це призводить до підвищення зручності у застосуванні, ефективності у профілактиці післяродової патології та відсутність антибіотиків у продукції тваринництва.

UA 117562 U

UA 117562 U

Корисна модель належить до сільського господарства, а саме до ветеринарної медицини, та може бути використана для профілактики післяродової патології корів (субінволюції матки, ендометритів, цервіцитів, вагінітів) та як післяродова санація матки.

5 Пошукам новітніх методів профілактики післяродової патології у корів приділяється значна увага як вітчизняних, так і зарубіжних вчених. Нині основним методом профілактики внутрішньоматкових інфекцій, після оперативного видалення посліду, залишається локальна етіотропна терапія, яка базується на введенні протимікробних і протизапальних препаратів в матку. Стандартні схеми застосування сучасних антимікробних препаратів не завжди забезпечують достатній терапевтичний ефект, призводять до розвитку резистентності у мікроорганізмів, а також пригнічують окремі природні механізми локального і загального антимікробного захисту. Отже, підбір ефективної діючої речовини та безпечної основи є необхідними складовими для створення ефективного фармакологічного засобу профілактики післяродової патології, що забезпечить збереження високої продуктивності тварини та сприятиме одержанню екологічно безпечної продукції [1-5].

15 В Україні поширена практика застосування препарату „Метоксин“, до складу якого входить метилурацил і сульфадиметоксин на поліетиленоксидній основі [6], а також препарату „Метродек“ з діючою речовиною декаметоксин у спеціальній основі (ТУ У 24.4.00485670.027-2002) [7]. Профілактична доза препаратів для одноразового введення - 3 палички після видалення посліду.

20 Недоліком даних препаратів є висока концентрації у них антибіотика.

Подібним до запропонованого є спосіб профілактики і лікування затримання посліду у корів, який передбачає використання аерозольного препарату („Гістерозол“, у складі якого є окситетрацикліну гідрохлорид - антибіотик тетрациклінового ряду, підтримує та заміщує функціональні властивості ендометрію). Препарат забезпечує регенерацію слизової оболонки матки, але не запобігає подальшим ускладненням у післяродовому періоді корів. Поряд з цим 25 недоліком препарату є розвиток резистентності бактерій до окситетрацикліну.

За найближчий аналог вибрано спосіб профілактики і лікування затримання посліду у корів, який передбачає введення після отелу в порожнину матки лікарського засобу місцевої дії „Метрофлос-Л“, який активізує функціональні властивості шару муцинового слизу ендометрію.

30 В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб профілактики післяродової патології корів шляхом введення в матку засобу місцевої дії, що сприятиме нормалізації процесу водного обміну між кров'ю і тканинами простором, активізації процесу зв'язування і транспортування вуглеводів, ліпідів і гормонів на фоні зниження інтоксикації організму та підвищення його антиоксидантної функції.

35 Для вирішення поставленої задачі підібрано основу у фармакопейній лікарській формі супозиторію (палички) та діючу речовину - наночастинки Купруму. Купрум приймає активну участь окислювально-відновних процесах і газообміні. Солі Купруму діють подібно до каталази, оксидази, пероксидази, сприяють утворенню купрумвмісних білків, що входять до складу еритроцитів, сироватки крові, печінки, підвищують засвоєння солей Кальцію і Фосфору, а також активують імунобіологічні властивості тваринного організму.

40 Застосовують супозиторії для профілактики післяродової патології у корів (субінволюції матки, ендометритів, цервіцитів, вагінітів). Вводити одноразово, по три супозиторії, внутрішньоматково.

45 Досліди проводились в ПАП „Агропродсервіс інвест“ Козівського району Тернопільської області на коровах української молочної чорно-рябої породи у зимово-весняний період. Було сформовано контрольну та дослідну групи (по n=5). Тваринам дослідної групи на 1 добу, після відходження посліду, в порожнину матки вводили три супозиторії із вмістом наночастинок Купруму. Профілактичну дію препарату визначали за тривалістю сервіс-періоду та індексом осіменіння. Контрольній групі тварин вводили аерозольний засіб місцевої дії „Метрофлос-Л“.

50 Супозиторії із вмістом наночастинок Купруму легко вводяться у порожнину матки та забезпечують рівномірний розподіл діючої речовини в порожнині матки (табл. 1).

UA 117562 U

Таблиця 1

Порівняльна характеристика реологічних показників супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму та препарату-аналогу „Метрофлоркс-Л”

Показники порівняння	Аналог „Метрофлоркс-Л”	Супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму
1	2	3
Склад препарату	Поліетиленоксид-400-10,23 % Поліетиленоксид-1500-89,77 % Левофлорксацин - 0,008 %	Поліетиленоксид-400-10,23 % Поліетиленоксид-1500-89,77 % Наночастинки Си - 0,005 %
Зовнішній вигляд	Супозиторіїв білого кольору	Супозиторіїв сірого кольору
Однорідність вмісту, консистенція	Однорідна маса без вкраплень, тверда	Однорідна маса без вкраплень, тверда
Форма	Циліндрична із заокругленим кінцем	Циліндрична із заокругленим кінцем
Маса	9.0-10,5	9.5-10,5
Застосування	Профілактика післяродових ендометритів у корів	Профілактика післяродових ендометритів у корів
Доза	3-4 супозиторіїв	3 супозиторіїв
Термін зберігання	2 роки	2 роки

5 Результати клінічних досліджень профілактичної дії супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму проявлялись у скороченні сервіс-періоду на 26 діб ($p < 0,01$) та зменшенні індексу осіменіння корів на 0,3 (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму на перебіг післяродового періоду корів,
 $M \pm m, n=5$

Групи корів	Сервіс-період, діб	Індекс осіменіння
Контрольна	86,00±6,00	1,6
Дослідна	60,00±2,00*	1,3

Примітка. * $P \leq 0,01$ - у порівнянні з контрольною.

Отже, супозиторіїв із вмістом наночастинок Купруму профілактикують розвиток післяродової патології у корів та забезпечують скорочення сервіс-періоду і зниження індексу осіменіння.

10

Джерела інформації, взяті до уваги при описі корисної моделі.

1. Гончаров В. П. Профілактика и лечение гинекологических заболеваний коров / В. П. Гончаров, В. А. Карпов. - М.: Росагропромиздат, 1981.-189 с.

15

2. Гончаров В. П. Профілактика и лечение гинекологических заболеваний коров / В. П. Гончаров, В. А. Карпов. - М.: Росагропромиздат, 1991.-190 [1] с.

3. Державна Фармакопея України / Науково-експертний фармакопейний центр. - К.: РІРЕГ, 2001.-527 с.

20

4. Ображей А.Ф. Терапевтична ефективність препарату „Цефтіоклін” при лікуванні корів, хворих на метрит / А.Ф. Ображей, Ю.В. Жук, В.А. Ситник // Ветеринарна біотехнологія.-2013. - № 22. - С 402-405.

5. Україна Патент № 41023; А61К31/00. Заявка № 2001010103 від 03.01.2001, Калиновський Г. М, Журавльов В. Д., Журавльова О. В. № 7., 2001 р. "Спосіб профілактики і лікування затримання посліду у корів".

25

6. Україна Патент № 88946 А61К 9/02 А61К31/00 Заявка № u201311499 від 30.09.2013, Стравський Я.С., Федорків О.П., опубл. 10.04.2014, Бюл. №7, Спосіб профілактики післяродової патології корів супозиторіями "Метоксин".

7. Технічні умови „Метродек” ТУ У 24.4.00485670.027-2002.

UA 117562 U

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб профілактики післяродової патології корів супозиторіями із вмістом наночастинок купруму, який включає використання поліетиленоксиду 400 і 1500, відповідно по 10,23 % і 89,77 %, та наночастинок Cu-0,005 %, характеризується зручністю у застосуванні, ефективністю у профілактиці післятельної патології та відсутністю антибіотиків у продукції тваринництва.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

(11) **117562**(19) **UA**(51) МПК (2017.01)
A61D 17/00

-
- | | | | |
|---|--------------------------|-------------------|---|
| (21) Номер заявки: | u 2017 01275 | (72) Винахідники: | Стравський Ярослав
Степанович, UA,
Кобилюх Ірина Богданівна,
UA |
| (22) Дата подання заявки: | 13.02.2017 | | |
| (24) Дата, з якої є чинними
права на корисну модель: | 26.06.2017 | | |
| (46) Дата публікації відомостей
про видачу патенту та
номер бюлетеня: | 26.06.2017,
Бюл. № 12 | (73) Власник: | ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДОСЛІДНА
СТАНЦІЯ ІНСТИТУТУ
ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ,
вул. Тролейбусна, 12, м.
Тернопіль, 46027, UA |
-

(54) Назва корисної моделі:

**СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯРОДОВОЇ ПАТОЛОГІЇ КОРІВ СУПОЗИТОРІЯМИ ІЗ ВМІСТОМ
НАНОЧАСТИНОК КУПРУМУ**

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб профілактики післяродової патології корів супозиторіями із вмістом наночастинок купруму, який включає використання поліетиленоксиду 400 і 1500, відповідно по 10,23 % і 89,77 %, та наночастинок Si-0,005 %, характеризується зручністю у застосуванні, ефективністю у профілактиці післятельної патології та відсутністю антибіотиків у продукції тваринництва.

(11) 117562

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Оригіналом цього документа є електронний документ з відповідними реквізитами, у тому числі з накладеним електронним цифровим підписом уповноваженої особи Міністерства економічного розвитку і торгівлі України та сформованою позначкою часу.

Ідентифікатор електронного документа 1085240717.

Для отримання оригіналу документа необхідно:

1. Зайти до ІДС «Стан діловодства за заявками на винаходи та корисні моделі», яка розташована на сторінці <http://base.uipv.org/searchInvStat/>.
2. Виконати пошук за номером заявки.
3. У розділі «Документи Укрпатенту» поруч з реєстраційним номером документа натиснути кнопку «Завантажити оригінал» та ввести ідентифікатор електронного документа.

Ідентичний за документарною інформацією та реквізитами паперовий примірник цього документа містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Уповноважена особа Укрпатенту



І.Є. Матусевич

26.06.2017

Додаток Е

АКТ №

впровадження результатів завершених наукових досліджень

1. Назва впровадження «Спосіб профілактики післяродової патології корів супозиторіями із вмістом наночастинок Купруму».

2. Назва завершеної НДР, що впроваджується і номер ДР Програма 39. «Застосування сучасних біотехнологій у ветеринарній медицині для розробки засобів захисту тварин» (Біотехнологія у ветеринарній медицині). Підпрограма 39.00.02. Морфологічні, біологічні та молекулярно-генетичні властивості патогенів. Завдання 39.00.03.02.П «ВИВЧИТИ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АКУШЕРСЬКОЇ ПАТОЛОГІЇ НА БІОТЕХНОЛОГІЮ ВІДТВОРЕННЯ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ» № держреєстрації 0114U000294.

3. Підрозділ установи-розробника Лабораторія ветеринарного акушерства та санітарії ТДС ІВМ НААН.

4. Завершена НДР, рекомендована до впровадження науково-технічною радою (науково-методичною комісією) НТР ТДС ІВМ НААН, протокол №3 від 18.10.2017 (НДІ, дослідні станції та інші).

5. Коротка характеристика впровадження Для попередження післяродових патологій у корів пропонується застосовувати внутрішньоматково після відходження посліду по дві супозиторії із вмістом наночастинок Купруму.

6. Назва організації, де проведено впровадження ТОВ «Агропродсервіс інвест» Козівського району Тернопільської області.

7. Рік та обсяг впровадження 2017 рік, 86 корів.

8. Результати впровадження Застосування Спосіб у профілактики післяродової патології корів супозиторіями із вмістом наночастинок Купруму дає можливість ефективно профілакувати розвиток післяродового та субклінічного ендометриту у корів, що забезпечує скорочення сервіс періоду до 62 діб та індексу осіменіння до 1,5.

9. Економічний ефект від впровадження – Економічний ефект на одну гривню затрат становив 1,4 грн.

10. Відповідальні за впровадження:

від НДУ
Директор ТДС ІВМ НААН

М П

лікар ветеринарної медицини, аспірант

від господарства
головний лікар ветеринарної медицини,
ТОВ «Агропродсервіс інвест»

Акт складений «1» листопада 2017 року



Я. С. Стравський

І. Б. Кобиліох

В.Ю. Адамчук



АКТ №

впровадження результатів завершених наукових досліджень

1. Назва впровадження «Схема профілактики маститу та акушерської патології у корів».

2. Назва завершеної НДР, що впроваджується і номер ДР Програма 39 «Застосування сучасних біотехнологій у ветеринарній медицині для розробки засобів захисту тварин» (Біотехнологія у ветеринарній медицині). Підпрограма 39.00.02. Морфологічні, біологічні та молекулярно-генетичні властивості патогенів. Завдання 39.00.03.08. Пш. «Вивчити рівень природної резистентності організму корів і мікробіоценоз молочної залози за різного фізіологічного стану організму». № держреєстрації 0117U 001009.

3. Підрозділ установи-розробника Лабораторія ветеринарного акушерства та санітарії ТДС ІВМ НААН.

4. Завершена НДР, рекомендована до впровадження науково-технічною радою (науково-методичною комісією) НТР ТДС ІВМ НААН, протокол №3 від 18.10.2017 (НДІ, дослідні станції та інші).

5. Коротка характеристика впровадження Для попередження розвитку маститу та акушерської патології у корів у період запуску та сухоостою застосовувати препарати "Протимаст ДС" внутрішньостерально або «Оксипрол» внутрішньом'язево у дозі 1мл на 10 кг маси тіла. Корів, у яких діагностували мастит у період запуску, проводити лікування препаратом «Оксипрол» у дозі 10,0 мл на 10 кг маси тіла за 30 діб до отелення.

6. Назва організації, де проведено впровадження ТОВ «Агропродсервіс інвест» Козівського району Тернопільської області.

7. Рік та обсяг впровадження 2017 рік, 100 корів.

8. Результати впровадження Застосування Схеми профілактики маститу та акушерської патології у корів» дає можливість ефективно профілакувати розвиток післяродового маститу та субклінічного ендометриту у корів, що забезпечує скорочення сервіс періоду та індексу осіменіння.

9. Економічний ефект від впровадження – Економічний ефект на одну гривню затрат становив 1,4 грн.

10. Відповідальні за впровадження:

від НДУ
Директор ТДС ІВМ НААН

лікар ветеринарної медицини, аспірант

від господарства
головний лікар ветеринарної медицини,
ТОВ «Агропродсервіс інвест»

Акт складений «1» листопада 2017 року



Я. С. Стравський

І. Б. Кобилюк

В. Ю. Адамчук

Додаток Ж

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ
Інститут ветеринарної медицини
Тернопільська дослідна станція

МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ ТА ПРОДОВОЛЬСТВА УКРАЇНИ
Державний науково-дослідний контрольний інститут
ветеринарних препаратів та кормових добавок

Діагностика, лікування та профілактика акушерської патології у корів

(Методичні рекомендації)



Львів — 2017

Методичні рекомендації підготували:

Стравський Ярослав Степанович – доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник, Тернопільська дослідна станція ІВМ НААН;

Панич Олександр Петрович – кандидат ветеринарних наук, провідний науковий співробітник, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок;

Стефаник Василь Юрійович – доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г. В. Звереві, Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького;

Кобилух Ірина Богданівна – аспірант, Тернопільська дослідна станція ІВМ НААН;

Музика Віктор Павлович – доктор ветеринарних наук, заступник директора з питань науки, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок;

Чайковська Олександра Іллівна – кандидат біологічних наук, с. н. с., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок;

Атаманюк Ірина Євстахіївна – старший науковий співробітник, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок;

Падовський Володимир Несторович – науковий співробітник, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.

Висвітлено діагностику, лікування та профілактику акушерської патології з використанням показників крові корів, лабораторні та клінічні методи дослідження статевої системи корів і їх секрету у післяродовому періоді. Запропоновано схеми лікування та профілактики післяродових захворювань.

Для лікарів ветеринарної медицини та студентів факультетів вищих навчальних закладів ветеринарної медицини III-IV рівнів акредитації.

Рецензент – Д. Д. Остапів, доктор сільськогосподарських наук, с. н. с., Інститут біології тварин НААН.

Розглянуто, схвалено і рекомендовано до публікації ТК 132 “Засоби захисту тварин, корми та кормові добавки” (Протокол № 7 від 17.10.2017 р.) та вченою радою ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок (Протокол № 4 від 26.06.2017 р.).