

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**САЧУК РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ**

УДК 619:618.19-002:615:636.2

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Експериментально-теоретичне обґрунтування розробки препаратів для  
профілактики акушерської патології і субклінічного маститу корів та їх  
фармако-токсикологічна характеристика**

16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія

16.00.07 – ветеринарне акушерство

Подається на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук.

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

\_\_\_\_\_ Р.М. Сачук

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

Львів – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Сачук Р.М.* Експериментально-теоретичне обґрунтування розробки препаратів для профілактики акушерської патології і субклінічного маститу корів та їх фармако-токсикологічна характеристика. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальностями 16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія та 16.00.07 – ветеринарне акушерство. – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Львів, 2021.

### Зміст анотації

Дисертаційну роботу виконано згідно з тематичними планами наукових досліджень лабораторії паразитології Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН: «Вивчити вплив мікроелементів (цинк, мідь) на гемопоез та продуктивність ВРХ господарств Західної геохімічної зони» (номер державної реєстрації 0114U003403); лабораторії методів епізоотичного моніторингу: «Удосконалити способи профілактики метаболічних порушень в організмі корів у сухостійний та післяродовий періоди» (номер державної реєстрації 0119U000097) і «Розробити та впровадити екологічно безпечні способи профілактики акушерсько-гінекологічних патологій та дерматопатій у сільськогосподарських тварин» (номер державної реєстрації 0119U000098).

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що вперше в Україні експериментально й теоретично обґрунтовано склад вітамінно-мінеральних препаратів «Енерголіт» та «Кальфомін», блендів «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» для профілактики післяродового парезу у корів. Доведено 100 % терапевтичну ефективність препаратів і блендів для профілактики післяродового парезу корів. Уперше в Україні на підставі маркетингових і фармакотоксикологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад піноутворювальних аерозолів для внутрішньоматкового введення «Йодозол» і «Цефтіозол», доведено їхню безпечність та

нешкідливість, встановлено терапевтичну ефективність за післяродового ендометриту у корів і можливість застосовувати препарати з метою профілактики цього захворювання, що відобразилося на скороченні сервіс-періоду до 14,1 % та зменшенні індексу осіменіння до 26,7 %. Показники якості розроблених препаратів експериментально підтверджені в умовах промислового виробництва ТОВ «ДЕВІЕ» (сmt Літин, Україна). Доповнено наукові дані щодо порівняльного дослідження бактерицидної дії ефірних рослинних олій різного складу, а саме – 4 % ефірної олії сосни сибірської; 2 % ефірної олії евкаліпту; 1,5 % ефірної олії гвоздики; 1,5 % ефірної олії кедр; 2 % ефірної олії чайного дерева і 1 % олійного розчину хлорофіліпту. Отримані результати протимікробної активності ефірних олій та олійного розчину хлорофіліпту стали основою для розробки складу препарату для зовнішнього застосування «Мазь для ран», який у доклінічних дослідженнях проявив високу антимікробну, протизапальну та специфічну активність і за апробації на продуктивних тваринах був 100 % ефективним при лікуванні гіперкератозу дійок вимені корів, середній термін загоєння тріщин дійок  $7,4 \pm 0,4$  доби. Встановлено вплив препаратів «Forticept Udder Wash» до доїння і «Forticept Udder Forte» після доїння на зниження випадків гіперкератозу дійок на 20,6 %, підвищення показників якості молока, зокрема зниження соматичних клітин на 48,5 %, доведено їхню ефективність при профілактиці субклінічного маститу у корів, а саме – зниження прояву його до 47,9 %. Розроблені та економічно обґрунтовані заходи з профілактики післяродового парезу, післяродового ендометриту і субклінічного маститу корів у господарствах Рівненської та Хмельницької областей дали можливість отримати від 4 до 6-ти тис грн. додаткового чистого доходу від корови на рік.

Наукову новизну роботи підтверджено 4-ма патентами України на корисні моделі.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що основні положення дисертаційної роботи увійшли до методичних рекомендацій «Рекомендації щодо застосування фітопрепарату «Мазь для ран» у

ветеринарній дерматології», затверджених вченою радою Інституту ветеринарної медицини НААН (23 жовтня 2017 р. протокол № 10); «Рекомендації щодо застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» у ветеринарній медицині», затверджених вченою радою Інституту ветеринарної медицини НААН (19 жовтня 2018 р. протокол № 10/1); «Методичні рекомендації щодо отримання якісного молока та профілактики маститів великої рогатої худоби», затверджених і прийнятих до впровадження в практику ветеринарної медицини Науково-методичною радою Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів (07.02.2019 р. протокол №1) і затвердженими та рекомендованими до друку Загальними зборами Відділення ветеринарної медицини НААН (08.08.2019 р. протокол № 3); «Рекомендації щодо застосування йодовмісного розчину для внутрішньоматкового застосування у ветеринарному акушерстві», затверджених вченою радою Інституту ветеринарної медицини НААН (17 травня 2019 р. протокол № 5).

Розроблено Технічні умови України: ТУ У 10.9-24175690-030:2019 «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і ТУ У 10.9-24175690-031:2019 «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %».

Розроблено та впроваджено у виробництво: схему застосування вітамінно-мінеральних препаратів «Енерголіт», «Кальфомін», «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» для профілактики післяродового парезу у корів; ветеринарні препарати «Йодозол» і «Цефтіозол» для профілактики післяродового ендометриту у корів; препарати для зовнішнього застосування «Мазь для ран» при лікуванні гіперкератозу дійок вимені корів, «Forticept Udder Wash» і «Forticept Udder Forte» – при профілактиці субклінічного маститу у корів. Звіти про доклінічні та клінічні дослідження увійшли до реєстраційного досьє на комплексний вітамінний препарат «Енерголіт» – розчин для ін'єкцій (РП АВ-07821-01-18 від 10.09.2018 р., виробник ТОВ «ДЕВІЕ», Україна) та лікарського засобу «Йодозол» – розчин для внутрішньоматкового застосування, аерозоль (РП

AB-08251-01-19 від 04. 03. 2019 р., виробник ТОВ «ДЕВІЕ», Україна).

Матеріали дисертаційної роботи використано при написанні навчальних посібників: «Основи екологічної токсикології» та «Біотехнологія з основами екології», затверджених вченою радою Рівненського державного гуманітарного університету (31 березня 2016 р. протокол № 3 і 27 червня 2018 р. № 6).

Основні положення дисертації використано у навчальному процесі на факультеті ветеринарної медицини для підготовки магістрів, аспірантів та докторантів Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького і Харківської державної зооветеринарної академії, для підготовки студентів за спеціальностями екологія та біологія у Рівненському державному гуманітарному університеті.

### **Основні результати роботи**

Вивчено поширення акушерської патології серед корів у господарствах Рівненської та Хмельницької областей. Основними причинами порушення відтворної функції корів були післяродовий парез корів (12,7–20,2 %), післяродовий ендометрит (15,6–21,6 %) та субклінічна форма маститу (19,5–22,5 %).

Установлено, що у корів сухостійного періоду був заниженим вміст загального протеїну на 18,8 % ( $p \leq 0,05$ ), глюкози – на 14,0 ( $p \leq 0,05$ ), загального Кальцію – на 14,7 ( $p \leq 0,05$ ), неорганічного Фосфору – на 9,0 ( $p \leq 0,05$ ), Цинку – на 7,8 ( $p \leq 0,05$ ), Купруму – на 18,6 ( $p \leq 0,01$ ), Мангану – на 11,8 ( $p \leq 0,05$ ), Селену – на 50,9 ( $p \leq 0,001$ ), Йоду – на 33,9 ( $p \leq 0,01$ ) та Кобальту – на 26,8 % ( $p \leq 0,01$ ) відносно нижнього показника референтного рівня на фоні надлишку Феруму в 1,8 раза ( $p \leq 0,01$ ) відносно верхнього показника референтного рівня, що призводило до розвитку післяродового парезу, затримки посліду та кетозу. У корів після отелу зниження вмісту загального холестеролу (ЗХС) на 13,5 % ( $p \leq 0,05$ ) свідчило про розвиток субінволюції матки, а на 10-ту добу після розтелу поглиблювалася нестача Цинку – на 12,4 ( $p \leq 0,05$ ), Кобальту – на 27,6 ( $p \leq 0,01$ ) та неорганічного

фосфору – на 28,9 ( $p \leq 0,001$ ), вміст Селену становив 29,2 % ( $p \leq 0,001$ ), що було причиною затримки статевої охоти, низької заплідненості та ранньої ембріональної смертності.

У раціоні корів у сухостійний період встановлено вірогідну нестачу (15 %) Цинку, Купруму, Мангану і (25 %) Селену, Кобальту, Кальцію, Фосфору і 44 % Йоду на фоні значного надлишку (в 3,1 і 2,7 раза, відповідно) Феруму і Нікелю. За результатами даних щодо складу кормів, біохімічних показників крові обґрунтовано доцільність розробки та склад розчинів: для ін'єкцій – «Енерголіт», для перорального застосування – «Кальфомін», порошків – «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» та «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %».

Після застосування препаратів «Енерголіт», «Кальфомін» і вітамінно-мінеральних блендів вміст глюкози в організмі корів підвищувався на 61,8 % ( $p < 0,05$ ), загального Кальцію – на 16,9 ( $p < 0,01$ ), неорганічного Фосфору – на 56,7 ( $p < 0,001$ ), Цинку і Купруму – на 42,2 та 46,7 % відповідно проти контролю. Після корекції раціону сухостійних корів «Блендом вітамінним для ВРХ 0,2 %», а після отелення «Блендом вітамінно-мінеральним для ВРХ 0,3 %», вміст вітамінів А і Е відновлювався до показників фізіологічної норми. Після застосування запропонованої нами схеми випадки післяродового парезу у корів були відсутні.

З вмістимого матки корів виділяли грампозитивні бактерії роду *Staphylococcus*, де домінував *S. aureus* – 42,2 %. Частка виділених *S. saprophyticus* була у 2,3 раза меншою. Крім того, 13,1 % проб були контаміновані *S. agalactiae* і 10,8 % – *E. faecalis*. Мікробні асоціації інших видів становила 15,5 %. Основними представниками грамнегативної мікрофлори були *E. coli* (68,8 %) і *P. aeruginosa*, ідентифіковані у 18,4 % досліджених проб. Серед досліджених препаратів найкраще діяли препарати експериментальні серії «Цефтіозол» та «Йодозол». Чутливість мікрофлори до піноутворювального аерозолу «Цефтіозол» становила 100 %, а «Йодозолу» –  $90,9 \pm 7,2$  %.

Діючі речовини, а саме – 2 % ефірної олії сосни сибірської, 1,5 – евкалипту, 1,5 – гвоздики, 2 – кедра, чайного дерева і 1 % масляного розчину хлорофіліпту забезпечували у двічі ( $p \leq 0,05$ ) вищу бактерицидну активність створеного нами експериментального препарату «Мазь для ран» щодо *S. aureus*, *E. coli* та *P. fluorescens* порівняно з маззю на основі кліндаміцину.

Результати доклінічних випробувань вказували на те, що розроблені препарати («Енерголіт», «Йодозол» і «Мазь для ран») є нешкідливими для лабораторних тварин, що дало змогу відповідно до класифікації речовин за токсичністю віднести його до речовин відносно нешкідливих (VI клас;  $LD_{50} > 15000$  мг/кг), а за ступенем небезпечності – до IV класу – малонебезпечних речовин ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг), що можуть бути застосовані для клінічних випробувань.

Під час клінічних досліджень на телицях піноутворювальних аерозолів «Йодозол» і «Цефтіозол» визначено їхню толерантність як у терапевтичній, так і у 10 кратній дозі для телиць, про що свідчить відсутність у тварин клінічних ознак отруєння, відхилень окремих гематологічних і біохімічних показників крові та змін середніх показників розмірів матки при УЗ-дослідженні. Комплексна терапія корів із застосуванням препаратів «Йодозол» та «Цефтіозол» сприяла зниженню рівня прокальцитоніну в крові 1-шої та 2-гої групи на 98,1–98,6 % ( $p \leq 0,01$ ). Дослідження рівня прокальцитоніну є інформативним у схемах лікування тварин хворих на післяродовий ендометрит.

Застосування препарату «Мазь для ран» (композиції з ефірними оліями та масляним розчином хлорофіліпту) забезпечує терапевтичний ефект за лікування корів із гіперкератозом дійок вимені, сприяє зниженню соматичних клітин на 61,1 % ( $p < 0,001$ ), кількості мезофільних аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів – на 9,5 % і підвищенню якості молока.

Використання засобів для гігієни вимені «Forticept Udder Wash» і «Forticept Udder Forte» на 59,6 % зменшувало кількість корів із субклінічною

формою маститу. Встановлено, що на 30-ту добу після початку обробки дійок вимені препаратами серії «Forticert», кількість соматичних клітин у молоці тварин, що оброблялись, була нижчою у 3,3 раза порівняно з коровами контролю.

Здійснення запропонованого комплексу діагностично-терапевтичних заходів забезпечувало збільшення продуктивності корів на 1 л на початку лактації та на 2–3 л молока за лактацію та отримання до 6-ти тис. грн додаткового чистого доходу на корову в рік за рентабельності 10–15 %.

**Ключові слова:** фармако-токсикологічна оцінка ветеринарних препаратів, доза, отел, післяродовий період, вітаміни, мікро-макроелементи, післяродовий парез, післяродовий ендометрит, гіперкератоз, субклінічний мастит.

## SUMMARY

*Sachuk R.M.* Experimental-theoretical substantiation of drugs development for prevention of obstetric pathology and subclinical mastitis of cows and their pharmaco-toxicological characteristics.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of veterinary sciences on specialties 16.00.04 – veterinary pharmacology and toxicology and 16.00.07 – veterinary obstetrics. – Stepan Gzhytskyj Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2021.

### The content of annotation

The dissertation was performed according to the thematic plans of scientific research of the laboratory of parasitology of the Experimental Station of Epizootology of IVM of NAAS: «To study the influence of trace elements (Zinc, Copper) on hematopoiesis and productivity of cattle farms of the Western geochemical zone» (state registration number 0114U003403); Laboratory of Epizootic Monitoring Methods: «Improve methods of prevention of metabolic disorders in cows in the dry and postpartum periods» (state registration number



0119U000097) and «Develop and implement environmentally safe methods of prevention of obstetric and gynecological pathologies and state dermatopathy in rural animals» (state registration number 0119U000098) .

The scientific novelty of the obtained results is that for the first time in Ukraine the composition of vitamin-mineral preparations «Energolit» and «Kalfomin», blends «Vitamin blend for cattle 0,2 %» and «Vitamin-mineral blend for cattle 0,3 %» was experimentally and theoretically substantiated for the prevention of postpartum paresis in cows. Proven 100 % therapeutic efficacy of drugs and blends for the prevention of postpartum paresis of cows. For the first time in Ukraine on the basis of marketing and pharmacotoxicological studies theoretically and experimentally substantiated the composition of foaming aerosols for intrauterine administration «Iodozol» and «Tseftiozol», proved their safety and harmlessness, established therapeutic efficacy, which was reflected in the reduction of the service period to 14,1% and the reduction of the insemination index to 26,7%. The quality indicators of the developed drugs are experimentally confirmed in the conditions of industrial production of «DEVIE» LLC (Lityn town, Ukraine). Updated scientific data on a comparative study of the bactericidal action of essential vegetable oils of different composition, namely: 4 % of essential oil of Siberian pine; 2 % eucalyptus essential oil; 1,5 % of clove essential oil; 1,5 % cedar essential oil; 2 % essential oil of tea tree and 1 % oil solution of chlorophyll. The obtained results of antimicrobial activity of essential oils and oil solution of chlorophyll became the basis for the development of the composition of the drug for external use «Ointment for wounds», which in preclinical studies showed high antimicrobial, anti-inflammatory and specific activity and was 100 % effective in animals. treatment of hyperkeratosis of teats of udders of cows, average term of healing of cracks of teats of  $7,4 \pm 0,4$  days. The effect of «Forticept Udder Wash» before milking and «Forticept Udder Forte» after milking on the reduction of cases of hyperkeratosis of teats by 20,6 %, increase in milk quality, including reduction of somatic cells by 48,5 %, proved their effectiveness in the prevention of subclinical mastitis in cows, namely reducing its manifestation to 47,9 %.

Developed and economically justified measures for the prevention of postpartum paresis, postpartum endometritis and subclinical mastitis of cows in the farms of Rivne and Khmelnytsky regions allowed to receive from 4 to 6 thousand UAH. additional net income from cows per year.

The scientific novelty of the work is confirmed by 4 patents of Ukraine for utility models.

The practical significance of the results is that the materials of the dissertation were used in writing textbooks «Fundamentals of Environmental Toxicology» and «Biotechnology with Fundamentals of Ecology», approved by the Academic Council of Rivne State University for the Humanities (Minutes № 3 of March 31, 2016 and № 6 from June 27, 2018). The main provisions of the dissertation were included in the guidelines «Recommendations for the use of phytopreparation» Ointment for wounds «in veterinary dermatology», approved by the Academic Council of the Institute of Veterinary Medicine NAAS (Minutes № 10 of October 23, 2017); «Recommendations for the use of vitamin and mineral preparation» Energolit «in veterinary medicine», approved by the Academic Council of the Institute of Veterinary Medicine NAAS (Minutes № 10/1 of October 19, 2018); «Guidelines for obtaining quality milk and prevention of mastitis in cattle», approved and accepted for implementation in the practice of veterinary medicine by the Scientific and Methodological Council of the State Service of Ukraine for Food Safety and Consumer Protection (Minutes № 1 from 07.02.2019) and approved and recommended for publication by the General Meeting of the Department of Veterinary Medicine of NAAS (Minutes № 3 of 08.08.2019); «Recommendations for the use of iodine-containing solution for intrauterine use in veterinary obstetrics», approved by the Academic Council of the Institute of Veterinary Medicine NAAS (Minutes № 5 of May 17, 2019).

Technical conditions of Ukraine are developed: TU U 10.9-24175690-030: 2019 «Vitamin blend for cattle 0,2 %» and TU U 10.9-24175690-031: 2019 «Vitamin-mineral blend for cattle 0,3 %».

Developed and implemented in production: the scheme of application of

vitamin and mineral preparations «Energolit», «Kalfomin», «Vitamin blend for cattle 0,2 %» and ««Vitamin and mineral blend for cattle 0,3 %» for prevention of postpartum paresis in cows; veterinary drugs «Iodozol» and «Tseftiozol» for the prevention of postpartum endometritis in cows; drugs for external use «Ointment for wounds» in the treatment of hyperkeratosis of teats of cows, and ««Forticept Udder Wash» and «Forticept Udder Forte» in the prevention of subclinical mastitis in cows. Reports on preclinical and clinical studies were included in the registration dossier for the complex vitamin preparation «Energolit», solution for injection (RP AB-07821-01-18 dated 10.09.2018, manufacturer LLC «DEVIE», Ukraine) and the drug «Iodozol», solution for intrauterine use, aerosol (RP AB-08251-01-19 from 04.03.2019, manufacturer LLC «DEVIE», Ukraine).

The main provisions of the dissertation are used in the educational process at the Faculty of Veterinary Medicine, for the preparation of masters, graduate students and doctoral students of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S.Z. Gzhytsky and Kharkiv State Veterinary Academy and in the preparation of students majoring in ecology and biology at Rivne State University for the Humanities.

### **The main results of the work**

The prevalence of obstetric pathology among cows in farms of Rivne and Khmelnytsky regions was studied. The main causes of reproductive dysfunction in cows were postpartum paresis of cows (12,7–20,2 %), postpartum endometritis (15,6–21,6 %) and subclinical form of mastitis (19,5–22,5 %).

It was found that in dry cows the content of total protein was underestimated by 18,8 % ( $p \leq 0,05$ ), glucose by 14 % ( $p \leq 0,05$ ), total calcium by 14,7 % ( $p \leq 0,05$ ), inorganic Phosphorus 9 % ( $p \leq 0,05$ ), Zinc 7,8 % ( $p \leq 0,05$ ), Copper 18,6 % ( $p \leq 0,01$ ), Manganese 11,8 % ( $p \leq 0,05$ ), Selenium 50,9 % ( $p \leq 0,001$ ), Iodine 33,9 % ( $p \leq 0,01$ ) and Cobalt 26,8 % ( $p \leq 0,01$ ) relative to the lower reference level against the background of excess Iron 1,8 times ( $p \leq 0,01$ ) relative to the upper reference level, which led to the development of postpartum paresis, delayed manure and ketosis. In cows after calving, a decrease in total cholesterol (CHC) by 13,5 % ( $p \leq 0,05$ ),

indicated the development of subinvolution of the uterus, and on the 10th day after calving, Zinc deficiency deepened by 12,4 % ( $p \leq 0,05$ ), Cobalt 27,6 % ( $p \leq 0,01$ ) and inorganic phosphorus 28,9 % ( $p \leq 0,001$ ), Selenium content 29,2 % ( $p \leq 0,001$ ), which was the cause of delayed sexual hunting, low fertility and early embryonic mortality.

In the diet of cows, in the dry season there is a probable deficiency (15 %) of Zinc, Copper, Manganese and (25 %) Selenium, Cobalt, Calcium, Phosphorus and 44 % Iodine on the background of a significant excess (3,1 and 2,7 times, respectively) Iron and Nickel. According to the results of data on feed composition, biochemical parameters of blood, the feasibility of development and composition of solutions are substantiated: for injections «Energolit», for oral use – «Kalfomin», powders – «Blend vitamin for cattle 0,2 %» and «Blend vitamin- mineral for cattle 0,3 %».

After the usage of drugs «Energolit», «Kalfomin» and vitamin-mineral blends, the glucose content in the body of cows increased by 61,8 % ( $p < 0,05$ ), total calcium by 16,9 % ( $p < 0,01$ ), inorganic Phosphorus 56,7 % ( $p < 0,001$ ), Zinc and Copper by 42,2 and 46,7 %, respectively, against control. After correction of the diet of dry cows «Blend vitamin for cattle 0,2 %», and after calving «Blend vitamin-mineral for cattle 0,3 %», the content of vitamins A and E was restored to physiological levels. After applying our proposed scheme, there were no cases of postpartum paresis in cows.

From the contents of the uterus of cows isolated gram-positive bacteria of the genus *Staphylococcus*, which was dominated by *S. aureus* – 42,2 %. The proportion of isolated *S. saprophyticus* was 2,3 times smaller. In addition, 13,1 % of samples were contaminated with *S. agalactiae* and 10,8 % with *E. faecalis*. Microbial associations of other species accounted for 15,5 %. The main representatives of the gram-negative microflora was *E. coli* (68,8 %) and *P. aeruginosa*, which was identified in 18,4 % of the studied samples. Among the studied drugs, the experimental drugs «Tseftiozol» and «Iodozol» worked best. The sensitivity of the microflora to the foaming aerosol «Tseftiozol» was 100 %,

and «Iodozol»  $90,9 \pm 7,2$  %.

The active substances, namely 2 % essential oil of Siberian pine, 1,5 % eucalyptus, 1,5 % cloves, 2 % cedar, tea tree and 1 % oil solution of chlorophyll provided twice ( $p \leq 0,05$ ) higher bactericidal activity of our experimental preparation «Wound Ointment» against *S. aureus*, *E. coli* and *P. fluorescens*, compared with ointment based on clindamycin.

The results of preclinical trials indicated that the developed drugs («Energolit», «Iodozol» and «Ointment for wounds») are harmless to laboratory animals, which allowed according to the classification of substances for toxicity to classify it as relatively non-harmful substances;  $LD_{50} > 15000$  mg/kg), and according to the degree of danger – up to class IV – low-hazard substances ( $LD_{50} > 5000$  mg/kg) and can be used for clinical trials.

During clinical studies on heifers of foaming aerosols «Iodozol» and «Tseftiozol» their tolerance was determined in both therapeutic and 10-fold doses for heifers, as evidenced by the absence of clinical signs of poisoning in animals, abnormalities of certain hematological and biochemical parameters of blood and changes the average size of the uterus in the ultrasound examination. Complex therapy of cows with the use of drugs «Iodozol» and «Tseftiozol» helped to reduce the level of procalcitonin in the blood of the 1st and 2nd groups by 98,1–98,6 % ( $p \leq 0,01$ ). The study of procalcitonin levels is informative in the treatment regimens of animals with postpartum endometritis.

The usage of the drug «Ointment for wounds» (compositions with essential oils and oil solution of chlorophyll) provides a therapeutic effect in the treatment of cows with udder hyperkeratosis, reduces somatic cells by 61,1% ( $p < 0,001$ ), the number of mesophilic aerobic and facultative microorganisms by 9,5 % and improving the quality of milk.

The usage of udder hygiene products «Forticept Udder Wash» and «Forticept Udder Forte» reduced the number of cows with subclinical mastitis by 59,6 %. It was found that on the 30th day after the start of treatment of udder teats with drugs of the «Forticept» series, the number of somatic cells in the milk of

treated animals was 3,3 times lower compared to control cows.

The implementation of the proposed set of diagnostic and therapeutic measures provided an increase in the productivity of cows 1 liter at the beginning of lactation and 2–3 liters of milk per lactation and receiving up to 6 thousand UAH additional net income per cow per year, with a profitability of 10–15 %.

**Key words:** pharmaco-toxicological assessment of veterinary drugs, dose, calving, postpartum period, vitamins, micro-, macroelements, postpartum paresis, postpartum endometritis, hyperkeratosis, subclinical mastitis.

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

#### Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

##### Статті у наукових фахових виданнях України

1. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Збожинська О.В., Лук'яник І.М., Сус Г.В., Магрело Н.В., Кацараба О.А. Ефективність «Фітоспрею» при лікуванні та профілактиці дерматитів дійок вимені та маститу у корів. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2016. Вип. 28. С. 247–254. (Автор брав безпосередню участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів, формуванні висновків та написанні статті).

2. Сачук Р.М. Розроблення нового аерозольного внутрішньоматкового препарату для ветеринарної практики «Цефтіозол». *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. Львів, 2017. Вип. № 18, № 2. С. 482–487.

3. Сачук Р.М. Дослідження толерантності аерозольного внутрішньоматкового препарату «Цефтіозол» на великій рогатій худобі. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2018. Вип. 32 (2). С. 479–486.

4. Сачук Р.М. Визначення параметрів гострої токсичності та подразнюючої дії вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт». *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2018. Вип. 33. С. 109–117.

5. **Сачук Р.М.,** Кацараба О.А., Дмитрів О.Я., Стравський Я.С. Діагностика метаболічних зрушень в організмі корів у період сухостою та розробка превентивних заходів. *Наукові горизонти*. Житомир, 2018. № 9–10 (71). С. 69–74. (Автор брав безпосередню участь у проведенні біохімічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

6. Сачук Р.М. Ефективність препарату на основі ефірних олій та масляного розчину хлорофіліпту при гіперкератозі сосків вимені у корів. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2019. Вип. 34. С. 140–146.

7. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Магрело Н.В., Нікітінський П.А. Діагностика метаболічних зрушень в організмі корів під час отелення та розробка превентивних заходів. *Наукові горизонти*. Житомир, 2019. № 6 (79). С. 59–64. (Автор брав безпосередню участь у проведенні біохімічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

8. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Чайковська О.І., Кацараба О.А., Болтик Н.П. Новий мінеральний препарат для ветеринарної практики «Кальфомін». *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. Львів, 2019. Вип. № 20, №2. С. 390–399. (Дисертанту належить ідея покладена в основу статті, провів аналіз отриманих даних та оформив статтю).

9. **Сачук Р.М.,** Стравський Я.С., Горюк Ю.В., Жигалюк С.В. Ефективність комплексних схем профілактики післяродової патології корів. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2019. Вип. 35. С. 135–144. (Автор брав безпосередню участь у проведенні клінічних випробувань, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

10. **Сачук Р.М.,** Стравський Я.С., Жигалюк С.В., Кацараба О.А., Мандигра Ю.М. Якість та безпека кормів для корів у період сухостою та отелу в системі акушерської диспансеризації. *Наукові горизонти*. Житомир, 2019. № 12 (85). С. 39–47. (Автор брав безпосередню участь у проведенні токсикологічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

статті).

11. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Лук'яник І.М., Мандигра М.С., Стравський Я.С., Кацараба О.А. Дослідження гострої токсичності, алергізуючої та місцево-подразнювальної дії ветеринарного препарату «Йодозол». *Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб.* Харків, 2019. № 105. С. 54–58. (Автор брав безпосередню участь у проведенні токсикологічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

12. Сачук Р.М. Біохімічні показники крові корів у різні фізіологічні періоди та їх зв'язок з розвитком акушерської патології. *Ветеринарна біотехнологія.* Київ, 2020. Вип. 36. С. 146–154.

**Статті у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних**

13. Сачук Р.М. Дослідження ембріотоксичної дії препарату для зовнішнього використання «Мазь для ран» на лабораторних тваринах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького.* Львів, 2017. Т. 19. № 78. С. 162–166.

14. **Сачук Р.М.,** Кацараба О.А. Дослідження стабільності внутрішньоматкового аерозольного препарату «Йодозол». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького.* Львів, 2018. Т. 20. № 92. С. 29–33. (Автор брав безпосередню участь у проведенні фармакологічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

15. **Сачук Р.М.,** Кацараба О.А., Стравський Я.С., Жигалюк С.В. Дослідження толерантності розчину для внутрішньоматкового застосування «Йодозол». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького.* Львів, 2019. Т. 21. № 94. С. 15–19. (Автор брав безпосередню участь у проведенні клінічних



досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

16. Sachuk R.M. Determination of the vitamin-mineral preparation «Energolit» stability for the treatment of metabolic disorders in animals. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 2019. Vol. 5. (1). P. 10–13.

17. **Сачук Р.М.,** Кацараба О.А., Стравський Я.С., Жигалюк С.В. Параметри хронічної токсичності розчину для внутрішньоматкового застосування «Йодозол». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2019. Т. 21. № 95. С. 139–143. (Автор брав безпосередню участь у проведенні токсикологічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

18. Sachuk R.M. Determination of toxicity indicators and assessment of the sensibilizing action of the preparation for the external use «Ointment for wounds». *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 2019. Vol. 5 (3). P. 22–26.

19. **Сачук Р.М.,** Кацараба О.А., Стравський Я.С., Жигалюк С.В., Кулініч О.В., Кушнір М.І. Моніторинг акушерської патології корів у сільськогосподарських підприємствах Рівненської області. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2019. Т. 21. № 96. С. 117–123. (Автор брав безпосередню участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

20. **Sachuk R.M.,** Stravsky Ya.S., Shevchenko A.M., Katsaraba O.A., Kostyshyn Ye.Ye., Zhyhalyuk S.V. Distribution, etiology and prevention of subclinical mastitis in cows. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2019. Vol. 2 (2). P. 18–21. (Автор брав безпосередню участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

21. Sachuk R.M. Diagnostics of metabolic disorders in the cows' organism by basic biochemical blood markers on the example of FG «Mriia», Rivne district,

Rivne region. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 2019. Vol. 5 (4). P. 5–8.

22. **Sachuk R.M.,** Stravsky Ya.S., Horyuk Yu.V., Katsaraba O.A., Zhyhalyuk S.V. Selection of the optimal composition of vegetable oil and chlorophyllipt oil components. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2019. Vol. 2 (3). P. 18–21. *(Дисертанту належить ідея, покладена в основу статті, брав безпосередню участь у проведенні мікробіологічних досліджень, узагальнив результати і підготував роботу до друку).*

23. **Сачук Р.М.,** Стравський Я.С., Шевченко А.М., Кацараба О.А., Жигалюк С.В. Поширення акушерської патології корів у провідних сільськогосподарських підприємствах Хмельницької області. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Львів, 2020. Т. 22. № 97. С. 181–186. *(Автор брав безпосередню участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).*

#### **Статті у наукових виданнях інших держав**

24. **Сачук Р.Н.,** Жыгалюк С.В., Стравский Я.С., Никитинский П.А., Кацараба О.А. Диагностика метаболических нарушений в организме коров в период сухостоя. *Ученые записки Учреждения образования «Витебская Орденна «Знак Почета» Государственная академия ветеринарной медицины»*. Витебск, 2019. Т. 55. Вып. 1. С. 85–88. *(Дисертанту належить ідея, покладена в основу статті, брав безпосередню участь у проведенні біохімічних досліджень, узагальнив результати і підготував роботу до друку).*

#### **Навчальні посібники**

25. Основи екологічної токсикології : навч. посіб. / О.Б. Грицик, **Р.М. Сачук**, Ю.О. Грицик. Рівне, 2016. 120 с. *(Здобувач опрацював матеріал та підготував його до друку).*

26. Біотехнологія з основами екології: : навч. посіб. / І.М. Трохимчук, Н.В. Плюта, І.П. Логвиненко, **Р.М. Сачук**. Київ: Видавничий дім «Кондор», 2019. 304 с. *(Здобувач опрацював матеріал та підготував його до друку).*

### **Методичні рекомендації**

27. **Сачук Р.М.**, Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Мандигра М.С., Катюха С.М., Кацараба О.А. Рекомендації щодо застосування фітопрепарату «Мазь для ран» у ветеринарній дерматології. Київ: Аграрна наука, 2019. 32 с. *(Здобувач провів експериментальні дослідження, узагальнив результати та підготував матеріали до публікації).*

28. **Сачук Р.М.**, Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Мандигра М.С., Калиновська Л.В., Кацараба О.А., Магрело Н.В., Сус Г.В., Костишин Л.Є. Рекомендації щодо застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» у ветеринарній медицині. Київ: Аграрна наука, 2019. 48 с. *(Здобувач провів експериментальні дослідження, узагальнив результати та підготував матеріали до публікації).*

29. Шевченко А.М., Стравський Я.С., **Сачук Р.М.** Методичні рекомендації щодо отримання якісного молока та профілактики маститів великої рогатої худоби. Київ: Аграрна наука, 2019. 76 с. *(Здобувач провів експериментальні дослідження, узагальнив результати та підготував матеріали до публікації).*

30. **Сачук Р.М.**, Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Ничик С.А., Кацараба О.А., Сус Г.В., Пономарьова С.А., Нікітінський П.А. Рекомендації щодо застосування йодовмісного внутрішньоматкового розчину у ветеринарному акушерстві. Київ: Аграрна наука, 2019. 38 с. *(Здобувач провів експериментальні дослідження, узагальнив результати та підготував матеріали до публікації).*

### **Патенти України на корисну модель**

31. Дмитрієв І.М., Лазуткіна А.О., **Сачук Р.М.**, Жигалюк С.В.,

Лук'яник І.М. Комплексний препарат для регуляції мінерального обміну «Кальфомін» : пат. на корисну модель 103271 Україна : МПК 2015.01, А61К 31/00, А61К 31/185. № у 2015 05522 ; заявл. 04.06.2015; опубл. 10.12.2015., Бюл. № 23. *(Дисертант брав безпосередню участь у розробці принципу корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування).*

32. **Сачук Р.М.,** Лазуткіна А.О., Дмитрієв І.М., Жигалюк С.В., Катюха С.М., Лук'яник І.М., Кацараба О.А. Препарат для профілактики та лікування захворювань шкіри у тварин : пат. на корисну модель 105748 Україна : МПК 2016.01, А61D 7/00, А61К 31/00. № у 2015 06485; заявл. 01.07.2015; опубл. 11.04.2016, Бюл. № 7. *(Дисертант брав безпосередню участь у розробці принципу корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування).*

33. **Сачук Р.М.,** Твердий В.М., Жигалюк С.В., Дмитрієв І.М., Стравський Я.С., Катюха С.М. Мазь для ран – препарат для профілактики та лікування захворювань шкіри : пат. на корисну модель 113784 Україна : МПК 2016.01, А61К 9/06, А61К 8/97. № у 2016 09109 ; заявл. 29.08.2016; опубл. 10.02.2017, Бюл. № 3. *(Дисертант брав безпосередню участь у розробці принципу корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування).*

34. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Твердий В.М., Стравський Я.С., Катюха С.М., Кацараба О.А., Сус Г.В., Магрело Н.В. Аерозольний препарат цефалоспоринового ряду для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у тварин : пат. на корисну модель 127501 Україна : МПК 2018.01, А61К 9/12, А61К 31/00. № у 2018 00603 ; заявл. 22.01.2018; опубл. 10.08.2018, Бюл. № 15. *(Дисертант брав безпосередню участь у розробці принципу корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування).*

#### **Технічні умови**

35. Твердий Ю.М., Лазуткіна А.О., Жигалюк С.В., **Сачук Р.М.,**

Твердий В.М. Технічні умови України 10.9-24175690-030:2019. «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %». Львів : ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок, 2019. 20 с. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні досліджень, узагальнив результати і підготував роботу до друку).*

36. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Величко В.О., Твердий В.М. Технічні умови України 10.9-24175690-031:2019. «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %». Львів : ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок, 2019. 21 с. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні досліджень, узагальнив результати і підготував роботу до друку).*

### **Матеріали наукових конференцій**

37. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Лук'яник І.М., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Неізвесна І.М. «Мазь для ран» – ефективний фітопрепарат для профілактики та лікування захворювань шкіри у тварин. *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених.* Київ: ЦП «Компринт», 2016. С. 78–80. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні досліджень, узагальнив результати і підготував роботу до друку).*

38. Сачук Р.М. Характеристика токсикологічних властивостей нової ранозагоюючої мазі «Мазь для ран». *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяч. 40-річчю заснування Інституту ветеринарної медицини НААН.* Київ: ЦП «Компринт», 2017. С. 79–82.

39. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Велесик Т.А., Кацараба О.А., Сус Г.В., Магрело Н.В. Застосування цефалоспоринів у молочному скотарстві на засадах раціональної антибіотикотерапії при виробництві «Біо» – продукції. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю (28 листопада 2017 р., м. Рівне).* Рівне: О. Зень, 2017. С. 223–228. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні досліджень, узагальнив результати і*

підготував матеріали до друку).

40. **Сачук Р.М.,** Калиновська Л.В., Кацараба О.А., Нікітінський П.А. Ефективність різних схем профілактики післяродового парезу корів. *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених.* Київ: ЦП «Компринт», 2018. С. 89–91. (Дисертант брав безпосередню участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних та написанні тез).

41. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Костишин Є.Є. Діагностика метаболічних порушень в організмі корів у період розтелу. *Матеріали Шістнадцятого міжнародного конгресу спеціалістів ветеринарної медицини (16 жовтня 2018 р., м. Київ).* 2018. С. 25–26. (Дисертант брав безпосередню участь у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних та написанні матеріалів).

42. **Сачук Р.М.,** Кацараба О.А., Стравський Я.С., Кулініч О.В. Видовий склад та чутливість збудників післяродового ендометриту у корів до антибактеріальних препаратів. *Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині: збірка тез доповідей конференції.* Львів, 2018. С. 106–108. (Дисертант брав безпосередню участь у проведенні мікробіологічних досліджень, аналізі отриманих даних та написанні тез).

43. **Сачук Р.М.,** Мандигра М.С., Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Кацараба О.А. Прокальцитонін – біомаркер субклінічного ендометриту у корів. *Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине здоров'я»:* матеріали II щорічної міжнар. наук.-практ. конф. (15–17 квітня 2019 р. м. Тернопіль): С. 43. (Дисертант брав безпосередню участь у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних та написанні тез).

44. **Сачук Р.М.,** Стравський Я.С., Кацараба О.А., Нікітінський П.А. Удосконалення схем профілактики післяродової патології корів. *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених.* Київ: ЦП «Компринт», 2019. С. 57–59. (Дисертант провів клінічні дослідження, узагальнив результати і

*підготував роботу до друку).*

45. **Сачук Р.Н.,** Жыгалюк С.В., Стравский Я.С., Кацараба О.А. Экспериментальное исследование подострой токсичности препарата «Йодозол». *45 ani de onvțământ superior medical veterinar din Republica Moldova*:. materialele Simpozionului Stiintific International. State Agrarian University of Moldova Chișinău, 2019: 487–493. *(Дисертант провів токсикологічні дослідження, узагальнив результати і підготував роботу до друку).*

## ЗМІСТ

	с
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	28
ВСТУП	30
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	39
1.1. Акушерська патологія та субклінічний мастит корів у період сухостою, отелення і післяотельний період (етіологія, патогенез, лікування та профілактика)	39
1.1.1. Етіологія, патогенез і профілактика метаболічних розладів та ендометриту корів	39
1.1.2. Субклінічний мастит корів після отелу	53
1.2. Вивчення нешкідливості, ефективності та метаболізму препаратів для лікування і профілактики акушерської патології та субклінічного маститу корів	55
1.3. Застосування йодовмісних і цефалоспоринових препаратів для лікування та профілактики післяродових захворювань корів	60
1.3.1. Застосування йодовмісних препаратів для лікування і профілактики у корів ендометриту і субклінічного маститу	60
1.3.2. Використання цефалоспоринів при лікуванні корів з ендометритом і субклінічним маститом	64
1.4. Фітопрепарати та їхнє застосування у системі профілактики субклінічного маститу	68
1.4.1. Фармакологічні властивості фітопрепаратів	68
1.4.2. Антимікробна активність рослинних олій щодо основних збудників маститів корів	73
1.5. Висновок з огляду літератури та формування основних напрямів досліджень	77
РОЗДІЛ 2. ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ	82



2.1. Місце та схема проведення дослідження	82
2.2. Методи досліджень	83
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>	<b>108</b>
3.1. Діагностичний етап акушерської та гінекологічної диспансеризації корів	108
3.1.1. Моніторинг показників відтворювальної здатності та акушерської патології корів у господарствах Рівненської області	108
3.1.2. Поширення акушерської патології корів у господарствах Хмельницької області	120
3.1.3. Біохімічні показники крові корів у різні фізіологічні періоди	124
3.1.4. Показники якості та безпеки кормів і їх зв'язок з розвитком акушерської патології корів	129
3.2. Аналіз ринку ветеринарних препаратів для профілактики та лікування акушерської патології та субклінічного маститу корів	136
3.3. Удосконалення способів профілактики післяродового парезу у корів	143
3.3.1. Особливості клінічного перебігу післяродового парезу у корів	143
3.3.2. Розробка та апробація вітамінно-мінеральних препаратів для профілактики післяродового парезу корів	146
3.3.2.1. Доклінічні дослідження препарату «Енерголіт»	151
3.3.2.1.1. Гостра токсичність та місцевоподразнювальна дія препарату	151
3.3.2.1.2. Стабільність препарату	155
3.3.2.2. Ефективність препаратів «Енерголіт», «Кальфомін» та вітамінно-мінеральних блендів у профілактиці післяродового парезу корів	159
3.4. Профілактика післяродового ендометриту у корів	168

3.4.1. Перебіг післяродового ендометриту у корів	168
3.4.2. Ідентифікація збудників та визначення чутливості мікрофлори лохій і вмістимого матки корів до антимікробних речовин та препаратів	177
3.4.3. Розробка препаратів для лікування і профілактики післяродової внутрішньоматкової патології корів	182
3.4.4. Фармако-токсикологічні дослідження препарату для внутрішньоматкового введення аерозолу «Йодозол»	187
3.4.4.1. Гостра токсичність препарату «Йодозол»	187
3.4.4.2. Підгостра та хронічна токсичність препарату «Йодозол»	190
3.4.4.3. Стабільність препарату «Йодозол»	201
3.4.5. Клінічне оцінювання препаратів для внутрішньоматкового введення – аерозолів «Йодозол» та «Цефтіозол»	205
3.4.5.1. Клінічні дослідження препаратів «Йодозол» і «Цефтіозол» на телицях у підвищених дозах (толерантність)	205
3.4.5.2. Біохімічний профіль крові корів і їх відтворна функція залежно від схем профілактики післяродового ендометриту	214
3.5. Удосконалення схем профілактики субклінічного маститу корів у післяотельний період	218
3.5.1. Етіологія субклінічного маститу корів у господарствах Рівненської та Хмельницької областей	218
3.5.2. Теоретичне обґрунтування розробки нових фітопрепаратів та схем їх використання у профілактиці субклінічних маститів корів	222
3.5.2.1. Антимікробні властивості різних концентрацій рослинних ефірних олій у комбінації з масляним розчином хлорофіліпту	223
3.5.2.2. Фармако-токсикологічна характеристика	226

препарату «Мазь для ран»	
3.5.2.2.1. Токсикологічна характеристика препарату «Мазь для ран»	226
3.5.2.2.2. Ембріотоксична дія препарату «Мазь для ран» на лабораторних тваринах	230
3.5.3. Клінічні дослідження ефективності та безпеки препаратів «Мазь для ран», «Forticept Udder Wash» і «Forticept Udder Forte»	234
3.5.3.1. Ефективність препарату для зовнішнього використання «Мазь для ран» за гіперкератозу дійок вимені у корів	234
3.5.3.2. Використання препаратів «Forticept Udder Wash» для гігієнічної обробки дійок до доїння та «Forticept Udder Forte» після доїння у профілактиці субклінічного маститу корів	239
3.6. Економічна ефективність від впровадження препаратів і схем профілактики акушерської патології та субклінічного маститу корів	244
Висновок до Розділу 3	249
РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	255
ВИСНОВКИ	274
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ	279
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	280
ДОДАТКИ	339

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ**

АКТГ – адренокортикотропний гормон

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТС – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація

АТФ – аденозинтрифосфат

ВЛЗ – ветеринарний лікарський засіб

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ – Державна фармакопея України

ЗХС – загальний холестерол

ІПФР-1 – інсуліноподібний фактор росту-1

ІФА – імуноферментний аналіз

КВ – клінічні випробування

КМАФАНМ – кількість мезофільних аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів

КСК – кількість соматичних клітин

КУО – колонієутворювальні одиниці

ЛД<sub>50</sub> – смертельна доза 50%

ЛПС – ліпополісахарид

ЛФ – лужна фосфатаза

МКЯ – методика контролю якості

МДР – максимально-допустимий рівень

НЕЖК – неетерифіковані жирні кислоти

РПІ – рівень повернення інвестицій

РРВЗ – робочий розчин випробувального зразка

РРСЗ – робочий розчин стандартного зразка

СОТ – Світова організація торгівлі

СОУ – стандарт організації України

ТУ У – технічні умови України

УЗД – ультразвукове дослідження

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

СК – соматичні клітини

СМ – субклінічний мастит

СФМ – скрита форма маститу

Ca – Кальцій

P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> – Фосфор

Mg – Магній

K – Калій

Na – Натрій

Zn – Цинк

Mn – Манган

Co – Кобальт

Cu – Купрум

## ВСТУП

**Актуальність теми.** У країнах із інтенсивним веденням молочного скотарства значною перешкодою щодо збільшення продуктивності корів є акушерська та гінекологічна патології [16, 19, 465, 466, 468, 477, 478, 515, 517].

Одним з головних факторів етіології цих захворювань є метаболічні зміни в організмі, викликані порушенням оптимальних умов утримання, збалансованості раціону та годівлі високопродуктивних тварин [10, 21, 35, 53, 80, 93, 469, 518, 519, 520, 521]. Зокрема, у період сухостою та упродовж двох тижнів після отелу у молочних корів виникає дефіцит енергії, що впливає на перебіг лактації [24, 54]. Внаслідок порушень обміну речовин, виникають такі захворювання, як післяродовий парез, кетоз, ацидоз, зміщення сичуга, ендометрити, мастити, що безпосередньо призводить до порушення та зниження відтворювальної функції [39, 40, 50, 142, 479, 480, 522, 523].

Хвороби репродуктивних органів і молочної залози знижують темпи відтворення й продуктивність корів та значно поширені на молочних фермах у всьому світі [59, 177, 464]. Післяродовий парез, післяродовий ендометрит і субклінічний мастит посідають провідне місце у структурі запальних захворювань в акушерстві та є основною причиною порушення репродуктивної функції корів [140, 148, 370]. Серед усіх захворювань внутрішніх статевих органів корів на запальні процеси матки припадає 65 – 75 % випадків, більшість з яких мають підгострий перебіг з частими рецидивами, а на фоні зниження імунологічної реактивності організму тварин – перебігають хронічно [169, 173].

Відомо, що пізня діагностика запальних процесів у статевих органах тварин, несвоєчасне та/або неадекватне лікування ускладнює їх перебіг і є однією з найчастіших причин неплідності [128, 141, 159, 192, 516].

Питання ранньої діагностики, профілактики та ефективного лікування післяродової патології корів і субклінічних маститів надзвичайно важливі в системі отримання якісного і безпечного молока та профілактиці неплідності. А відтак одним з актуальних і перспективних напрямів ветеринарної фармакології та акушерства є розробка вітчизняних засобів лікування і профілактики метаболічних хвороб, післяродових інфекцій та субклінічного маститу у корів завдяки створенню нових препаратів, які б не виділялися з молоком, були ефективними у використанні й конкурентоспроможними (доступними в економічному аспекті), та схем їх застосування в сучасних виробничих умовах.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є складовою тематики лабораторії експериментально-аналітичних методів досліджень Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН «Вивчити вплив мікроелементів (цинк, мідь) на гемопоез та продуктивність ВРХ господарств Західної геохімічної зони» (номер державної реєстрації 0114U003403); лабораторії методів епізоотичного моніторингу «Удосконалити способи профілактики метаболічних порушень в організмі корів у сухостійний та післяродовий періоди» (номер державної реєстрації 0119U000097) і «Розробити та впровадити екологічно безпечні способи профілактики акушерсько-гінекологічних патологій та дерматопатій у сільськогосподарських тварин» (номер державної реєстрації 0119U000098).

**Мета та завдання дослідження.** На основі експериментально-теоретичного обґрунтування розробити нові препарати для лікування і профілактики акушерської патології та субклінічного маститу корів, надати їм фармако-токсикологічну характеристику і впровадити у практику ветеринарної медицини України.

Для досягнення цієї мети було поставлено такі завдання:

- провести моніторинг акушерської патології корів у господарствах Рівненської та Хмельницької областей, дослідити біохімічні показники крові корів у періоди сухостою, отелення і післяотельного періоду,

визначити показники якості та безпеки кормів для великої рогатої худоби;

- проаналізувати ринок ветеринарних лікарських засобів для профілактики і лікування акушерської патології та субклінічного маститу у корів;
- розробити препарати для профілактики акушерської патології на основі вітамінів групи В, мінералів та амінокислот; дослідити показники якості, стабільності та безпечності препарату «Енерголіт»;
- провести клінічні дослідження препаратів «Енерголіт», «Кальфомін» і вітамінно-мінеральних блендів та розробити схему профілактики післяродового парезу корів;
- вивчити особливості перебігу післяродового ендометриту у корів, визначити чутливість мікрофлори вмістимого матки до антимікробних речовин і препаратів;
- розробити препарати на основі Йоду та цефтіофуру гідрохлориду для лікування і профілактики післяродового ендометриту у корів, провести доклінічні дослідження та визначити толерантність препарату «Йодозол»;
- дослідити біохімічний профіль крові корів і показники відтворення залежно від комплексних схем профілактики післяродового ендометриту новоствореними препаратами на основі Йоду та цефтіофуру гідрохлориду;
- вивчити етіологію субклінічного маститу у корів господарств Рівненської та Хмельницької областей;
- розробити препарат на основі рослинних ефірних олій у комбінації з масляним розчином хлорофіліпту та надати йому фармако-токсикологічну характеристику;
- вивчити лікувально-профілактичну ефективність препарату для зовнішнього застосування на основі ефірних олій та масляного розчину хлорофіліпту при гіперкератозі дійок вимені;



- визначити ефективність застосування преддипінгу «Forticept Udder Wash» та дипінгу «Forticept Udder Forte» у лікуванні та профілактиці субклінічної форми маститу та їх впливу на якість молока;
- розрахувати економічну ефективність від впровадження препаратів і схем профілактики акушерської патології та субклінічного маститу корів.

*Об'єкт дослідження* – оцінювання ефективності і безпечності нових ветеринарних лікарських засобів та експериментально-теоретичне обґрунтування методів лікування і профілактики акушерської патології та субклінічного маститу корів.

*Предмет дослідження* – розповсюдження акушерської патології та субклінічного маститу корів; морфологічні, біохімічні показники крові великої рогатої худоби; показники якості та безпечності кормів; видовий склад мікрофлори вмісту порожнини матки за післяродового ендометриту і шкіри вимені у корів та її чутливість до антимікробних речовин; фармакотоксикологічні параметри та показники ефективності препаратів «Енерголіт», «Кальфомін», «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %», «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %», «Йодозол», «Цефтіозол», «Мазь для ран», «Forticept Udder Wash» та «Forticept Udder Forte»; показники якості молока.

**Методи дослідження** – клінічні (загальний клінічний стан тварини, ультразвукові дослідження), гематологічні (морфологічні, біохімічні), фармакотоксикологічні (доклінічні та клінічні дослідження розроблених препаратів), атомноабсорбційний аналіз (визначення вмісту неорганічних елементів у сироватці крові та кормах), бактеріологічні (виділення, ідентифікація та дослідження чутливості до протимікробних препаратів мікроорганізмів зі статевих органів і шкіри вимені) та статистичні (вірогідність отриманих результатів).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше в Україні експериментально й теоретично обґрунтовано склад вітамінно-мінеральних препаратів «Енерголіт» та «Кальфомін», блендів «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» для профілактики

післяродового парезу у корів. Доведено 98 %-ву терапевтичну ефективність препаратів та блендів для профілактики післяродового парезу корів.

Уперше в Україні на підставі маркетингових і фармакотоксикологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад піноутворювальних аерозолів для внутрішньоматкового введення «Йодозол» і «Цефтіозол». Доведено їх безпечність і нешкідливість, встановлено терапевтичну ефективність за післяродового ендометриту у корів та розроблено схему профілактики цього захворювання. Використання препаратів «Йодозол» та «Цефтіозол» сприяло відповідному скороченню сервіс-періоду на 8,9 і 8,5 діб та зниженню індексу осіменіння на 0,4 і 0,3 одиниці проти контролю. Показники якості розроблених препаратів експериментально підтверджені в умовах промислового виробництва ТОВ «ДЕВІЕ» (сmt Літин, Україна).

Доповнені дані щодо дослідження бактерицидної дії ефірних рослинних олій різного складу, а саме: 4 % ефірної олії сосни сибірської; 2 % ефірної олії евкаліпту; 1,5 % ефірної олії гвоздики; 1,5 % ефірної олії кедрра; 2 % ефірної олії чайного дерева та 1 % олійного розчину хлорофіліпту. Отримані результати протимікробної активності ефірних олій та олійного розчину хлорофіліпту були підставою для розробки складу препарату для зовнішнього застосування «Мазь для ран», який у доклінічних дослідженнях проявив високу антимікробну, протизапальну та специфічну активність і за апробації на продуктивних тваринах був на 97,5 % ефективним при лікуванні гіперкератозу дійок вимені корів, середній термін загоєння тріщин дійок  $7,4 \pm 0,4$  доби. Встановлено вплив препаратів «Forticept Udder Wash» до доїння та «Forticept Udder Forte» після доїння на зниження випадків гіперкератозу дійок на 20,6 %, підвищення показників якості молока, зокрема зменшення соматичних клітин на 48,5 %, доведено їхню ефективність при профілактиці субклінічного маститу у корів, а саме – зниження прояву його на 47,9 %.

Розроблені та економічно обґрунтовані нові заходи з профілактики післяродового парезу, післяродового ендометриту та субклінічного маститу

корів у господарствах Рівненської і Хмельницької областей дали змогу отримати від 4-х до 6-ти тис. грн додаткового чистого доходу від корови на рік.

За результатами проведених досліджень одержано патенти України на корисну модель: «Комплексний препарат для регуляції мінерального обміну “Кальфомін”» (№ 103271); «Препарат для профілактики та лікування захворювань шкіри у тварин» (№ 105748); «“Мазь для ран” – препарат для профілактики та лікування захворювань шкіри» (№ 113784); «Аерозольний препарат цефалоспоринового ряду для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у тварин» (№ 127501).

**Практичне значення одержаних результатів.** Основні положення дисертаційної роботи увійшли до методичних рекомендацій «Рекомендації щодо застосування фітопрепарату «Мазь для ран» у ветеринарній дерматології», затверджених вченою радою Інституту ветеринарної медицини НААН (23 жовтня 2017 р. протокол № 10); «Рекомендації щодо застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» у ветеринарній медицині», затверджених вченою радою Інституту ветеринарної медицини НААН (19 жовтня 2018 р. протокол № 10/1); «Методичні рекомендації щодо отримання якісного молока та профілактики маститів великої рогатої худоби», затверджених і прийнятих до впровадження в практику ветеринарної медицини Науково-методичною радою Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів (07 лютого 2019 р. протокол №1) і затвердженими та рекомендованими до друку Загальними зборами Відділення ветеринарної медицини НААН (08 серпня 2019 р. протокол № 3); «Рекомендації щодо застосування йодовмісного розчину для внутрішньоматкового застосування у ветеринарному акушерстві», затверджених вченою радою Інституту ветеринарної медицини НААН (17 травня 2019 р. протокол № 5).

Розроблено Технічні умови України: ТУ України 10.9-24175690-030:2019 «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і ТУ України 10.9-24175690-

031:2019 «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %».

Розроблено та впроваджено у виробництво: схему застосування вітамінно-мінеральних препаратів «Енерголіт», «Кальфомін», «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» та «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» для профілактики післяродового парезу у корів; ветеринарні препарати «Йодозол» і «Цефтіозол» для лікування і профілактики післяродового ендометриту у корів; препарати для зовнішнього застосування «Мазь для ран» при лікуванні гіперкератозу діжок вимені корів, «Forticept Udder Wash» і «Forticept Udder Forte» при профілактиці субклінічного маститу у корів. Звіти про доклінічні та клінічні дослідження увійшли до реєстраційного досьє на комплексний вітамінний препарат «Енерголіт» – розчин для ін'єкцій (РП АВ-07821-01-18 від 10 вересня 2018 р., виробник ТОВ «ДЕВІЕ», Україна) та лікарського засобу «Йодозол» – розчин для внутрішньоматкового застосування, аерозоль (РП АВ-08251-01-19 від 04. березня 2019 р., виробник ТОВ «ДЕВІЕ», Україна).

Матеріали дисертаційної роботи використано при написанні навчальних посібників: «Основи екологічної токсикології» та «Біотехнологія з основами екології», затверджених вченою радою Рівненського державного гуманітарного університету (31 березня 2016 р. протокол № 3 і 27 червня 2018 р. № 6).

Основні положення дисертації використано у навчальному процесі на факультеті ветеринарної медицини для підготовки магістрів, аспірантів та докторантів Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького і Харківської державної зооветеринарної академії, а також при підготовці студентів за спеціальностями екологія та біологія у Рівненському державному гуманітарному університеті.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно здійснено аналіз наукової літератури, сформульовано плани наукових досліджень, розроблено програми і календарні графіки, методи та схеми проведення

дослідів. Взято безпосередню участь у виконанні експериментів, проведено статистичну обробку й узагальнення одержаних результатів. Прийнято участь у виготовленні експериментальних зразків ветеринарних препаратів, підготовці настанов із застосування, технологічних регламентів, технічних умов на їх виготовлення та реєстраційних досьє. Визначення теми, аналіз результатів і формування висновків та пропозицій виробництву проведено разом із науковим консультантом. Мікробіологічні дослідження проводили в лабораторії ветеринарної санітарії та експертизи продуктів тваринництва Тернопільської дослідної станції ІВМ НААН у співпраці з кандидатом ветеринарних наук Ю.В. Горюк. Клінічні випробування препаратів серії «Forticept» на коровах в умовах ПП «Деметра-2010» проведено у співпраці з доктором ветеринарних наук А.М. Шевченком. УЗ-дослідження репродуктивних органів корів проведено спільно з головним лікарем ветеринарної медицини ДП ДГ «Шевченківське» Ю.М. Присяжнюком.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи і результати досліджень доповідалися й отримали загальне схвалення на координаційно-методичних радах Інституту ветеринарної медицини НААН (м. Київ, 2014–2019 рр.) та Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» (м. Харків, 2014–2019 рр.); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 2016 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Інновації у ветеринарній медицині та аграрному виробництві» (м. Львів, 2016 р.); Международной конференции «Иновационные подходы и технологии для повышения эффективности производств в условиях глобальной конкуренции» (г. Семей, 2016 р.); семінарі «Профілактика неплідності та маститу корів як основа отримання безпечного та якісного молока» (м. Тернопіль, 2016 р.); Науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин» (м. Київ, 2016–2019 рр.);

Міжнародній науково-практичній конференції «Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування» (м. Львів, 2017 р., 2019 р.); II Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теоретичні та прикладні аспекти розвитку біологічних наук» (м. Рівне, 2017 р., 2019 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні епідеміологічні виклики в концепції «Єдине здоров'я»» (м. Тернопіль, 2018 р., 2019 р.); Шістнадцятому міжнародному конгресі спеціалістів ветеринарної медицини (м. Київ, 2018 р.); конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині» (м. Львів, 2018 р.); Международной конференции «45 лет высшему ветеринарному образованию в Республике Молдова» (г. Кишинев, 2019 р.).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи висвітлено у 45 наукових працях, з яких: публікації у фахових наукових виданнях – 23 (із них 9 – одноосібних, 10 – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз); методичні рекомендації – 4; патенти – 4; тез і матеріалів конференцій – 9 (із них 1 – одноосібна та 2 – у зарубіжних виданнях); навчальні посібники – 2 і ТУ України – 2.

**Структура та обсяг дисертації.** Робота складається із переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, розділу «Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи», розділу «Результати власних досліджень», аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків та пропозицій виробництву, списку використаних джерел і 6 додатків. Основний текст дисертації викладено на 279 сторінках комп'ютерного тексту, вона проілюстрована 64 таблицями та 37 рисунками. Список використаних джерел включає в себе 550 найменувань, у тому числі 354 – латиницею.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Акушерська патологія та субклінічний мастит корів у період сухостою, отелення і післятотельний період (етіологія, патогенез, лікування та профілактика)

#### 1.1.1. Етіологія, патогенез і профілактика метаболічних розладів та ендометриту корів

Стан обміну речовин у тварин є основним показником, який визначає фізіолого-біохімічні зміни в організмі, включаючи і патологічні. Тому рання діагностика порушень процесів метаболізму має важливе значення, що дасть можливість проводити спрямоване регулювання обміну речовин з урахуванням зональності, технологічних особливостей утримання тварин та пори року [36, 54, 55, 72, 73].

Метаболічні розлади є ключовою проблемою в перехідний період корів і часто вони є передвісниками розвитку інших хвороб [54, 65, 72, 73, 74].

Так, захворювання великої рогатої худоби на післяродовий парез, кетоз і жирове переродження печінки значною мірою пов'язані з нестачею глюкози. Безпосередньо після отелення концентрація глюкози в крові істотно знижується. Глюкоза синтезується, головним чином, у печінці з пропіонової кислоти (60 %), амінокислот (20 %), а решта – з гліцерину і жирних кислот. За даними різних дослідників, у печінці щодоби повинно синтезуватися до 3–4 кг глюкози. Такий синтез називається глюконеогенезом [73, 75].

У разі нестачі глюкози потреба в енергії починає забезпечуватися завдяки мобілізації жирових запасів тіла тварин. Клітини печінки інтенсивно поглинають жирні кислоти з крові. Якщо печінка не справляється з переробкою цього потоку, вона накопичує в собі жир (жирова гепатодистрофія), що різко погіршує її здатність утворювати глюкозу і здійснювати інші життєво важливі функції. Якщо засвоєння вільних жирних

кислот печінкою стає надмірним, то збільшується синтез кетонових тіл, що може спричинити клінічний або субклінічний кетоз і розвиток жирової дистрофії печінки [63, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80]. Отже, негативний енергетичний баланс відіграє критичну роль у розвитку ускладнень багатьох захворювань [77, 79, 81, 82].

Субклінічний кетоз – це захворювання, яке характеризується високою концентрацією циркулюючих кетонових тіл (ацетон, ацетоацетат та  $\beta$ -гидроксибутират), за відсутності будь-яких клінічних ознак кетозу [81, 83]. Кетоз завдає значних економічних збитків господарствам. Молочна продуктивність за субклінічного кетозу знижується на 30–50 %, скорочуються терміни використання тварин до 3–4 років, порушується репродуктивна функція, втрачається маса тіла [81, 84, 85].

Поширеність кетозу на молочних фермах країн Європейського Союзу становить 9–34 %. На молочних фермах в Україні захворюваність кетозом у високопродуктивних тварин досягає 36 %, при цьому реєструють підвищений рівень кетонових тіл у сироватці крові на 1–2-й тиждень після отелу [86, 87, 88, 89], що призводить до перенапруження баро- і хеморецепторів нейроендокринної системи, котра регулює обмін речовин [103].

Схильність корів до субклінічного кетозу в перехідний період залежить передусім від індивідуальних особливостей конкретної тварини. Вченими [89, 90, 91] встановлено, що захворювання корів на субклінічний кетоз часто приводить до затримки посліду, субінволюції матки, ендометриту, патології яєчників тощо. Кетонові тіла здатні проникати через плаценту, при цьому порушуючи розвиток плоду і зумовлюють виникнення вродженої гіпотрофії [89, 92, 93, 94].

Під час всього терміну тільності у корів поступово наростає потреба у мінеральних речовинах, зокрема в Кальції [95, 96, 97]. Крім того, синтез і секреція молозива сприяють значному виділенню Са з організму корови в перші дні після отелу. В результаті чого концентрація Кальцію в крові може різко знизитись. Коли його рівень різко падає, з'являються ознаки



гіпокальціємії або післяродового парезу. Метаболічний ацидоз, викликаний негативною різницею між катіонами й аніонами у раціоні додатково сприяє мобілізації Кальцію. Оскільки втрати Са з молозивом у декілька разів перевищують плазмовий поріг, це сприяє зростанню негативного енергетичного балансу [70, 81, 98, 99].

Зниження концентрації Са в крові призводить до розладу функції гладкої мускулатури, що є критичним для нормального функціонування організму [70, 100]. Гіпокальцеємія також сприяє збільшенню секреції кортизолу, що призводить до зростання ризиків виникнення маститу у 8,1 раза, кетозу – у 8,9 раза, ускладнень при отеленні – у 6,5, зміщення сичуга – у 3,4, затримання посліду та метриту – у 3,2 раза. Через дефіцит Кальцію погіршується скорочення матки, в результаті чого збільшується тривалість отелу, зростає кількість патологічних отелень і підвищується частка мертвонароджених телят [101, 102].

На фоні кетозу і гіпокальціємії розвиваються патологічні процеси в паренхіматозних органах, ендокринній системі та опорно-руховому апараті. Так, відомо, що енергетичний стан у пізньому терміні гестації та на ранній лактації прямо пропорційно впливає на роботу імунної системи. Зниження здатності імунної системи відповідати на дію бактеріальних патогенів, ймовірно, є причиною частого виникнення запальних процесів у матці та розвитку маститів. Дослідженнями підтверджено, що у корів з ознаками метриту, а пізніше субклінічного ендометриту був підвищений рівень кетонових тіл у сироватці крові, при цьому вміст внутрішньоклітинного глікогену в нейтрофілах був значно нижчим [104]. Ці дані сукупно свідчать про те, що порушення енергетичного балансу та метаболізму Са підвищує ризик захворювань у перехідний період, ймовірно, обмежуючи постачання глюкози та  $\text{Ca}^{2+}$  для адекватної імунної відповіді [101, 102, 104].

Мінеральні речовини мають велике значення для підтримання кислотно-лужного та іонного співвідношення, для нейтралізації і знешкодження токсичних речовин, які потрапляють до організму тварини з

кормом, або утворюються в процесі обміну речовин [254].

Згодовування тваринам великої кількості фізіологічно кислих кормів, особливо при безвигульному утриманні, виснажує лужні резерви організму і призводить до зниження резервної лужності крові [235].

Істотний вплив на обмін речовин в організмі тільних корів мають іони Натрію і Калію. Вони забезпечують постійне збереження осмотичного тиску, підтримують кислотно-лужне співвідношення, беруть участь у регуляції мінерального, жирового й азотного обміну. У кінці тільності підвищується гідрофільність тканин (набряки вагітних). У них зростає концентрація іонів Натрію і Кальцію, що під час родів позитивно впливає на скоротливу функцію матки завдяки стимуляції синтезу і вивільненню ацетилхоліну [235, 240].

За відносного надлишку Калію в раціоні корів створюються умови для розвитку в їх родових шляхах запальних процесів після розтелу і гіпофункції яєчників. Нестача Натрію призводить до розвитку ацидозу. Добова потреба сухостійних корів у кухонній солі становить 50 г. Найкраще співвідношення Калію і Натрію в раціоні – 0,27–0,3 : 1 [235].

Роль мікроелементів у метаболічних процесах визначається ще й тим, що вони входять до складу ензимів, гормонів, вітамінів та інших біологічно активних речовин, впливають на фосфорно-кальцієвий обмін. До серйозних порушень відтворної функції призводить дефіцит Мангану, Йоду, Купруму, Цинку, Молібдену, Феруму, Селену, Кобальту та інших мікроелементів. Відомо близько 30 мікроелементів, які у невеликих кількостях необхідні для забезпечення нормальної життєдіяльності організму [255, 256].

Вміст мікроелементів у кормах залежить від фізико-хімічних властивостей ґрунту, тому для кожної біогеохімічної території характерна своя мікромінеральна недостатність і відповідні розлади функції ендокринних залоз. Так, нестача в кормах Йоду спричиняє розлади функції щитовидної залози, що призводить до затримання статевого дозрівання молодняку, неповноцінних статевих циклів, низької запліднюваності корів,

народження неповноцінних, слабких або мертвих плодів, затримання посліду. У бугаїв при недостатній кількості Йоду знижується потенція і якість сперми. Добова потреба в Йоді у молочних корів становить 100 мкг на 1 кг сухої речовини раціону [235].

По-різному впливає на статеву функцію Манган: у телиць нестача його проявляється пізнім статевим дозріванням, у корів – неповноцінними і нерегулярними статевими циклами, ранніми абортами із подальшим розсмоктуванням ембріона, народженням недоношених, слабких, або мертвих телят, народження телят із деформованими кінцівками. При довготривалій нестачі елемента можливі переродження яєчників і пов'язана з цим неплідність. У бугаїв з недостатнім надходженням Мангану в організм знижується запліднювальна здатність сперміїв [257, 258].

Молодняк великої рогатої худоби на 1 кг сухої речовини корму має одержувати 7–10 мг, плідники – 20, корови – 40–60 мг Мангану. Але ці показники можуть змінюватись залежно від вмісту інших елементів, які впливають на засвоєння або виведення Мангану з організму [235, 258].

Не менш важливим для організму є Купрум. За недостатньої його кількості в раціонах вагітних тварин виникають розлади ембріогенезу, часто народжуються мертві або із пониженою життєвістю телята [258].

Купрум є антагоністом Молібдену, надлишок якого при нормальному вмісті Купруму в раціоні збільшує його використання і може викликати нестачу цього елемента в організмі. В раціоні великої рогатої худоби на 1 кг сухої речовини корму має бути 4–10 мг Купруму [235, 258].

Необхідним фактором для відтворення є Цинк, який бере участь у біосинтезі протеїнів і стимулює функцію ендокринних залоз. Вміст його в передній частині гіпофіза, можливо, пов'язаний із виробництвом гонадотропінів, які регулюють функцію статевих залоз, збільшуючи вміст Цинку в сім'яниках і яєчниках у період статевої активності тварин. При нестачі Цинку розвиваються органічні порушення у сім'яних каналцях, внаслідок чого порушується і сперміогенез [259]. Зменшення секреції

гіпофізом гонадотропінів викликає дефіцит тестостерону, а, можливо, й атрофію сім'яників. Корови в раціоні мають одержувати 10–20 мг Цинку на 1 кг сухої речовини корму. Надлишкова кількість Цинку часто викликає піємію, зупинку росту, отруєння. Слід також пам'ятати, що збільшене споживання Са приводить до підвищеної потреби в Цинку [259].

Для синтезу протеїнів в організмі необхідний Молібден. Надлишок цього елемента в організмі корів має більший вплив на відтворну функцію, ніж нестача. Підвищений вміст Молібдену в раціоні тварин призводить до абортів [235]. Молібден стає токсичним при недостатньому вмісті в раціонах Купруму. Їх взаємодію ще більше ускладнює іон сірчанокислої солі –  $\text{SO}_4$ . Вміст у раціоні понад 20 мг на 1 кг сухої речовини Молібдену негативно впливає на молочних корів. Корми для великої рогатої худоби повинні містити на 1 кг сухої речовини 5–10 мг Купруму, 4–7 мг Молібдену і 0,15–0,25 мг Сульфуру [235].

Кобальт, що входить до складу вітаміну  $\text{B}_{12}$ , має важливу роль у засвоєнні Феруму з корму, синтезі гемоглобіну й утворенні еритроцитів. За нестачі в раціонах жуйних Кобальту, розвивається анемія, яка супроводжується зниженням відтворної функції, народженням ослаблених телят, абортами. Для нормального функціонування організму сухостійних корів на добу необхідно 2,8–12,2 мг Кобальту [235, 260].

Фізіолого-біохімічними та медико-біологічними дослідженнями останніх років доведено широку біологічну дію Селену на організм. Цей елемент взаємодіє в організмі з різними органічними і біологічно активними речовинами, чим і зумовлені його надзвичайно різноманітні функції. Доведено, що Селен, поряд із вітаміном Е, підвищує активність ензимів, які беруть участь у синтезі коензиму А. У разі дефіциту в організмі Селену у тварин статеві цикли бувають неритмічні, кількість мертвонароджених телят збільшується, із ускладненнями проходить післяродовий період у корів. Добова потреба Селену в раціоні корів має перебувати у межах 0,20–0,30 мг/кг сухої речовини раціону [261].

Потрібно враховувати те, що надходження мінеральних речовин в організм сухостійних корів з кормами не компенсує затрат на їхні фізіологічні процеси [235, 240, 242].

Оскільки метаболічні порушення в організмі високопродуктивних корів спричинюють негативні функціональні зміни в паренхіматозних органах, що призводить до розвитку кетозу, післяродового парезу, дистрофії печінки, зниження природної резистентності [22, 26, 28, 35, 41, 262], то не втрачає актуальності розробка препаратів для їхнього лікування і профілактики.

Так, нині на ринку нараховується достатня кількість препаратів, які нормалізують фізіологічний стан організму корів після отелення завдяки поліпшенню процесів обміну речовин та нормалізації морфологічних і біохімічних показників крові [263, 264, 265, 266].

Оскільки профілактика субклінічного кетозу напряму пов'язана передусім з повноцінною годівлею, найчастіше її забезпечують способом додавання в раціон певних мінерально-вітамінних добавок та препаратів. За даними більшості дослідників, препарати для профілактики субклінічного кетозу повинні містити як діючі речовини пропіленгліколь, метіонін, холін, кобальту хлорид тощо. Наприклад, пропіленгліколь у поєднанні із захищеним холіном, оскільки тільки їхня комплексна дія може зменшити вміст циркулювальних кетонових тіл на 90 % [267].

Введення в раціон післяотельної корови пропіленгліколю дає можливість на деякий час забезпечити енергетичний дефіцит, оскільки він є попередником глюкози. Пропіленгліколь, на відміну від інших пропанових спиртів, практично не утилізується мікрофлорою передшлунків і швидко всмоктується в рубці. Він метаболізується в основному в печінці з утворенням глюкози і пропіонової кислоти, яка прискорює синтез жирів і знижує вміст кетонових тіл в організмі тварин. Завдяки цьому його використовують як засіб профілактики і лікування кетозу у високопродуктивних корів за 2 тижні до і протягом одного місяця після

отелення. За даними [267], у багатьох господарствах пропіленгліколь застосовують також у період лактації.

Метіонін сприяє утворенню та покращенню обміну холіну, кобаламіну, фолієвої кислоти. Амінокислота метіонін виконує багато біологічно важливих функцій, зокрема бере участь у синтезі молочного протеїну, за допомогою зв'язування метильних груп проявляє гепатопротекторний ефект, покращує транспорт жирних кислот і ліпідів, що в кінцевому підсумку знижує ризик виникнення кетозу. Одним з основних її джерел слугують корми з високим умістом нерозщеплюваних у рубці протеїнів (наприклад, ріпаковий шрот) [235, 267, 268].

Кобальт покращує ензимативні процеси у предшлунках жуйних, бере участь у синтезі нуклеїнових кислот, м'язових протеїнів, вітаміну В<sub>12</sub>, сприяє засвоєнню вітамінів А, Е, С і Феруму та в утворенні гемоглобіну, кровотворенні, підтримує тканинне дихання, входить до складу ензимних систем, що регулюють обмін протеїнів, вуглеводів і мінеральних речовин. Кобальту хлорид застосовують як джерело Кобальту для великої рогатої худоби та інших тварин [235, 269].

Важливу роль для нормалізації обміну речовин у печінці, особливо у транзитний період, виконує холін [235, 270]. Особливість його дії полягає у тому, що він здатний розщеплювати жири: мезентеральний та периренальний, які внаслідок потрапляння у печінку спричинюють її жирову дистрофію.

Серед фізіологічно обґрунтованих протикетозних засобів запропоновано застосування ніацину, який стримує ліполіз і стимулює перетворення енергії; L-карнітину – для поліпшення транспортування жирних кислот у мітохондрії, що підвищує їхню енергетичну функцію і процес спалювання жиру, сприяє уповільненню ліпогенезу і зменшенню ожиріння печінки [265, 267].

Використання різних ліпідних добавок у раціони (лінолева кислота, CLA-кон'югована кислота, захищені рослинні жири, ненасичені жирні

кислоти) не проявили себе як ефективні засоби для профілактики кетозу [267].

Для профілактики післяродового парезу у корів на ринку кормових добавок є достатньо різних препаратів із відповідним умістом солей Кальцію, Фосфору, Мангану та інших макро- і мікроелементів, які рекомендують згодувувати протягом останніх днів тільності до отелення або через декілька годин після нього. Наприклад, вченими [271] було проведено оцінювання впливу пропіонату кальцію у дозі 516 г, який містив 110 г Са, 400 г пропіонату, 1,5 г Цинку та 0,5 г Купруму, у профілактиці гіпокальціємії, споживання сухих речовин раціону, молочну продуктивність і відтворну функцію. За результатами досліджень встановлено, що корови, які отримують дві порції кальцію пропіонату, одужували від післяродового парезу в коротший термін (близько 28 год після отелення) порівняно з коровами контрольних груп. Крім того, три порції препарату значно знижували рівень захворюваності на метрит, нормалізували загальний обмін речовин. Тим не менше поширеність субклінічної гіпокальцеємії залишалася на рівні 25–47 % серед високопродуктивних корів.

Післяотельні захворювання матки є одними з найпоширеніших захворювань у гуртах великої рогатої худоби у всьому світі [105, 106, 107, 108, 109]. Вони призводять до великих економічних втрат, головним чином через зниження репродуктивних показників, передчасного вибракування тварин та зменшення молочної продуктивності [107, 110, 111, 112].

Нині є безліч варіацій у термінології, яку використовують для опису захворювань матки корів [113, 114]. Поширення метриту на молочних фермах спостерігалось у 36–50 % випадків, при цьому у 18,5–21 % тварин відмічали гіпертермію [115, 116]. У 15–20 % корів післяродовий ендометрит діагностували через 3 тижні після отелу, а у 30 % тварин виявляли субклінічний ендометрит [117, 118, 119, 120].

Після родів у матці корів відбувається процес інволюції, який характеризується ремоделюванням тканин, скороченням міометрію,

зменшенням матки та регенерацією ендометрію [119, 120]. Наявність у цей період залишків епітеліальної тканини та рідини робить маткове середовище сприятливим для росту бактерій упродовж перших тижнів після отелу [110, 120, 121, 122, 123, 124]. Слід диференціювати запалення матки та маткову інфекцію. Матка корів після отелу, зазвичай, інфікована, але клінічного прояву хвороби немає. Розвиток цих захворювань залежить від імунної відповіді організму корови, а також виду та кількості бактерій [125, 126].

У разі проникнення умовно-патогенної мікрофлори в матку, навколо вогнища запалення утворюється лейкоцитарний бар'єр, який перешкоджає подальшому проникненню мікроорганізмів у глибину тканини матки. У ослаблених тварин з низькою імунобіологічною реактивністю грануляційний вал, що утворюється, не здатний затримувати мікроби та їхні токсини, які проникають у більш глибокі шари матки, внаслідок чого можуть розвиватися більш важчі форми захворювання [110, 124].

Розвиток та важкість маткової інфекції часто залежить від стану ендокринної системи. Зокрема, відомо, що прогестерон пригнічує імунний захист у матці. Утворення першого жовтого тіла після отелу і секреція прогестерону часто передують захворюванням акушерської патології [116, 127, 128]. Так, вченими проведено низку досліджень: в умовах експерименту тваринам внутрішньоматково вводили суспензії *Arconobacterium pyogenes* та *Escherichia coli*. Ці мікроорганізми не викликали інфекцію в матці за низьких концентрацій прогестерону в плазмі крові. Тим не менше, більшість стійких інфекцій матки розвиваються впродовж перших трьох тижнів після отелу, тобто до овуляції першого домінантного фолікула. Крім того, хронічна інфекція матки може спричиняти збільшення концентрації ліпополісахариду в плазмі крові, що призводить до порушень і збоїв овуляції [129].

Зв'язок між матковими інфекціями, імунною відповіддю і запальними процесами при функціонуванні яєчників доволі складний та потребує більш глибокого вивчення ановуляторного анеструсу і кістозної хвороби яєчників. З іншого боку, імунодепресивні ефекти прогестерону жовтого тіла можуть



спричинити прогресування контамінації матки бактеріями [130, 131, 132]. Механізм дії прогестерону доволі складний і не до кінця вивчений. Проте знання того, що прогестерон діє як імунодепресант на кількох рівнях і бере участь у регуляції синтезу простагландину F<sub>2α</sub> (PF<sub>2α</sub>) та ряду імуномодулювальних цитокінів є корисними при вивченні патогенезу маткових інфекцій. Зниження рівня прогестерону і підвищення концентрації естрогену сприяє усуненню маткових інфекцій. Екзогенний PF<sub>2α</sub> сприяє скороченню ендометрію, що приводить до виходу інфікованого вмісту з матки для кращого її очищення [132, 133, 134].

У здорової тварини шийка матки може відкриватися за тиждень до отелу. Вихід лохій триває до 15–20-ти діб після отелу, а колір виділення змінюється від червоно-коричневого до більш в'язкого жовто-білого слизу. Повна інволюція завершується приблизно через 40–50 діб після отелу [135, 136], але цей процес залежить від віку, породи, годівлі та інших зовнішніх чинників [137].

Мікроорганізми із зовнішнього середовища контамінують просвіт матки майже у 99 % випадків [138, 139, 140, 141]. Поліморфоядерним нейтрофілам, хемокінам і інтерлейкін-8 належить ключова роль при імунній відповіді матки на дію патогенних бактерій. Від активності яєчників і лютеїнового прогестерону у цей період залежить їхній вплив на організм корови: виникає стійкість або, навпаки, схильність до розвитку ендометриту [138, 139, 142].

Анатомічно загальні визначення запалення статевих шляхів доволі прості: запалення, обмежене ендометрієм, називається ендометритом; при поширенні запальних процесів по всій товщі стінки матки – метритом; серозної оболонки – переметритом; із залученням зв'язок – параметритом.

Метрит можна відрізнити від ендометриту. У першому випадку всі шари стінки матки мають ознаки запалення, такі як набряк, інфільтрація лейкоцитів і дегенерація міометрію [144]. При обох станах слизова оболонка перевантажена й інфільтрована лейкоцитами. Ендометрит – це поверхневе

запалення ендометрію, поширене не глибше губчастої тканини, з гістологічними ознаками запального процесу. При цьому під час одужання від гострого ендометриту розвивається фіброз і лейкоцитоз на фоні виснаження ендометріальних залоз з подальшою їх атрофією. Піометра пов'язана з активністю жовтого тіла в яєчнику, при цьому воно довше функціонує, ніж триває лютеїнова фаза. Дослідниками було припущено, що саме наявність жовтого тіла, яке секретує прогестерон, спричинює розвиток піометри. З іншого боку, затримка жовтого тіла може бути пов'язана з порушенням лютеолізу. У цьому випадку роль прогестерону може полягати у підтримці функціонального закриття шийки матки, а отже, у підвищеній сприйнятливості до анаеробних інфекцій, особливо викликаних *A. pyogenes* [131, 145].

Гостре запалення слизової оболонки матки, переважно гнійно-катарального характеру, що виникає на 8–10-ту (іноді на 3–6-ту) добу після отелу, – це післяродовий ендометрит [131, 145, 146, 147], який і призводить до тимчасового або постійного безпліддя [145, 146, 147, 148]. Клінічними ознаками є червоно-коричневі із специфічним запахом виділення з матки. Як правило, у тварин спостерігається гіпертермія, зниження надоїв молока, пригнічення загального стану, відсутність апетиту, анорексія, прискорене серцебиття, швидке і явне зневоднення [146, 147, 148].

Етіологічними чинниками післяродового ендометриту є порушення санітарно-гігієнічних умов утримання самок, недотримання правил асептики й антисептики при наданні акушерсько-гінекологічної допомоги, затримання посліду, дистоція, субінволюція матки, мацерація плоду, кетоз, гіпокальціємія [115, 120, 129, 131, 146, 147, 148, 149, 164, 165].

Через багатофакторну природу захворювання варто враховувати «трикутник хвороби», тобто розуміти, що саме її викликає. Для розвитку запального процесу в матці необхідний патоген і поживне середовище для його розвитку [164, 165].

Під час перехідного періоду корова піддається метаболічним змінам та впливу фізичних факторів. При метаболічних порушеннях простежується негативний енергетичний баланс, нестача вітамінів і мінералів, що призводить до дисфункції імунної системи. Корови також мають схильність до дистоції. За даними [166, 167], вона спостерігається в 11–29 % досліджених випадків. Дистоція, у свою чергу, порушує фізичні бар'єри та призводить до проникнення інфекції. Так, дослідження свідчать [168], що корови, які страждають від розривів понад 2 см, хворіють метритами частіше (63 %), тоді як розриви менше 2 см стають причиною виникнення запалення у 43 % досліджених випадків.

Дослідження мікрофлори матки показує наявність широкого спектру мікроорганізмів. В основному при метритах виділяються *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* і *Prevotella melaninogenica* [169, 170, 171, 172]. Тоді як, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* і *Bacillus spp.* виділяли навіть від здорових корів [173, 174].

Вважається, що мікроорганізми мають синергічні зв'язки. Так, наприклад, *E. coli* збільшує сприйнятливість ендометрію до впливу *T. pyogenes*, який діє синергічно з *F. necrophorum* і *P. melaninogenica*, що посилює важкість перебігу захворювання [175, 176].

Діагностичними критеріями субклінічного ендометриту є наявність гною або слизово-гнійного ексудату в піхві, розкриття шийки матки більше, ніж на 7,5 см після 21-го дня після отелу та подовжений термін від отелу до запліднення [149, 150, 151, 152, 153]. Відмінності у зазначених ознаках залежать від резистентності організму та його імунного захисту [152, 153].

Крім того, запропоновано цитологічні способи діагностики, так якщо на 20–33-ту добу після отелу в мазках з просвіту матки частка нейтрофілів більша 18 % або 10 % на 34–37 добу, то це субклінічний ендометрит. Вміст нейтрофілів  $\geq 5$  % на 40–60-ту добу після отелу також свідчить про перебіг субклінічного ендометриту [154].

За даними [155, 156], чутливість, специфічність та позитивний результат діагностики піометри при пальпації були у межах 85,0, 95,7 і 89,5 % за біопсії міометрію цей показник нижчий [157, 158, 159], тоді як при використанні УЗД-апаратів – 95, 100 і 100 % відповідно. Проте на даний час ультрасонографія дає інформацію лише про вміст матки. Хоча існує певний зв'язок між даними УЗД і розвитком ендометриту, що потребує детального вивчення в майбутньому [159, 160, 161, 162].

Найпростіший метод обстеження піхви та слизу – вагінальне дослідження. Перевага цієї методики в тому, що вона проста, недорога, швидка та дає додаткову інформацію про наявність розривів піхви [160].

Більшість дослідників [129, 130, 178, 179] вважає, що найбільший ефект лікування корів, хворих на ендометрит, досягається тільки у разі використання комплексної терапії, яка повинна бути спрямована на стимуляцію тонусу, скоротливої функції матки та виведення ексудату з її порожнини.

Для усунення патогенної мікрофлори використовують засоби етіотропної терапії. З цією метою окремі автори [180, 181, 182, 183], використовують антибіотики, а також сульфаніламідні і нітрофуранові препарати у різних поєднаннях. Їх застосовують у формі емульсій, свічок, паличок або таблеток, вводять внутрішньоматково через кожні 48–72 год до клінічного одужання тварини.

При цьому ефективність терапії, за даними авторів, коливається від 80 до 100 % [183]. Використання для лікування тварин з післяродовими запальними процесами у статевих органах корів тільки антимікробних препаратів малоефективне. Подібної думки дотримуються й інші вчені. За їхніми даними [184] встановлено, що жоден антимікробний препарат не має універсальної здатності пригнічувати мікрофлору, яка призводить до розвитку ендометриту. Більш того, деякі антибіотики можуть навіть стимулювати розвиток мікроорганізмів і посилювати важкість захворювання.

Хоча повне усунення метаболічних розладів в організмі і хвороб матки при сьогоdnішньому розумінні її патофізіології неможливе, проте існують певні схеми застосування ветеринарних препаратів для пом'якшення перебігу захворювання. Стратегії профілактики зосереджені на максимальному усуненні сприяючих чинників та забезпеченні максимального комфорту, особливо у перехідному періоді: запобігання пізніх абортів, використання доброякісної сперми для запліднення, відповідні програми вакцинації, введення в раціон мінеральних речовин та вітамінів для запобігання гіпокальцеємії та гіперкетонемії.

### **1.1.2. Субклінічний мастит корів після отелу**

Мастит корів широко розповсюджений на молочних фермах усього світу та завдає значних економічних збитків унаслідок недоотримання 10–15 % річного надою молока на корову за 3–4 лактації, зниження його якості, передчасного вибракування 30 % тварин, недоотримання 2–3-ох телят та захворюваності новонароджених і витрат на лікування [185, 186, 187, 188, 189, 190, 191].

Найбільшу частоту прояву маститу у корів дослідники фіксують у періоди лактації, коли молочна продуктивність корови досягає своїх максимумів [188, 191, 192, 193].

Часто проблему захворювання маститом у корів пов'язують з порушенням у них відтворювальної здатності, яка проявляється патологіями при отелах, ускладненнями захворювань у післяотельний період та функціональними розладами яєчників. Так, за даними авторів [194, 195, 196] існує тісний функціональний зв'язок між молочною залозою і статевими органами, що зумовлює одночасний розвиток у них патологічних процесів. Це відбувається через перенесення гематогенним шляхом патогенних мікроорганізмів і передачу рефлексорним шляхом больових відчуттів між молочною залозою і статевою системою. Больові подразники негативно

впливають на функціонування ендокринної та імунної систем, що є причиною гальмування лактаційної домінанти і зниження продуктивності.

У корів, хворих на мастит, може збільшуватися тривалість сервіс-періоду і частіше спостерігається загибель ембріонів [197]. За сучасних технологій ведення тваринництва та виробництва молока сприяючими чинниками розвитку маститу є недотримання технології машинного доїння, що зумовлює порушення функціональної діяльності молочної залози і ослаблення захисних сил організму [198, 199, 200]. Пошкодження тканин молочної залози виникає через дуже високий, дуже низький або непостійний вакуум у доїльній системі, зміни ритму пульсації, використання старих, пошкоджених гумових доїльних стаканів, їхню перетримку [201, 202, 203, 204].

Основний спосіб потрапляння мікроорганізмів у молочну залозу через дійковий канал. Відомо, що він залишається відкритим упродовж 30 хв після доїння, а повне його закриття в окремих тварин триває до 2-х год [205]. Тому саме у цей період потрібно створити штучний бар'єр на шляху до проникнення патогенів. За даними авторів [206, 207, 208], обробка дійок після кожного доїння спеціальними засобами на 50–70 % знижує ризик виникнення маститу.

Головна роль у виникненні маститу, на думку багатьох авторів, належить патогенній і умовно-патогенній мікрофлорі [209, 210, 211, 212]. У більшості випадків саме бактерії є або безпосередніми збудниками захворювання, або ж відіграють ключову роль при ускладненнях. Основними мікроорганізмами, що спричинюють мастит є стафілококи (*S. aureus*) та стрептококи (*S. agalactiae*, *Str. uberis*), *E. coli*, диплококи, мікоплазми, грибки і віруси [211, 212].

Для лікування корів, хворих на мастит, традиційно використовують антибіотики у вигляді різних поєднань, способом інтрацистернального ведення в уражені частки молочної залози [212]. Проте їх застосування у 70 % випадків призводить до розвитку антибіотикорезистентності. Крім того,

при антибіотикотерапії корів часто вибраковуюють молоко через залишки в ньому антибактеріальних речовин [213, 214, 215].

Найкращою препаративною формою для лікування маститу вважають суспензію, оскільки вона добре розподіляється і проникає у тканини вимені та не викликає подразнень [214, 215].

Крім того, при маститі уражене не тільки вим'я, але й організм в цілому. Тому терапія цього захворювання має бути комплексною з використанням засобів, дія яких спрямована на стимуляцію та посилення захисних сил організму [215].

Нині існує безліч засобів для лікування маститу, які позитивно впливають на роботу імунної системи та якість і безпеку молока. Тим не менше, проблема виникнення маститів залишається актуальною. Тому потрібно комплексно підходити до вирішення цього питання: усунення або пом'якшення впливу несприятливих факторів та відновлення нормального фізіологічного стану вимені й організму в цілому.

## **1.2. Вивчення нешкідливості, ефективності та метаболізму препаратів для лікування і профілактики акушерської патології та субклінічного маститу корів**

Важливою проблемою ветеринарної медицини є гарантування безпечності препаратів і кормових добавок для лікування та профілактики акушерської патології і субклінічного маститу корів. Механізмом, який гарантує безпечність препаратів і кормових добавок, є система реєстрації [401, 505]. Розробка будь-якого нового лікарського препарату ґрунтується на виконанні цілого комплексу теоретичних, технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакологічних і клінічних досліджень [401, 403, 417, 502, 503, 504].

Основними факторами, за допомогою яких максимально проявляються фармакологічні властивості лікувальних препаратів і отримується

оптимальний терапевтичний ефект є вид лікарської форми та спосіб введення ліків в організм. Так, необхідний лікувальний ефект досягається в результаті складного руху лікувальної речовини в організмі. Цей процес складається з послідовно-перебігаючих і взаємопов'язаних етапів: абсорбції, біотрансформації та елімінації. Першим етапом є введення лікувального засобу в організм. На цьому етапі діюча речовина повинна дифундувати з лікувальної форми. Друга стадія передбачає дифузію лікувальної речовини в тканини організму. На заключній стадії, коли діюча речовина або її метаболіти підлягають біотрансформації та елімінації, відбувається виведення кінцевих продуктів розпаду з організму.

Аналізуючи схему, можна відзначити, що кількісна сторона процесу всмоктування лікувальних речовин залежить передусім від кількості вивільненої з лікувальної форми. Якщо ступінь вивільнення діючої речовини буде низьким, то в кінцевому результаті буде слабкий лікувальний ефект.

Достеменно з'ясовано, що для того, щоб отримати високий терапевтичний ефект, потрібно щоб діюча речовина препарату потрапила в патологічний осередок. При запальних процесах у статевих органах корів, у більшості випадків, введення етіотропних засобів здійснюється внутрішньоматково, що дає змогу уникнути інактивації діючої речовини, пов'язаної з метаболізмом, при інших способах введення. Висока активність лікарської речовини досягається у разі призначення її в раціональній лікарській формі і доцільному способу введення. Лікарська форма повинна забезпечувати терапевтичну дію, рівномірно розподіляючи діючі речовини в препараті, що забезпечує точність дозування, стабільність у процесі зберігання, зручність застосування і стерильність [401, 403, 417, 502, 503, 504].

Крім того, доведено, що технологія виготовлення лікарського засобу передбачає врахування стабільності діючої речовини, швидкості її вивільнення, інтенсивності всмоктування тощо.



Для внутрішньоматкового введення використовують препарати в рідкій, м'якій та твердій лікарських формах, які містять одну і більше активних речовин. Так, на світовому ринку зареєстровано препарати у формі розчинів, емульсій, гелів, суспензій, супозиторіїв, паличок, порошків, таблеток тощо. Однак розчини не мають пролонгованого ефекту, гірше дозуються, нестабільні (особливо з антибіотиками). М'які лікарські форми нездатні проникати у складки слизових і більш глибокі шари ендометрію, а тверді – мають місцево-подразнювальну дію і є певні труднощі при внутрішньоматковому введенні [511]. Перспективним напрямом у профілактиці акушерської патології корів є використання антисептичних препаратів в аерозольних упаковках. Використання аерозолів має значний ряд переваг щодо інших лікарських форм:

- терапевтичний ефект настає швидко;
- застосування аерозольного препарату дає можливість зменшити токсичну, алергічну та подразнювальну дію у разі зниження необхідного дозування;
- аерозолі забезпечують хороший контакт зі слизовою і глибоке проникнення в усі нерівності складки, оскільки мають невеликий розмір часток;
- лікарський засіб у формі аерозолу глибше проникає у тканини завдяки кінетичній енергії рухомих аерозольних часток, при цьому створюючи концентрацію, яку не вдається досягти за внутрішньовенного введення;
- речовину наносять тонким шаром, що збільшує поверхню дотику і забезпечує більш ефективну дію;
- препарат можна перетворювати у дрібнодисперсний стан завдяки потенційній енергії пропілента, що міститься в самому балоні;
- завжди можна точно дозувати засіб;
- мінімальні втрати препарату під час обробки тварини;

- препарат, який знаходиться в аерозольному балоні, не піддається впливу факторів зовнішнього середовища;
- підвищується термін зберігання лікарського засобу;
- підвищується культура ведення тваринництва та ефективність лікувально-профілактичних заходів [375, 376].

Окреме місце серед лікарських форм ветеринарних засобів належить пінним аерозолям – клас лікарських форм з модифікованим вивільненням лікарської речовини, що являють собою структуровану дисперсну систему у вигляді скупчення пухирців газу (дисперсна фаза), розділених тонкими прошарками рідкого дисперсійного середовища, призначені для доставки лікарських засобів до органів-мішеней.

Підвищення лікувального ефекту при застосуванні пінних аерозолів досягається завдяки, тому що піни тривалий час можуть підтримувати високу концентрацію лікарської речовини в осередку запалення, забезпечуючи пролонгований ефект, а також можуть прискорювати вивільнення лікарських речовин. Крім того, під впливом температури тіла піна збільшується в об'ємі і здатна заповнювати складки слизових, що забезпечує швидкий контакт лікарських речовин на великих поверхнях [376].

Проте нині зареєстрованих в Україні препаратів у формі пінних аерозолів для лікування акушерської патології корів дуже мало. Можливо, це пов'язано з тим, що теоретичні основи піноутворення у фармацевтичній технології не досить розвинені. Так, газо-рідинні дисперсні системи містять у собі не повністю відомі поведінкові характеристики, до них не можна висувати вимоги якості, що висуваються до інших лікарських форм. Якість упаковки і термін зберігання лікарського препарату також істотно впливають на терапевтичну ефективність. Тому обов'язкові вимоги висувають також і до пакувального матеріалу: безпека, сумісність матеріалу упаковки і лікувального засобу (відсутність можливої взаємодії), здатність упаковки захищати препарат від факторів зовнішнього середовища і забезпечувати його збереження протягом строку придатності [512, 513, 514].

Для реєстрації ветеринарних препаратів і кормових добавок одним із ключових етапів є дослідження їхньої нешкідливості (безпеки) [401, 505]. Показники безпеки лікарських засобів регламентує Закон України «Про внесення змін до Закону України «Про ветеринарну медицину» (16 листопада 2006 р. № 361-V). У цих нормативно-правових документах наголошено на важливості визначення ключових моментів, які є критичними для безпеки препарату та обґрунтування стратегії контролю процесу виробництва. Оцінювання безпеки проводять, як правило, за такими характеристиками: визначають токсичність лікарського засобу на лабораторних тваринах, досліджують толерантність при цільовому використанні, визначають ризики, які можуть виникнути при споживанні продуктів тваринного походження після введення препарату тваринам, визначають рівень несприятливого впливу на навколишнє середовище тощо.

Завданням вивчення тератогенності та ембріотоксичності лікарських препаратів є виявлення можливого негативного впливу фармакологічної речовини на плід, що може викликати різні аномалії розвитку, каліцтва і загибель.

Наявність залишків ветеринарних препаратів у продуктах тваринництва може викликати негативні наслідки для здоров'я людей. У зв'язку з цим необхідне проведення дослідів з визначення їхніх залишкових кількостей у цих продуктах.

Крім того, створення лікарського препарату передбачає визначення термінів придатності та обґрунтування оптимальних термінів і режимів зберігання. При цьому повинні бути визначені і стандартизовані властивості лікарського препарату відповідно до фармакопейних вимог.

Отже, при розробці нових препаратів для лікування акушерської патології у корів слід враховувати низку чинників, які можуть негативно впливати на організм тварин, зокрема на зовнішнє середовище в цілому.

### **1.3. Застосування йодовмісних і цефалоспоринових препаратів для лікування та профілактики післяродових захворювань корів**

#### **1.3.1. Застосування йодовмісних препаратів для лікування та профілактики у корів ендометриту і субклінічного маститу**

Йод належить до групи мікроелементів, які постійно наявні в організмі людини і тварин [347, 348]. Йод – це кристалічна маса сірувато-чорного кольору з металевим блиском. Він доволі широко розповсюджений у природі (грунті, рослинах). В організмі Йод бере участь в обміні речовин як складова гормону щитовидної залози і у процесах ензимоутворення. Отримують його з попелу морських водоростей і підземних бурових вод [347, 348, 349, 350].

У сучасній ветеринарній практиці часто використовуються йодовмісні препарати, з Йодом як діюча речовина [347, 348, 350]. Йод – мікроелемент з вираженими універсальними бактерицидними, віруліцидними та фунгіцидними властивостями. Він проявляє високу біологічну активність і різнобічну фармакологічну дію в йодовмісних препаратах. За тривалого та системного застосування таких препаратів не розвивається стійкість мікроорганізмів до них [349, 351, 352, 353].

Крім того, препарати Йоду абсолютно безпечні для організму корів, не виділяються з молоком, тому його можна використовувати для харчових цілей. Молоко, що продукується у здорових чвертях вимені, залишається високої якості навіть під час лікування [354].

Фармакологічна цінність йодовмісних сполук, особливо, коли Йод є основною діючою речовиною, забезпечується активними молекулами  $I_2$ ,  $I^+$ ,  $IO$ ,  $I_3$  [353, 355].

Активні молекули Йоду проявляють свої антимікробні властивості через проникнення в клітинну стінку мікроорганізмів, коагулюючи її протеїни. Зокрема, Йод націлений на руйнування амінокислот, таких як цистеїн та метіонін, а також розщеплює нуклеотиди і жирні кислоти, що в

кінцевому рахунку призводить до загибелі клітин [356]. Крім того, Йод перешкоджає транспорту електорофільних ензимів дихальної системи мікроорганізмів. При цьому первинна взаємодія бактеріальної клітини та Йоду забезпечується електростатичною взаємодією. Цим пояснюється широкий спектр антимікробної дії йодовмісних препаратів та відсутністю резистентності до них [357, 358]. Тому їх можна застосовувати без попереднього визначення стійкості до них.

Як показує аналіз літератури, останнім часом активізується процес створення нових антимікробних препаратів, діючою речовиною яких є Йод. Йодовмісні препарати запатентовані фірмами різних країн: Великої Британії, Франції, Японії, Швейцарії, Румунії. Як правило, в них використовується субстанція (порошок) повідон-йод (Povidone-Iodine). Препарат являє собою водорозчинний комплекс низькомолекулярного полівінілпіролідону (повідон, PVP) з молекулярним Йодом, в якому на 19 молекул PVP припадає одна молекула Йоду, пов'язана в комплекс електростатичним зв'язком [357, 359, 360, 361].

Препарат має широкий спектр антимікробної дії. Він активний щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, грибків, вірусів та найпростіших. Залежно від лікарської форми містить активного Йоду від 0,075–0,1 до 1,0 %. У цьому препараті Йод доволі міцно пов'язаний з полімерною матрицею, тому вивільняється з комплексу повільно, що забезпечує пролонгованість його антимікробної дії, а також знижує токсичність препарату [362, 363].

Дослідниками були отримані позитивні результати при лікуванні запальних процесів у матці корів препаратами повідон-йоду [364, 365]. Наприклад, вчені [364] порівнювали ефективність різних концентрацій PVP-I при лікуванні клінічного ендометриту корів. Тваринам двох груп внутрішньоматково вводили 2,0 та 0,5 % PVP-I відповідно. Зниження рівня бактеріальної інфекції в обох групах було однаковим. Проте внутрішньоматкова інфузія 2,0 % PVP-I скорочувала сервіс-період у 1,5 раза.

Крім того, дослідженнями [365] підтверджено, що внутрішньоматкове введення 2 %-го повідон-йоду покращувало кровообіг в органах статевій системи. Йод, який містився у препараті, всмоктувався і з током крові переносився до щитоподібної залози, де стимулював вивільнення тироксину під контролем гіпоталамуса і гіпофізу. Він покращував внутрішньоклітинний обмін, розвиток фолікулів, стимулював овуляцію і підтримував тільність корів.

Виражену бактеріостатичну та бактерицидну дію щодо неспецифічних збудників ендометриту корів проявив засіб «Йодинол». Його застосовують для лікування запальних процесів у матці як в чистому вигляді, так і в розведенні фізіологічним розчином [366, 367]. Відомий препарат «Полійод» як ефективний засіб для профілактики післяродового ендометриту у корів при його застосуванні в акушерсько-гінекологічній практиці [368].

Препарати Йоду було успішно використано для лікування метритів грибкового походження. Так, промивання порожнини матки 0,05 %-м розчином повідон-йоду та 2 %-ю оцтовою кислотою було ефективним засобом при знищенні *Candida albicans* [369, 370].

Часто для лікування ендометритів у корів використовують розчин Люголя. Завдяки низьким концентраціям Йоду він не викликає подразнення ендометрію, стимулює тонус матки і мобілізує надходження нейтрофілів до просвіту матки [371, 372, 373].

Існує багато досліджень застосування йодовмісних препаратів комплексно. Так, при комбінованому застосуванні енрофлосацину у поєднанні з гемотропним введенням водного розчину Йоду досягнуто результату з розширення та посилення антимікробної дії при лікуванні корів з ознаками гнійного ендометриту [374].

Активний Йод застосовують у різних лікарських формах. Прикладами ветеринарних препаратів для лікування акушерських патологій на ринку України є: розчини для внутрішньоматкового введення у вигляді аерозолів, внутрішньоматкові піноутворювальні таблетки та розчини для зовнішнього

застосування. Аерозолі з активним Йодом ефективно розподіляють його дію на всю внутрішню поверхню матки, створюють гіперемії та сприяють очищенню матки від запального ексудату [376].

Відомий спосіб лікування і профілактики післяродових ендометритів у корів із застосуванням супозиторіїв Йодопен (Iodopen). Як діюча речовина препарат містить 1,5 г йодповідона (1,57 % активного Йоду), а як допоміжні компоненти: поліетиленгліколь, натрію гідрокарбонат, лимонну або фумарову кислоту, кальцію стеарат, лактозу. За даними [376], недоліком при застосуванні цих супозиторіїв є те, що для досягнення повного терапевтичного ефекту їх необхідно вводити більшу кількість раз, ніж зазначено в інструкції. У тварин при цьому відбувається слабка і повільна евакуація вмісту з матки, а це є важливою умовою при лікуванні і профілактиці ендометритів у корів.

Обов'язковим складником будь-якої протимаститної програми є дотримання правил при доїнні корів та правильна санітарна обробка дійок вимені до і після одержання молока [376]. Розчини Йоду для зовнішнього застосування є ефективним засобом і у цьому випадку [377, 378, 379, 380]. При зануренні дійок у дезінфікуючий розчин на 1 с, він тонізує сфінктер дійкового каналу й утворює на шкірі антисептичну плівку, завдяки чому зменшується можливість проникнення мікрофлори в молочну залозу через дійковий канал [380]. Згідно з дослідженнями багатьох вчених [377, 379, 380], ці препарати ефективні для профілактики стрептококового і стафілококового маститу у корів.

Отже, препарати Йоду є групою фармакологічних засобів, які широко використовують у ветеринарії. Однак деякі сторони використання цих препаратів залишилися ще не вивченими. У зв'язку з цим актуальним є розробка та застосування нових препаратів Йоду, і, зокрема визначення фармако-токсикологічних властивостей та їх лікувально-профілактичної дії. При цьому особливу увагу потрібно приділяти створенню лікарських засобів, що поєднують, поряд з антимікробною дією інші фармакологічні ефекти.

### 1.3.2. Використання цефалоспоринів при лікуванні корів з ендометритом і субклінічним маститом

Використання антимікробних речовин у ветеринарній практиці зазвичай є важливим чинником, який сприяє потраплянню у харчові продукти не лише антибіотикостійких патогенів, але і залишкових кількостей антибіотиків [381, 382, 383, 384].

Лікування запальних процесів у статевих органах чи вимені корів призводить до забруднення, прямо або побічно, молока і м'яса лікарськими компонентами: антибіотиками, сульфаніламидами, нітрофуранами тощо. Їхнє потрапляння спричиняє вибракування тваринної сировини, оскільки це може призводити до виникнення токсикозів і алергічних реакцій у людей. Тому використання такої продукції в багатьох країнах Європи і Америки заборонено [385].

Та все ж лікарі ветеринарної медицини не можуть повністю відмовитися від антибіотиків при лікуванні тварин. Тому необхідно під час розробки схем лікування використовувати хімічні речовини, які будуть потрапляти у продукти тваринного походження у мінімальних кількостях [383].

Одними з антибіотиків, які не виділяються через молоко у разі введення їх в організм корови, є цефалоспорины [386, 387, 388].

За даними багатьох дослідників препарати на основі цефтіофуру можна застосовувати для лікування бактеріальних інфекцій лактуючим тваринам без обмежень. Це досягається у разі того, що при використанні рекомендованого дозування (1 мл на 50 кг маси тіла) упродовж 5-ти днів терапевтична концентрація препарату в органах, тканинах і біологічних рідинах не перевищує нормативів, встановлених нормативно-правовими актами щодо залишкових кількостей інгібуючих речовин у молоці. При цьому МК90 (мінімальна інгібуюча концентрація (*in vitro*), яка інгібує 90 % штамів досліджуваних мікроорганізмів) цефтіофуру становила 0,5 мкг/мл для *E. coli*



і 0,125 мкг/мл для *A. pyogenes* та *F. necrophorum*. Це підтверджується дослідженнями препаратів на основі цефтіофуру для парентерального введення за лікування бактеріальних інфекцій, проведеними як в Україні, так і за кордоном [389].

Нещодавні дослідження з визначення впливу цефтіофуру та хлортетрацикліну на резистомі великої рогатої худоби показали, що лікування корів цефтіофуrom не призводило до зміни генів стійкості до  $\beta$ -лактаму у бактерій фекального походження. Водночас у разі згодовування тваринам корму з хлортетрацикліном це призвело до збільшення відносної кількості генів стійкості до тетрацикліну [390]. Ці дослідження вказують на те, що цефтіофур є безпечнішим антибіотиком з точки зору стійкості до протимікробних препаратів.

За літературними даними, лікування метриту та ендометриту включає в себе використання системних антибіотиків, зокрема цефалоспоринів. Так, внутрішньоматкова інфузія цефепірінбензатіну, цефалоспорину першого покоління, покращує репродуктивну функцію у корів із клінічним та субклінічним ендометритами [391, 392], а також у корів, із затримкою плаценти та мертвонародженими плодами [393].

Для визначення ефективності застосування цефалоспоринів вченими було проведено наступне дослідження. Для досліду було сформовано дві групи тварин – дослідна і контрольна. У тварин обох груп відмічали аномальні роди – дистоції, аборти, затримки посліду або їх комбінації. Коровам дослідної групи одноразово відразу після отелу вводили Excede Sterile Suspension (стерильна суспензія цефтіофуру з кристалічною вільною кислотою (CCFA-SS)). Спостереження за станом здоров'я та ректальну температуру реєстрували щодня, а фізичні обстеження проводили на 0–2, 7 $\pm$ 1 та 14-ту добу. Частота виникнення метриту у корів, яким застосовували CCFA-SS, становила 28,7 %, що в 1,9 раза менше, ніж у корів контрольної групи. Температура тіла у перший і другий дні та середня величина протягом перших 6 днів також була нижчою у дослідній групі. Загалом лікування корів

однією дозою ССФА-SS упродовж 24 год після аномального отелення попередило розвиток метритів, а отже, рекомендоване для подальшого застосування при акушерських патологіях [394].

Введення коровам з підвищеною ректальною температурою ( $\geq 39,5$  °C) більше як 10 діб після отелення цефтіофуру натрію або хлориду у дозі 1 мг/кг протягом 3 діб збільшило на 56 % одужання порівняно з коровами контрольних груп, яким вводили фізіологічний розчин [395].

Вченими також було визначено економічну ефективність різних схем лікування тварин з післяродовим ендометритом. Корови з аномальними виділеннями з піхви та підвищеною температурою були поділені на три групи. Тваринам першої групи внутрішньом'язово вводили 600 мг цефтіофуру протягом 3-х діб. У другій групі застосовували внутрішньоматково таблетки, які містили 2500 мг ампіциліну і 2500 мг флоксациліну та додатково внутрішньомязово вводили 6000 мг ампіциліну. Коровам з третьої групи проводили таке саме лікування, як і з другої, але ще додавали у схему лікування 600 мг цефтіофуру (в/м, 3 дні підряд). Ефективність лікування у першій, другій та третій групах становила 82,9, 84,8 і 84,6 % відповідно. Показники відтворення у корів усіх груп практично не відрізнялися. Отже, фінансовий аналіз різних схем лікування показав, що системне лікування післяродового ендометриту великої рогатої худоби з цефтіофуром є ефективною альтернативою поєднання системних та місцевих терапій [396].

Натепер у Сполучених Штатах Америки немає жодного схваленого антибіотика для внутрішньоматкового введення коровам. Проте цефтіофуру гідрохлорид (ExcenelRTUEZ, PfizerAnimalHealth, NewYork), цефалоспорин третього покоління з широким спектром дії в масляній суспензії рекомендований для системного застосування при лікуванні післяродового метриту корів. Введення цефтіофуру зменшувало бактеріальне забруднення матки в 1,7 раза, зокрема поширення *A. pyogenes* – у 7,6 раза [397].

Відомо, що внутрішньом'язове введення цефтіофуру не призводить до його високих концентрацій у тканинах вимені корови. Однак його доцільно застосовувати у системній терапії для зменшення клінічних проявів бактеріємії, оскільки концентрація цього препарату може підтримуватися в плазмі крові, що значно перевищує мінімальні інгібіторні концентрації для широкого кола бактерій. Для підтвердження цього вченими проведено дослідження з визначення ефективності застосування препаратів цефалоспоринів для лікування маститів спричинених коліформними бактеріями. Відомо, що коліформні патогени здатні в більшості випадків спричиняти важкі форми запалення вимені. Близько 25 % випадків таких маститів призводить до загибелі тварини. Отримані результати свідчили про те, що за введення цефтіофуру тваринам вони краще переносили захворювання та мали нижчі показники вибракування та загибелі [398, 399]. Ймовірно, такий результат був досягнутий завдяки тому, що бактерії, які потрапляли у кров з вимені, відразу знищувалися, а отже, не спричинювали бактеріємії та сприяли одужанню.

Науковцями [400] було оцінено ефективність застосування цефтіофуру при лікуванні маститу, спричиненого *S. uberis*. Тварин лікували протягом 2-х, 5-ти і 8-ми днів, при цьому відсоток знищення патогенних стрептококів становив 43, 88 і 100 % відповідно. Отже, результати цього дослідження вказують на те, що терапія цефтіофуrom була ефективною для усунення *S. uberis*. Автори радять використовувати розширені схеми лікування протягом 5-ти або 8-ми днів.

Отже, зважаючи на високу ефективність антибіотиків цефалоспоринового ряду при лікуванні акушерських патологій у корів необхідно проводити розробку нових препаратів на їх основі для досягнення максимальних терапевтичних ефектів та мінімального негативного впливу на організм у цілому.

## **1.4. Фітопрепарати та їхнє застосування у системі профілактики субклінічних маститів**

### **1.4.1. Фармакологічні властивості фітопрепаратів**

З моменту появи антибіотиків вони стали важливим засобом у боротьбі з інфекційними захворюваннями як у людей, та і у тварин [272, 273]. Дослідження вчених упродовж останніх десятиліть свідчать, що рутинне використання антибіотиків призводить до розвитку антибіотикорезистентності у бактерій [274]. Швидкий розвиток стійкості мікроорганізмів до антибіотиків нині розглядається як головна глобальна проблема громадського здоров'я, тому дослідження вчених спрямовано на пошук альтернативних методів лікування захворювань [274, 275, 276, 277].

Дослідження антимікробної активності рослинних олій та екстрактів проводять тривалий час. Увагу вчених зосереджено на вивченні молекулярної взаємодії компонентів рослин з клітинами організму [278, 279, 280, 281].

Ефірні олії – це складна суміш декількох сотень компонентів, про активність яких окремо судити дуже складно. Ефірні олії створюють для мікробів таке середовище, в якому вони не можуть нормально розвиватися і гинуть [280, 281]. Вони також пригнічують життєздатність мікроорганізмів, а поєднання ефірних олій базиліка, лимона, лаванди з антибіотиками підвищує дію останніх у 4–10 разів [282, 283].

Препарати рослинного походження мають певні переваги, оскільки є нетоксичними, ефективними, екологічними, проявляють менші побічні ефекти, підвищуючи опірність організму [276, 279, 282, 283].

Незважаючи на багатообіцяючий потенціал заміни антибіотикотерапії, дослідження та огляди щодо використання ботанічних продуктів у сільському господарстві, в основному, було зосереджено на їхньому застосуванні як стимуляторів росту або для зміцнення загального стану

організму [284]. Однак суть використання рослинних екстрактів як засобів лікування та профілактики бактеріальних інфекцій не були чітко сформульовані та визнані як альтернатива антибіотикам.

Ринок ветеринарних лікарських препаратів рослинного походження дуже різниться між країнами Європейського Союзу, а кормові добавки та рослинні ензими використовують з метою профілактики захворювань.

Синергічні ефекти спостерігають тоді, коли компоненти препарату впливають на різні механізми або взаємодіють між собою, наприклад, з метою підвищення розчинності, тим самим підвищуючи біодоступність речовин екстракту [285, 286, 287]. Особливий синергетичний ефект може виникнути, коли антибіотики поєднуються із засобом, який антагонізує механізми резистентності бактерій. Перевірка справжнього ефекту синергії може бути досягнута завдяки детальним фармакологічним і клінічним дослідженням, проведеним порівнянням із синтетичними референтними препаратами [285, 287].

Нині більшість досліджень спрямовано на розробку нового покоління фітофармацевтичних препаратів, які можна використовувати самостійно або у поєднанні з синтетичними препаратами або антибіотиками. Це нове покоління фітофармацевтичних препаратів дає можливість використовувати їх для лікування захворювань, які до цього часу лікувались лише синтетичними препаратами [285, 288, 289].

Більшість рослин містять кілька сполук з антимікробними властивостями для захисту від агентів-агресорів. Точної класифікації фітохімічних речовин, які наявні у різних рослинах не існує. Це пояснюється великим різноманіттям як рослин, так і їхніх компонентів. Залежно від обміну речовин у рослині та фармакологічного значення їх умовно поділяють на первинні та вторинні. У складі рослинних олій є загальні вуглеводи, амінокислоти, протеїни, пурини та піримідини нуклеїнових кислот, хлорофіли тощо. Вторинними компонентами можуть бути алкалоїди,

терпени, флавоноїди, лігнани, рослинні стероїди, куркуміни, сапоніни, феноли, флавоноїди та глюкозиди [285, 290].

Багатьма вченими описано антимікробну активність рослинних компонентів, таких як фенолхініни, флавони, дубильні речовини, терпеноїди, ефірні олії та алкалоїди [285, 291, 292, 293]. Активні сполуки, які містяться в деяких рослинах, мають антисептичну дію. Наприклад, у чебрецю є тимол і карвакрол, гвоздика має евгенол та ізоевгенол, а в орегано є карвакрол та терпіненол-4. У деяких випадках терпени з есенцій, які розчиняються у воді, мають більшу антибактеріальну силу, ніж інші [294]. Механізми дії природних сполук пов'язані з розпадом цитоплазматичної мембрани, дестабілізацією протонної рушійної сили, потоком електронів, активним транспортом та згортанням вмісту клітин [295].

Важливими характеристиками, що відповідають за антимікробну дію ефірних олій, є гідрофобні компоненти, які взаємодіють з ліпідами клітинної мембрани бактерій та порушують структуру клітин, що робить її вразливішою [296]. Наприклад, було показано, що ментол з коефіцієнтом гідрофобності 3,38 виявляв більш виражену дію на мікроорганізми порівняно з ментолом, коефіцієнт гідрофобності якого 2,87 [296].

Хімічні сполуки з ефірних олій також діють на цитоплазматичні мембранні протеїни [294]. Циклічні вуглеводи діють на АТФази, ензими, які, як відомо, розташовані на цитоплазматичній мембрані та оточені молекулами ліпідів. Крім того, ліпіди та вуглеводи можуть спотворювати ліпідно-протеїнову взаємодію, також можлива пряма взаємодія ліпофільних сполук з гідрофобними частинами протеїну [296].

Деякі ефірні олії стимулюють ріст псевдоміцелій, які можуть діяти на ензими, котрі беруть участь у синтезі структурних компонентів бактерій [297]. Наприклад, будова тимолу схожа на структуру карвакролу; однак вони різняться щодо розташування гідроксильної групи у фенольному кільці. Обидві речовини здатні розкладати зовнішню мембрану грамнегативних бактерій, вивільняючи ліпополісахариди (ЛПС) і підвищуючи проникність

цитоплазматичної мембрани до АТФ. Наявність хлориду магнію не впливає на цю дію, що свідчить про механізм хелатування різних катіонів на зовнішній мембрані клітини [298].

Різні концентрації евгенолу можуть інгібувати вироблення амілази та протеази *B. cereus* і сприяти деградації клітинної стінки та лізису у клітин [299]. Р-цимен (попередник карвакролу) – гідрофобна сполука, що провокує більший набряк цитоплазматичної мембрани порівняно з карвакролом [300]. Під час випробувань карвону у концентраціях, що перевищують його мінімальну інгібіторну концентрацію, він розсіює рН градієнта та потенціал клітинної мембрани. При цьому зменшує ріст *E. coli*, *Streptococcus thermophilus* і *Lactococcus lactis*, що свідчить про те, що він діє, порушуючи загальний метаболічний статус клітини [301]. Відомо, що ціннамальдегід інгібує ріст *E. coli* і *Salmonella typhimurium* у концентраціях, аналогічних концентраціям карвакролу та тимолу. Однак він не розщеплює зовнішню мембрану та не послаблює внутрішньоклітинний АТФ [294], при цьому його карбонільна група має спорідненість з протеїнами, перешкоджаючи дії амінокислот декарбоксилази на *E. aerogenes* [302].

Проникнення рослинних компонентів у периплазму бактерій значною мірою залежить від фізико-хімічних характеристик і складу самих бактеріальних мембран. Зовнішня мембрана грамнегативних бактерій складається, в основному, з молекул ліпополісахариду, який зумовлює сильний негативний заряд, і утворює гідрофільний бар'єр проникності, що забезпечує захист від впливу гідрофобних речовин. На відміну від багатьох антибіотиків, гідрофобні компоненти ефірних олій здатні отримати доступ до периплазми грамнегативних бактерій через пуринові протеїни їхньої зовнішньої мембрани [303].

Антимікробна активність ефірних олій через складність взаємодій між їхніми окремими компонентами призводить до загальної активності, яка, в окремих випадках, може перевищувати вплив одного агента. Дані, доступні на сьогоднішній день, підтверджують, що мінорні компоненти: терпінен-4-

ол,  $\alpha$ -терпинеол,  $\alpha$ - і  $\beta$ -пінен можуть вплинути на загальну ефективність ефірних олій, не являючи собою значну його частину [285]. При дослідженні антимікробної дії ефірної олії коріандру було доведено, що її активність вище активності основного компонента – ліналоола. Примітно, що ліналоол, у складі масла коріандру знаходиться в основному у вигляді його S (+) енантіомеру, який викликає підвищену проникність тільки у негативно заряджених мембранах грамнегативних бактерій. У результаті, всі інші клітинні функції, такі як мембранний потенціал, дихальна активність порушуються [304, 305].

Специфічні видові особливості мікроорганізмів також можуть вплинути на їхню чутливість до ефірних олій. Описано високий ступінь сприйнятливості до них *H. influenzae*, хоча зовнішня мембрана всіх грамнегативних бактерій містить гідрофільні полісахаридні ланцюги як бар'єр для гідрофобних олій. Вважають, що однією з причин цього може бути гідрофобна природа зовнішньої мембрани ізолятів *H. influenzae*, які формують шорсткі колонії [306].

Деякі дослідження антибактеріальних ефектів рослинних компонентів щодо мікроорганізмів підтверджують взаємодії різного характеру між ними та антибіотиками. Так, комбінації ефірної олії коріандру з хлорамфеніколом, ципрофлоксацином, гентаміцином, тетрацикліном були описані як синергетичні, а з піперациліном і цефоперазоном – як адитивні відносно *A. baumannii* [307]. Дослідження активності ефірної олії *Helichrysum italicum* щодо штаму *E. aerogenes* EA289, який експресує ефлюксні насоси, привело до висновку, що гераніол – дуже потужний інгібітор цього виду опору і показав значне відновлення чутливості *E. aerogenes* EP289 до хлорамфеніколу (у 16 разів), істотно підвищивши активність  $\beta$ -лактамів і фторхінолонів. При цьому при порівнянні гераніолу з РА $\beta$ N (ЕРІ-речовина) було виявлено, що ці дві молекули мають зовсім різні механізми дії [307].

Багаторічне успішне використання комбінованих рослинних препаратів у медицині змушує знайти обґрунтування фармакологічної та терапевтичної



переваги комплексної взаємодії компонентів порівняно з їхніми окремими складовими [285, 286, 287, 285].

Отже, антимікробна активність рослинних компонентів залежить від механізмів дії окремих їх складових, а також від видів взаємодії між активними і другорядними компонентами, що потрібно враховувати при розробці фітопрепаратів.

#### **1.4.2. Антимікробна активність рослинних олій щодо основних збудників маститів корів**

Нині все більшого попиту серед населення набувають органічні продукти [308, 309, 310, 311]. Відомо, що для їх одержання необхідно виконувати цілий комплекс вимог та правил, одне з яких – заборона використовувати антибіотики. Для лікування маститів на органічних молочних фермах застосовують широкий спектр неантибіотичних засобів, одним з яких є використання препаратів на основі ефірних олій [310, 312, 313, 314, 315, 316].

Антимікробна активність ефірних олій пов'язана з їх хімічною структурою і концентрацією компонентів, що вирізняються високою біологічною активністю [314]. Ефірні олії – це продукти вторинного метаболізму, які містять безліч компонентів, таких як терпени і терпеноїди, фенольні похідні, аліфатичні спирти, альдегіди, кетони, кислоти, флавоноїди [317, 318].

Аналіз складу більшості ефірних олій показує, що терпенові компоненти одні з найпоширеніших та найважливіших антимікробних речовин [319]. Їхня антимікробна дія проявляється тим, що вони накопичуються в ліпідній частині мембрани, впливаючи на її структурні і функціональні властивості. У результаті виникає ушкодження мембрани, і, як наслідок, збільшується її проникність для протонів та іонів, що призводить до порушення рушійної сили і зміни внутрішньоклітинного рН. У деяких

випадках змінюється і власне структура протеїнів, вбудованих у мембрану. При цьому антимікробна активність терпенів залежить від їх гідрофобних властивостей – чим вище відповідний коефіцієнт, тим ефективніша антимікробна дія. Багато з них проявляють активність проти широкого спектру мікроорганізмів, включаючи грампозитивні, грамнегативні бактерії, віруси і гриби [317, 319].

Обсяг клінічних експериментальних досліджень, які проведені з метою використання ефірних олій як альтернативи антибіотикам для лікування захворювань вимені корів, незначний.

Є повідомлення про ефективність рослинних компонентів, які покращують показники безпечності коров'ячого молока, зокрема діють бактерицидно та бактериостатично на збудники маститів [316, 319, 320, 321, 322]. Так, наприклад, олії рослинного походження є основними складниками внутрішньомамального препарату «Phyto-Mast» (Bovinity Health LLC, Narvon, PA), маркованого для поліпшення якості молока і схваленого для використання в органічному виробництві Організацією з виробництва продуктів харчування і фермерських господарств штату Огайо (США). Phyto-Mast ефективний при лікуванні маститу корів під час сухостійного періоду. Вченими [323] досліджено дію ефірних олій, що входять до його складу (*Thymus vulgaris*, *Gaultheria procumbens*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Angelica sinensis* та *Angelica dahurica*) проти трьох основних збудників маститів: *S. aureus*, *S. chromogenes*, і *Str. uberis*. За результатами досліджень встановлено, що олія чебрецю у концентрації  $\geq 2\%$  повністю пригнічує ріст протестованих бактерій *in vitro*. Інші рослинні олії, які досліджувалися окремо або в різних комбінаціях, не були послідовно антибактеріальними і не демонстрували типових ефектів доза-результат. Автори рекомендують тестувати олії чебрецю *in vivo*, та в подальшому розробляти на її основі препарати для лікування маститу корів.

Багато з рослин, які використовують як фітотерапевтичні агенти в південно-східній Бразилії, володіють високими показниками

антибактеріальної активності. Однак результати [324] виявили тільки потенціал екстрактів, отриманих з *Artemisia absinthium*, *Cymbopogon nardus*. і *Vaccharis dracunculifolia*. проти *S. aureus*, виділеного від корів з ознаками маститу. Серед них лише *V. dracunculifolia* і *C. nardus* були рекомендовані фермерам для лікування запалення молочної залози. Результати клінічних випробувань підтверджують можливе їх використання як фітотерапевтичного агента.

Ефективність щодо збудників маститу ефірних олій рослин *Allium sativum*, *Bunium persicum*, *Oryza sativa* і *Triticum aestivum*, які традиційні для Пакистану, оцінено у [325]. Відібрані рослини піддавали фітохімічному обстеженню на алкалоїди, флавоноїди та сапоніни і перевіряли на антибактеріальну активність *in vitro* у концентрації 50 мг/мл проти *S. aureus*, *E. coli* та *K. pneumoniae* методом агарно-дифузійного методу. Виявлено, що всі екстракти значно пригнічують активність досліджуваних бактеріальних штамів. Серед фітохімічних речовин випробуваних рослин найбільшу протимаститну дію проявляли алкалоїди. Мінімальна інгібуюча концентрація та мінімальна бактерицидна концентрація проти випробуваних бактеріальних штамів коливалася між 12,5–50 та 25–50 мг/мл відповідно. Лікарські рослини, які протестовані в цьому дослідженні, терапевтично активні проти бактеріальних збудників та визнані потенційними видами-кандидатами на розробку нових ветеринарних препаратів із низькою вартістю та меншою кількістю побічних ефектів.

Дослідниками [326] отримано позитивні результати впливу антибактеріальних властивостей комерційних ефірних олій розмарину, кмину і фенхелю щодо золотистого стафілокока та кишкової палички. Встановлено, що досліджувані олії пригнічували ріст грампозитивних (*S. aureus*) та грамнегативних (*E. coli*) бактерій. Одержані результати дають наукове обґрунтування для подальшого дослідження впливу цих олій на штами, які проявляють стійкість до антибіотиків, у тому числі стійкі до метициліну та ESBL-позитивні.

В Європі для лікування тварин офіційно дозволено використання тільки 590 видів рослин, основними родинami яких є *Asteraceae*, *Fabaceae* і *Lamiaceae*. При дослідженні антибактеріального впливу на збудники інтрамамальних інфекцій найкращі результати показали *E. prunastri*, *A. absinthium* і *L. angustifolia*. Одержані позитивні результати пояснюються наявністю в цих рослинах великої кількості фенольних сполук та їх високу антиоксидантну активність [327]. Іншими дослідженнями підтверджено, що поліфенольні екстракти з видів *Salvia*, *Mentha* і *Sideritis* мають сильну активність для очищення вільних радикалів та проявляють інгібуючу активність проти *S. aureus* [328, 329, 330].

У різноманітних повідомленнях стверджується, що для запобігання маститу застосовують різну рецептуру з рослинних екстрактів *Chrysanthemum morifolium*, *Citrus reticulata*. Рослини, такі як *Withania somnifera*, *Asparagus racemosus*, *Garcuma amada*, *Ocimum sanctum* також ефективно застосовували для лікування маститу у корів. Повідомлялося також, що *Tinospora cordifolia*, *Ocimum sanctum* володіють високою терапевтичною ефективністю, протизапальними та імуномодулювальними властивостями, а їх застосовують при терапії запалень вимені [331, 332, 333, 334, 335].

В Україні часто описують антимікробні властивості ефірних олій чебрецю, м'яти, евкалипту, гвоздики, кедра, чайного дерева [339, 340, 341, 342]. Наприклад, ефірна олія *Melaleuca alternifolia* бактерицидно впливає на *Bacteroides spp.*, *Corynebacterium spp.*, *E. coli*, *F. nucleatum*, *K. pneumonia*, *P. anaerobius*, *P. endodontalis*, *P. gingivalis*, *Prevotella spp.*, *P. intermedia*, *P. acnes*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. aureus (methicillinresistant)*, *E. Faecalis (vancomycinresistant)*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. pyogenes* [343]. Екстракт, одержаний із листя евкалипту прутовидного, виявляє антимікробну активність щодо *S. aureus*, *B. subtilis* [344]. Крім того, ці рослини проявляють виражений протизапальний ефект, стимулюють роботу імунної системи та не спричиняють негативного впливу на організм в цілому.

До фармакотерапевтичної групи антисептичних засобів також належить хлорофіліпт. Він проявляє антибактеріальну (бактерицидну і бактеріостатичну) та етіотропну дію щодо антибіотикостійких стафілококів, чинить регулювальний вплив на імунологічні реакції, стимулюючи гуморальний та фагоцитарний захист організму. Хлорофіліпт має здатність елімінувати плазмиди стійкості різних збудників бактеріальної інфекції до антибіотиків, збільшує вміст кисню у тканинах. Бактерицидна концентрація хлорофіліпту в крові утворюється за внутрішньовенного введення 8 мл 0,25 %-го розчину, бактеріостатична – 4 мл 0,25 %-го розчину [345, 346].

Однак необхідно продовжувати подальше вивчення рослинних антимікробних компонентів для того, щоб використовувати більше альтернативних засобів на основі флори, характерної для нашого регіону, для виготовлення препаратів з її складовими.

### **1.5. Висновок з огляду літератури та формування основних напрямів досліджень**

Збільшення виробництва продукції тваринництва, зокрема молока, прямо пропорційно залежить від сталого росту продуктивності корів. Для забезпечення цього потрібно не лише дотримуватися санітарно-гігієнічних умов утримання тварин, але і профілактики та вчасного лікування системної й органної патології, в тому числі репродуктивних органів корів. У зв'язку з цим багато уваги приділяється удосконаленню існуючих та розробці нових схем і методів терапії та профілактики акушерсько-гінекологічних захворювань.

Профілактика і лікування порушень обміну речовин можуть бути цілеспрямованими та ефективними, якщо їх здійснювати з урахуванням етіології і патогенезу конкретно діагностованої патології. Водночас вивчення порушень обміну речовин у тварин дає можливість для постановки точного і

швидкого діагнозу, тим самим даючи змогу проводити відповідні лікувально-профілактичні заходи.

Клінічний прояв метаболічних порушень на організм тварини багатогранний. Найчастіше він проявляється у вигляді субклінічних кетозів, жирової дистрофії печінки, ацидозів, післяродового парезу, атонії передшлунків тощо. При цьому порушується не лише нейрогуморальна регуляція всіх систем організму корови, але і проявляється негативний вплив на розвиток залоз внутрішньої секреції, паренхіматозних органів та шлунково-кишкового тракту у плоду. Це призводить до затримання отелу (зниження синтезу АКТГ у гіпофізі плоду), народження слабких телят або мертвих плодів. У свою чергу, це спричиняє такі післяотельні ускладнення, як затримка посліду, метрит, ендометрит, утворення кіст яєчників, що порушують статевий цикл і призводять до зниження статевої функції в цілому.

У профілактиці порушень обміну речовин у період початку лактації важлива роль належить мінеральним речовинам. Нестача, надлишок, або порушення співвідношення біологічно активних елементів є причиною аліментарних захворювань та порушень функцій відтворення. Важливе значення в годівлі корів на піку лактації мають вітаміни: каротин, вітаміни D, E, нікотинова кислота. Їхня нестача різко знижує інтенсивність протеїнового, вуглеводного, жирового обмінів, що призводить до порушень відтворювального циклу та метаболічних захворювань.

Викладене вище зумовлює необхідність проведення експериментальних досліджень щодо наукового обґрунтування і практичного впровадження нових схем повноцінної годівлі корів з використанням вітамінно-мінеральних препаратів.

Для лікування запальних процесів у матці та вимені існує безліч методів. Для цього, в основному, використовують внутрішньом'язові, внутрішньоматкові та внутрішньоцистернальні введення антибіотиків,

сульфаніламідних, нітрофуранових препаратів, а також комплексні засоби, які містять антимікробні речовини.

Використання тільки протимікробних речовин для лікування акушерських патологій недостатньо. Крім того, неконтрольоване використання протимікробних речовин, зазвичай, призводить до розвитку антибіотикорезистентності у збудників, які спричинюють ці захворювання, в результаті чого значно знижується ефективність лікування та розвиваються рекурентні інфекції. Водночас пригнічується функція імунної системи та виникають розлади у всіх органах і системах організму корови.

Позитивний терапевтичний ефект також отримано при застосуванні йодовмісних препаратів для лікування запальних захворювань статевих органів у корів. Йод чинить антибактеріальну дію, а спосіб введення в порожнину матки за допомогою аерозолі сприяє кращому проникненню його у складки слизової оболонки. Схожі характеристики мають антибіотики цефалоспоринового ряду. Особливістю препаратів цієї групи є те, що вони не кумулюються у вимені та не виводяться з молоком. Оскільки нині ветеринарна медицина не може повністю відмовитися від використання антибіотиків, актуальним є розробка протимікробних препаратів на основі антибіотиків цефалоспоринового ряду.

А відтак терапія таких захворювань повинна бути спрямована не лише на усунення основного чинника – збудника інфекції, але і на відновлення та підтримку загального стану організму корови у перехідному періоді.

Згідно з літературними даними, вченими запропоновано як антимікробні препарати низку засобів на основі компонентів рослинного походження для лікування хворих на мастит корів. В Україні препарати, які містять рослинні екстракти, широко застосовують у гуманній медицині та косметології. При цьому їх використання для лікування тварин обмежено.

Відомо, що фітотерапевтичні речовини поряд із антибактеріальною дією чинять також протизапальний та імуномодулювальний ефект. Тому

розробка фітопрепаратів з ефірних олій та екстрактів рослин, доступних на території України, є доволі актуальною.

Таким чином, провівши огляд літературних джерел з питань акушерської патології та маститу корів, можна зробити висновок, що ця проблема залишається нині актуальною та потребує негайного вирішення завдяки виконанню таких завдань:

- провести моніторинг акушерської патології корів у господарствах Рівненської та Хмельницької областей, дослідити біохімічні показники крові корів у періоди сухостою, отелення і післяотельного періоду; визначити показники якості та безпеки кормів для великої рогатої худоби, які призводять до розвитку акушерських хвороб;

- проаналізувати ринок ветеринарних лікарських засобів для профілактики та лікування акушерської патології та субклінічного маститу у корів;

- розробити препарати для профілактики акушерської патології на основі вітамінів групи В, мінералів та амінокислот; дослідити показники якості, стабільності та безпечності препарату «Енерголіт»;

- провести клінічні дослідження препаратів «Енерголіт», «Кальфомін» і вітамінно-мінеральних блендів та розробити схему профілактики післяродового парезу корів;

- встановити спектр мікрофлори метроаспірату за післяродового ендометриту у корів та визначити її чутливість до антимікробних речовин і препаратів;

- розробити препарат на основі Йоду та цефтіофуру гідрохлориду для лікування та профілактики післяродового ендометриту у корів, провести доклінічні дослідження та визначити толерантність препарату «Йодозол»;

- дослідити біохімічний профіль крові корів і показники відтворення, залежно від комплексних схем профілактики післяродового ендометриту новоствореними препаратами на основі Йоду та цефтіофуру гідрохлориду;



- вивчити етіологію субклінічного маститу у корів господарств Рівненської та Хмельницької областей;
- розробити препарат на основі рослинних ефірних олій у комбінації з масляним розчином хлорофіліпту та надати йому фармако-токсикологічну характеристику;
- вивчити лікувально-профілактичну ефективність препарату для зовнішнього застосування на основі ефірних олій та масляного розчину хлорофіліпту при гіперкератозі діжок вимені;
- визначити ефективність застосування преддипінгу «Forticcept Udder Wash» та дипінгу «Forticcept Udder Forte» у лікуванні і профілактиці субклінічної форми маститу та їх впливу на якість молока;
- розрахувати економічну ефективність від впровадження препаратів і схем профілактики акушерської патології та субклінічного маститу корів.

## РОЗДІЛ 2

### ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

#### 2.1. Місце та схема проведення дослідження

Дослідження за темою дисертаційної роботи проведено упродовж 2014–2019 рр. на базі Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН. Дослідження на лабораторних тваринах проводили в умовах віварію Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН; на телицях ДП ДГ «Тучинське» Науково-виробничого центру «Соя» НААН (с. Тучин Гощанського району Рівненської області); на коровах – ФГ «Мрія» (с. Велика Омеляна), ДП ДГ «Білокриницьке» (с. Біла Криниця Рівненського району), ТОВ СГП «ім. Воловікова» (с. Горбаків Гощанського району) та ПСП «Україна» (с. Удрицьк Дубровицького району Рівненської області), Філія «Рідний край» ПрАТ «Зернопродукт МХП» (с. Новоставці Теофіпольського району) та ПП «Деметра-2010» (с. Боришківці Кам'янець-Подільського району Хмельницької області). Фармакологічні дослідження проведено у лабораторії з контролю якості, безпечності та реєстрації ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок ТОВ «ДЕВІЕ» (сmt Літин Вінницької області).

Лабораторних тварин утримували згідно із стандартними санітарними нормами [401, 417, 418]. Експерименти на тваринах проводили відповідно до правил, прийнятих Європейською Конвенцією із захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), відповідно до статті 26 Закону України № 3447-15 «Про захист тварин від жорстокого поводження» у редакції від 16.10.2012 р. та Директиви 86/609/Е ЄС [401-405, 423].

Загальну схему роботи подано на рис. 2.1.



Рис. 2.1. **Постановка науково-практичної проблеми та напрями її розв'язання** (загальна схема досліджень)

## 2.2. Методи досліджень

**2.2.1. Моніторинг відтворювальної здатності та поширення акушерської патології корів у період сухостою, отелення і після отелу**  
Вивчення рівня відтворювальної здатності та поширення акушерської патології у корів сільськогосподарських підприємствах Рівненської та Хмельницької області проведено на основі статистичних даних НДІ «Укראгропромпродуктивність» [406], Рівненської регіональної державної лабораторії ветеринарної медицини, Хмельницької регіональної державної лабораторії ветеринарної медицини, Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН.

Моніторинг акушерської патології корів та порушення обміну речовин в їхньому організмі проводили за результатами акушерської диспансеризації (протягом 2016–2018 рр.) у господарствах Рівненської області – ТОВ СГП «ім. Воловікова», ФГ «Мрія», ДП ДГ «Білокриницьке», ПСП «Україна»; Хмельницької області – Філії «Рідний край» ПрАТ «Зернопродукт МХП», ПП «Деметра-2010». Дослідження проведено на 6880 коровах господарств Рівненської та 6227 коровах Хмельницької областей в сухостійний період, і тих, які розтелилися з жовтня по березень 2016–2018 рр. голштинської та української молочної чорно-рябої порід із продуктивністю 5000–7500 кг. Моніторинг акушерської патології корів проводили відповідно до чинної методики [439] і методичних рекомендацій щодо диспансеризації великої рогатої худоби [492], рекомендацій з профілактики неплідності худоби [487] та апробованих засад клінічної діагностики незаразних захворювань тварин [494, 495].

Відтворну здатність корів оцінювали за перебігом у них тільності, родів, тривалості післяродового та сервіс-періоду, відсоток корів в охоті за перші 60 діб, заплідненістю від 1-го осіменіння, індексом осіменінь, періоду сухостою, міжотільного періоду, виходу телят на 100 корів. Під час клінічної інтерпретації результатів досліджень користувались загальновизначеними

параметрами фізіологічних та біохімічних показників свійських тварин [493, 498, 499].

При клінічному обстеженні тварин звертали увагу на їх загальний стан, вимірювали температуру тіла, частоту дихання та серцевих скорочень, поведінкові рефлексії, відмічали рівень споживання води і корму. Обстежували стан слизових оболонок, шкірного та шерстного покриву. При дослідженні статеві системи детально з'ясовували характер виділень з піхви, як під час статевого циклу, так і після, а саме: зовнішній вигляд, запах, наявність домішок крові, слизу. Проводили ректальне обстеження матки та яєчників. Оцінювали розміри матки, стан рогів матки, наявність набряку і болючості. Збільшені в розмірах роги матки корів додатково перевіряли на наявність ексудату.

Критерієм відбору тварин для подальшого дослідження були неплідність і безрезультатні осіменіння протягом 6 міс після отелення.

Ультразвукові дослідження (УЗД) репродуктивних органів телиць та корів здійснювали переносним УЗД-апаратом KX5200 Kaixin для великої рогатої худоби. Робота апарата здійснювалася в режимі B Mode – візуалізація в реальному часі, при цьому використовувували ректальний зонд (датчик) з частотою 7,5 МГц. При визначенні розмірів матки враховували такі показники, як ширина – в місці розгалуження та завершення рогів і довжина – від початку шийки матки до заокруглення рогів. Досліджували також форму і величину порожнини матки, ехо-структуру вмісту порожнини матки. У окремих тварин проводили дослідження яєчників: визначали форму, величину та наявність новоутворень. Планові УЗД проводили на 30-, 90- та 225-ту добу до запуску корів.

Для визначення часу, характеру і причини захворювання вимені збирали анамнез, проводили клінічний огляд тварини, її вимені. Під час клінічного дослідження визначали показники температури тіла, пульсу, дихання, румінації, стан серцево-судинної системи, органів травлення і розмноження, а також надвим'яних лімфатичних вузлів і самого вимені.

Температуру вимені досліджували безконтактно з використанням тепловізора ТІ-120.

**2.2.2. Дослідження морфологічних, біохімічних показників крові тварин у різні періоди та окремих показників якості і безпеки кормів** За період 2016–2018 рр. досліджено 1438 проб крові: 1163 – від корів, 105 – телиць, 170 – від лабораторних тварин. Відбір проб крові від тварин проводили із хвостової або яремної вени вранці із дотриманням правил асептики та антисептики. Сироватку крові отримували центрифугуванням 10 хв при 3000 об / хв. У крові корів визначали вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів та величину гематокриту за загальноприйнятими методами [498]. Дослідження проведено на біохімічному аналізаторі Cobas c 311 і на фотоколориметрі КФК-2 з використанням набору реактивів фірм «Філісіт-Діагностика» і «Вектор-Бест».

Визначення неорганічних елементів крові (n=865) проведено спектрофотометрично на атомно-абсорбційному спектрофотометрі С-115М1 у лабораторії експериментально-аналітичних методів досліджень Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН [414, 415].

Мікологічні дослідження кормів проводили за допомогою адаптованих методів мікологічного аналізу, які включали в себе первинне виділення способом висіву у живильне середовище агару сусло та Чапека, виділення у чисту культуру, видову ідентифікацію; ступінь контамінації кормів мікроскопічними грибами визначали за кількістю колонієутворювальних одиниць (КУО) у перерахунку на 1 г корму [412]. Визначення мікотоксинів проводили способом тонкошарової хроматографії [413]. Вміст нітратів і нітритів у кормах визначали спектрофотометрично за методикою з реактивом Грісса [462].

Визначення вмісту сирого протеїну проводили за методом К'ельдаля згідно з ДСТУ ISO 5983:2003, сирій клітковини – згідно з ДСТУ ISO 6865:2004, сирого жиру – згідно з ГОСТ 30131-96 [409, 410].

Усього за період 2016–2018 рр. досліджено 45 проб кормів з трьох господарств: силос, сінаж, солома, макуха та комбікорм.

**2.2.3. Розробка препаратів для профілактики післяродового парезу, післяродового ендометриту та субклінічного маститу корів** За результатами даних акушерсько-гінекологічної диспансеризації, аналізу ринку ветеринарних препаратів, які використовують для корекції метаболічних зрушень в організмі корів, а саме – для профілактики післяродового парезу та відповідно до потреби організму великої рогатої худоби в макро- і мікроелементах, було сформовано склад вітамінно-мінеральних препаратів «Енерголіт», «Кальфомін», «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %».

Беручи до уваги чутливість виділених збудників із лохій корів до антимікробних речовин, розроблено препарати для внутрішньоматкового введення «Йодозол» і «Цефтіозол» для профілактики субклінічного маститу корів у післяотельний період – «Мазь для ран» та апробовано препарати «Forticept Udder Wash» і «Forticept Udder Forte». Аналіз асортименту препаратів проводився методом маркетингових досліджень на основі аналізу Державного реєстру ветеринарних лікарських засобів України і класифікаційної системи АТС.

**2.2.4. Фармако-токсикологічні дослідження ветеринарних лікарських засобів (ВЛЗ) «Енерголіт», «Йодозол» та «Мазь для ран».**

*Гостру токсичність* препаратів вивчали на білих щурах та мишах обох статей за стандартною методикою випробувань [401]. Для досліду використовували клінічно здорових тварин, яких утримували за температури 18–25 °С, вологості 50–60 %, звичайному світловому режимі «день-ніч» на стандартному раціоні з необмеженим доступом до води. Розрахунок ЛД<sub>50</sub> (за наявності) здійснювали методом Літчфілда і Уїлкоксона в модифікації З. Рота [417]. За схемою експерименту ВЛЗ випробовували у дозуванні (на

абсолютну масу препарату) від 5000 до 25000 мг/кг з інтервалом 5000 мг/кг відповідно. Інтерпретацію результатів проводили згідно з СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТом 12.1.007-76 [424, 425].

Дослідження гострої токсичності ВЛЗ «Енерголіт» проводили на 48-ми білих безпородних щурах-самцях та самках масою 190–220 г. Перед дослідженням гризунів поділили на 6 груп (по 4 самки і 4 самці у кожній). За 24 год до введення препаратів щурів обмежили у доступі до корму. Щурам контрольної групи одноразово вводили фізіологічний розчин по 2,0 мл. Тваринам дослідних груп «Енерголіт» вводили внутрішньошлунково, натще, після чого тварин утримували ще 4 год без їжі з вільним доступом до води.

Дослідження препарату «Йодозол» проводили на 90-ти білих мишах 8–9-тижневого віку, масою 18–20 г і 30-ти білих щурах 3–4-місячного віку, масою тіла 165–180 г. Об'єм випробуваного лікарського засобу не перевищував 0,5 мл – для мишей і 2,0 мл – для щурів. У експерименті було використано препарат без пропелентів. Лабораторним тваринам контрольних груп одноразово вводили фізіологічний розчин.

Гостру токсичність ВЛЗ «Мазь для ран» досліджували на 50-ти білих безпородних щурах обох статей, масою 160–190 г. Кожну дозу випробовували на 8-ми тваринах. Контрольній групі (5 тварин) за аналогічним регламентом вводили 0,2 мл дистильованої води. Щури не отримували їжу протягом ночі, що передувала випробуванню, і протягом 3-х год після введення препарату. Лімітуючим фактором була фізіологічна можливість внутрішньошлункового введення препаратів.

За клінічним станом дослідних тварин спостерігали упродовж 14-ти діб. Під час клінічного обстеження лабораторних тварин звертали увагу на поведінку, реакцію на зовнішні подразники, наявність апетиту, стан шкіри, колір слизових оболонок, частоту дихання та дефекації, зміни кольору і консистенції фекалій, динаміку маси тіла тощо [417].

Після загибелі (діагностичного забою) тварин проводили патологоанатомічний розтин. Для встановлення патологоанатомічних змін



використовували макроскопічний метод досліджень [497].

Патологоанатомічний розтин виконували за такою схемою:

- на першому етапі проводили зовнішній огляд, відмічаючи стан шерстного покриву і слизових оболонок;

- на другому – виконували розтин та огляд порожнин тіла та внутрішніх органів, таких як глотка, трахея, гортань, серце, легені, печінка, селезінка, нирки, шлунок, кишечник, відмічаючи зміни кольору, консистенції, малюнка та форми органів.

Також відбирали органи для визначення коефіцієнтів маси. Розрахунок вагових коефіцієнтів органів проводили згідно з методикою [417].

В основу вивчення *алергізуючої та місцево-подразнювальної дії* препаратів було покладено стандартні методики [401, 418]. Дослідження проводили у декілька етапів. На першому етапі визначали місцево-подразнювальну дію досліджуваних препаратів на шкіру кролів. Для експерименту було відібрано 14 особин кролів-аналогів масою 2,5–3,0 кг: 8 для дослідження препарату «Енерголіт» і 6 – для «Йодозол». На попередньо виголену ділянку шкіри кролів за допомогою піпетки наносили препарати у дозах 2 мл/см<sup>2</sup> та рівномірно розподіляли на поверхні шкіри. Досліджувані засоби наносили відкритим способом за температури навколишнього середовища 18–24 °С. Виголена ділянка шкіри на протилежному боці слугувала контролем.

Реакцію шкіри дослідних тварин оцінювали через 1, 4, 8, 12 і 24 год після однократної аплікації. Функціональний стан шкіри на ділянці аплікації препарату оцінювали за наявністю та інтенсивністю прояву еритеми і набряку; інтенсивність ознак оцінювали у балах: 0 – відсутність еритеми; 1 – слабе почервоніння (рожеве забарвлення); 2 – видиме почервоніння (рожево-червоний відтінок); 3 – почервоніння від видимого до значного (червоний відтінок); 4 – чітко виражена еритема (яскраво-червоний відтінок) з наступним утворенням кірочок.

Вивчення подразнювальної дії препарату «Енерголіт» на слизові оболонки очей проводили на кролях (n=8). Кожній тварині у нижнє кон'юнктивальне склепіння правого ока з піпетки вносили одноразово дві краплі розчину препарату в розведеннях 1:100, 1:250, 1:500 і нативний препарат. Ліве око слугувало контролем – у нього вносили дві краплі дистильованої води. Після внесення носослізний канал перетискали на 30 с. Реакцію спостерігали візуально через 30 хв; 1, 6, 24 і 48 год, потім один раз на добу до 14-ї доби після введення, за станом слизової оболонки і кон'юнктиви та реєстрували прояви подразнення (блефароспазм, птоз, сльозотечу, ін'єкцію судин, набряк повік) та інтенсивність прояву ознак [419, 420].

Вивчення шкірно-подразнювальної дії ВЛЗ «Мазь для ран» визначали на 12 білих щурах способом втирання на поголені ділянки шкіри впродовж 30 діб досліджуваного зразка мазі, емульгованого з водою у пропорції 1:10 (доза – 0,4 мл препарату / тварину у вигляді водної емульсії). Зміни функціонального стану шкіри дослідних тварин визначали за ступенем запальної реакції. Оцінювання стану шкіри проводили на 10-, 20- і 30-ту добу дослідження.

**Сенсибілізувальна дія** мазі – за оцінкою відтворення локальних реакцій. Дослідження проводили на 6-ти білих щурах віком 2,5 міс. Мазь, емульговану зі стерильною водою у пропорції 1:10, вводили одноразово у дозі 0,2 мл, у зоні перехідної складки порожнини рота, на підслизовий шар слизової оболонки. Контрольним тваринам у тому самому об'ємі вводили стерильний фізіологічний розчин. Через 11 діб на вистрижену на бічній поверхні тулуба ділянку розміром 1,5 см<sup>2</sup> проводили аплікації досліджуваного препарату через втирання у поверхню шкіри. Результати оцінювали в балах.

**Визначення підгострої та хронічної токсичності ВЛЗ «Йодозол».** Дослідження підгострої токсичності препарату «Йодозол» було проведено на 120-ти білих мишах 8–9-тижневого віку масою 18–20 г, яких розділили на

чотири групи по 30 тварин у кожній (три дослідних і одна контрольна), а хронічної – на 48-ми білих щурах віком 3–4 міс масою 170–190 г, яких розділили на 4 групи по 12 тварин у кожній. Дослідних тварин утримували у віварії згідно із стандартними санітарними нормами на необхідному раціоні [418, 428]. Мишам і щурам дослідних груп препарат вводили внутрішньошлунково у дозах  $1/250$  (0,1 мл/кг маси тіла);  $1/50$  (0,5 мл/кг маси тіла) і  $1/25$  (1,0 мл/кг маси тіла) від максимально введеної (25,0 мл/кг). «Йодозол» вводили впродовж 21-ї доби у підгострому досліді і 30 діб – у хронічному, вранці в один і той самий час, потім введення припиняли і спостерігали за мишами ще 14 діб, а щурів евтаназували на 31-шу добу досліді. Четвертій (контрольній) групі тварин обох видів препарат не вводили. За тваринами проводили щоденне клінічне спостереження протягом 35 діб (за мишами) і 30 діб – за щурами. Оцінювали клінічний стан за наявністю апетиту, станом волосяного покриву і слизових оболонок, поведінковими реакціями, руховою активністю, нирковим рефлексом, динамікою маси тіла. Після припинення введення препарату проводили діагностичний забій мишей під легким ефірно-хлороформним наркозом (на 22-гу добу досліді) з метою відбору крові для біохімічних досліджень, другий діагностичний забій білих мишей проводили через 14 діб після припинення введення препарату. Як згадувалося вище за аналогічних умов щурів евтаназували на 31-шу добу досліді: по 6 тварин з групи для визначення біохімічних показників і по 6 тварин після проведення функціональних проб (гексеналовий сон і проби з плаванням).

Дослідження *підгострої токсичності* препарату «Мазь для ран» проведено на 20-ти білих щурах-самцях (віком 2–2,5 міс). Лікарський засіб «Мазь для ран» вводили тваринам щодня натще, внутрішньошлунково, у вигляді водної емульсії, 0,4 мл препарату/тварину. Контрольна група щурів отримувала внутрішньошлунково воду. Тривалість експерименту становила 21-ну добу. Потім тварин під час легкого ефірного наркозу евтаназували одномоментною декапітацією, проводили патологоанатомічний розтин і

вилучали органи (печінку, нирки, серце, легені, селезінку, підшлункову залозу), зважували на торсійних терезах і вираховували коефіцієнти маси органів [417].

Також на вказаних вище термінах досліджень від лабораторних тварин відбирали проби крові. У крові за загальноприйнятими методами досліджували вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів, величину гематокриту. У сироватці крові за допомогою біохімічного аналізатора *Cobas c 311* визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), а також вміст загальних протеїнів, сечовини та глюкози.

Визначення *ембріотоксичності, мутагенності, тератогенності та впливу на постнатальний розвиток щуренят* препарату «Мазь для ран» було проведено на білих щурах-самках з початковою масою ( $210 \pm 5$ ) г. У самок проводили дослідження естрального циклу. Першу добу вагітності самок встановлювали за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках.

За принципом аналогів, використовуючи масу тіла як основний критерій, було сформовано одну контрольну та 2 дослідні групи по 40 вагітних тварин у кожній, які було розділено ще відповідно на 4 підгрупи по 10 тварин. Препарат «Мазь для ран» наносили на шкіру в ділянці холки згідно з дозуваннями і термінами наведеними у табл. 2.1.

Тваринам контрольної групи препарат не наносили (наносили мазеву основу без ДР), щурам I і II дослідних груп «Мазь для ран» наносили у дозах 0,1 і 0,5 г/кг маси тіла: I підгрупа з 1-ї по 6-ту добу вагітності (1-й період – період передімплантаційного розвитку); II підгрупа – з 6-ї по 16-ту добу (2-й період – період імплантації та органогенезу); III підгрупа – з 16-го по 19-й день вагітності (3-й період – період розвитку плоду), а IV підгрупа – протягом 19 діб вагітності відповідно.

На 20-ту добу вагітності під хлороформним наркозом самок I–III підгруп піддавали евтаназії через дислокацію шийних хребців. Проводили лапаротомію, вивчаючи стан внутрішніх органів самок, відокремлювали роги

матки з яєчниками і переносили їх до чашки Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду.

*Таблиця 2.1*

**Схема визначення ембріотоксичності, мутагенності, тератогенності та впливу на постнатальний розвиток щуренят препарату «Мазь для ран»**

Групи		Доза, г/кг	Термін введення, доба вагітності	Термін виведення з експерименту
Контроль	Підгрупа I	Мазева основа без діючих речовин	1–6	На 20 добу вагітності
	Підгрупа II		6–16	
	Підгрупа III		16–19	
	Підгрупа IV		1–19	Після відлучення щуренят
Дослід I	Підгрупа I	0,1	1–6	На 20 добу вагітності
	Підгрупа II	0,1	6–16	
	Підгрупа III	0,1	16–19	
	Підгрупа IV	0,1	1–19	Після відлучення щуренят
Дослід II	Підгрупа I	0,5	1–6	На 20 добу вагітності
	Підгрупа II	0,5	6–19	
	Підгрупа III	0,5	16–19	
	Підгрупа IV	0,5	1–19	Після відлучення щуренят

За допомогою бінокулярної лупи проводили ретельний огляд стану правого й лівого яєчників, підраховували кількість жовтих тіл вагітності у них. У рогах матки визначали кількість місць імплантацій, кількість живих і мертвих плодів. Плаценту зважували, вимірювали й описували її стан. Живі плоди зважували, вимірювали краніо-каудальну відстань.

Після візуального огляду майже половину плодів поміщали у рідину

Буена для визначення стану внутрішніх органів. Після фіксації плоди розрізали 9-ма фронтальними розрізами й проводили дослідження стану внутрішніх органів за допомогою бінокулярної лупи.

Дослідження стану внутрішніх органів плода проводили за методом Дж. Вільсона. У 50 % плодів досліджували стан кісткової системи за методом Доусона.

Показником тератогенної дії препарату вважали кількості плодів з аномаліями розвитку, виражене у відсотках відносно загальної кількості живих плодів.

Від щурів-самок IV підгрупи отримували потомство і визначали показники постнатального розвитку щуренят (живу масу та довжину тіла) після народження, на 7-му, 14-ту і 21-шу добу життя, а також відсоток постнатальної смертності.

***Визначення стабільності ВЛЗ «Енерголіт» і «Йодозол».***  
Дослідження стабільності препарату для ін'єкцій «Енерголіт» проводили за рекомендованих умов зберігання препарату: температурі від 10 до 25 °С та відносній вологості повітря ( $60 \pm 5$  %), у періоди: 3, 6, 9, 12, 18, 24 міс. Та одна доба за кінцевим терміном після проколу пробки стерильною ін'єкційною голкою.

***Визначення ідентичності вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub> і B<sub>12</sub>.***  
Визначення ідентичності проводили методом рідинної хроматографії, порівнюючи час виходу піків вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub> та B<sub>12</sub> на хроматограмах робочих розчинів стандартних зразків (РРСЗ) та піків, що відповідають вітамінам B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub> і B<sub>12</sub> на хроматограмі робочого розчину випробуваного зразка (РРВЗ). Різниця в часі виходу не перевищувала відносного стандартного відхилення, розрахованого для РРСЗ з п'яти послідовних хроматограм, але не більше рекомендованого у ДФУ 1.2, 2008, с. 84.

Для визначення кількісного вмісту вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub> і B<sub>12</sub> використано:

- систему високоефективної рідинної хроматографії, яка забезпечила створення достатнього тиску для прокачування елюента крізь аналітичну хроматографічну колонку зі швидкістю 1 мл/хв (рідинний хроматограф «LPP» виробництва Чехії);
- оптичний детектор, який забезпечив виявлення сигналу від елюента за оптичною густиною за довжини хвилі 195 і 265 нм;
- колонку хроматографічну розміром 250 × 4,6 мм, заповнену сорбентом Luna<sup>®</sup> Omega 5 μm Polar C18 100 E;
- ваги аналітичні з точністю зважування 0,0001 г;
- баню ультразвукову УЗУ-01 або аналогічна;
- ацетонітрил для хроматографії;
- натрію гідроксид, ч.д.а.;
- воду очищену згідно з ДФУ, 1.2, 2008, с. 391;
- кислоту фосфатну, ч.д.а.;
- вітамін В<sub>1</sub> (тіаміну гідрохлориду), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 67-03-8);
- вітамін В<sub>2</sub> (рибофлавін фосфату), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 130-40-5);
- вітамін В<sub>3</sub> (нікотинамід), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 98-92-0);
- вітамін В<sub>5</sub> (кальцію пантотенату), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 137-08-6);
- вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 58-56-0);
- вітамін В<sub>12</sub> (кобаламін), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 68-19-9);
- фільтри мембранні з розміром пор 0,2–0,5 мкм;
- посуд лабораторний згідно з ДСТУ ISO 4787:2009 «Посуд лабораторний скляний. Посуд мірний. Методи використання та перевіряння місткості».

Дослідження стабільності аерозольного препарату «Йодозол» проводили через 6, 12, 24, 30 міс зберігання. Контролем слугував щойно виготовлений препарат.

Для стандартизації та контролю якості комплексних антибактеріальних препаратів, а також вивчення стабільності при зберіганні, було використано методи оцінки лікарського засобу, що застосовуються до аерозолів та включають в себе визначення зовнішнього вигляду, перевірки упаковки на герметичність, відсоток виходу вмісту з упаковки, ідентичність та вміст діючих речовин, а також мікробіологічну чистоту.

Показники якості препарату порівнювали з характеристиками і нормами, зазначеними у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

**Показники контролю якості ВЛЗ «Йодозол»**

№ з/п	Показник	Характеристика та норма
1.	Опис	Піна світло-жовтого кольору
2.	Середня маса дози	50 г ± 10 %
3.	Об'єм піни	300 см <sup>3</sup> ± 10 %
4.	Стабільність піни, хв	Не менше 30 хв
5.	Вихід вмісту із упаковки	Не менше 90 %
6.	Ідентичність Йоду	Позитивна
7.	Вміст Йоду	5 мг/мл ± 10 %
8.	Ідентичність калію йодиду	Позитивна
9.	Вміст калію йодиду	10 мг/мл ± 10 %
10.	Стерильність	Повинен бути стерильним

Методи контролю:

- зовнішній вигляд і колір визначали візуально. «Йодозол» повинен являти собою емульсію світло-жовтого кольору, що утворює при евакуації з балона піну світло-жовтого кольору;



- перевірку на герметичність здійснювали зануренням упаковки у водяну баню. Не повинно спостерігатися виділення бульбашок газу;

- вихід вмісту упаковки перевіряли ваговим методом. Вихід вмісту повинен бути не менше 90 % нетто-маси;

- об'єм і стабільність піни перевіряли за допомогою мірного циліндра і секундоміра, заміряючи об'єм піни, що утворилася після евакуації препарату в циліндр і засікаючи час її стабільності. Після видалення вмісту з балона має утворюватися не менше 300 см<sup>3</sup> піни, стабільність якої повинна бути не менше 30 хв; середню масу однієї дози перевіряли ваговим методом. Середня маса однієї дози повинна становити 50 г. Відхилення в масі не повинно перевищувати  $\pm 10$  %;

- ідентифікацію та визначення масової частки діючих речовин проведено методами аналітичної хімії за допомогою специфічних якісних реакцій та титрування. Так, йод ідентифіковано у реакції з крохмалем, а калію йодид – у специфічній реакції з розчином кобальтонітриту та хлороформу за наявності розведеної оцтової кислоти. Кількісне визначення вмісту йоду проведено титруванням розчину препарату 0,1 моль/л розчином натрію тіосульфату з наступним перерахунком за співвідношенням витраченого титранту до йоду. Кількісне визначення вмісту йодиду калію виконано після відтитрування йоду способом титрування 0,1 %-м розчином нітрату срібла за наявності розведеної оцтової кислоти і 0,1 %-м розчином натрію еозинату з наступним перерахунком за співвідношенням витраченого титранту до йодиду калію [401, 416, 421, 437]. Вивчення мікробіологічної чистоти проводили прямим посівом згідно з методикою ДФУ [435, 437].

Випробовування пінистого розчину на мікробіологічну чистоту включало в себе кількісне визначення життєздатних бактерій та грибів, а також виявлення певних видів мікроорганізмів, наявність яких не допускається у нестерильних лікарських засобах. При висіві на живильні середовища використовували такі розведення препарату: середовище № 1 –

1:10, середовище № 2–1:10, середовище № 3 – 1:10, середовище № 8 – 1:20. Для цього 1 г препарату збовтували з 10 мл фосфатного буферу (рН 7). 1 мл одержаного розчину препарату висівали на рідке та тверде середовище Сабуро, м'ясопептонний бульйон, який містить 2 % глюкози, тіогліколеве середовище та кров'яний агар. Усі середовища із висівом інкубували за температури 30–35 °С. Щодня, а також після закінчення терміну інкубації, висіви розглядали у розсіяному світлі. Як контроль використовували живильні середовища без додавання препарату. Додатково було проведено дослідження на наявність у розчині бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **2.2.5. Клінічні дослідження (визначення ефективності) розроблених вітамінно-мінеральних препаратів**

Дослідження проводили у зимово-весняний період на коровах української чорно-рябої молочної породи, віком 2–6 р., масою 450–600 кг, молочною продуктивністю 5000–5500 кг молока за рік у ФГ «Мрія» Рівненського району Рівненської області. Усіх тварин утримували в однакових умовах. Сухостійний період корів тривав  $70,00 \pm 5,99$  діб. Дослід розпочинали в кінці сухостійного періоду. Для дослідних груп було відібрано корів, у яких у попередні роки реєстрували клінічні випадки післяродового парезу та кетозу ( $n=8$ ). З метою профілактики післяродового парезу та кетозу коровам за 14 діб до очікуваних родів задавали 2 кг препарату «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» на 1 т кормосуміші. Додатково за 7 діб до очікуваних і 7 упродовж після родів до кормової суміші задавали мінеральний препарат «Кальфомін» у дозі 30 мл на 100 кг маси тіла, внутрішньовенно у день отелу і наступні дві доби після його – вітамінний засіб «Енегроліт» – 100 мл на 100 кг маси тіла. Одразу після отелу коровам задавали 3 кг препарату «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» на 1 т кормосуміші. Як контроль використовували аналогічну групу корів без застосування добавок ( $n=8$ ).

До застосування препаратів, за три доби до отелу, три та 14 діб після отелу в корів до ранкової годівлі брали кров з яремної вени для дослідження. Слідкували за перебігом родів і післяродового періоду. У сироватці крові корів визначали концентрацію глюкози, вітамінів А, Е, загального кальцію, неорганічного Фосфору, вміст Цинку, Купруму, Магнію. Дослідження проводили на біохімічному аналізаторі Cobas с 311 та атомно-абсорбційному спектрофотометрі С-115М1 [414, 415].

### 2.2.6. Мікробіологічні дослідження

Для дослідження мікрофлори вмісту з матки корів використовували поживні середовища для виділення стафілококів – *BD Baird-Parker Agar* (HiMedia, Індія); коліформних бактерій – агар Ендо (Фармактив, Україна); ентерококів – Ентерокок агар (Фармактив, Україна). Культивування проводили за температури 37 °С, результати оцінювали через 24–48 год. Ідентифікацію чистих культур проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями, які описані у визначнику бактерій Берджі (Vos P. et al., 2011) [422].

Чутливість ізолятів до антибактеріальних препаратів визначали диско-дифузійним методом, використовуючи диски з антибіотиками (HiMedia, Індія). При постановці методу використовували Mueller Hinton Agar (HiMedia, Індія). Приготування мікробних суспензій проводили відповідно до оптичного стандарту мутності 1,0 одиниць за шкалою McFarland з використанням приладу Densi-LaMeter (PLIVA-Lachema Diagnostika, Чехія).

Вивчення антимікробних властивостей різних концентрацій рослинних ефірних олій у комбінації з масляним розчином хлорофіліпту було проведено в лабораторії ветеринарної санітарії та експертизи продуктів тваринництва Тернопільської дослідної станції ІВМ НААН.

У мазеву основу (50 %, яка виготовлена на основі ПЕГ-400 : ПЕГ-1500) дослідних зразків вносили різні кількості ефірних олій, а саме: сосни сибірської (*Oleum Pini*), евкаліпту (*Oleum Eucalypti*), гвоздики (*Oleum*

*Caryophyllata*), кедр (Oleum Cupressus), чайного дерева (Oleum malaleuca alternifolia) та масляний розчин хлорофіліпту (Extractum chlorophyllipti, виробництва Leko Style, Росія), що містить суміш хлорофілів з листя евкаліпта. Як контрольний препарат порівняння у доклінічних дослідженнях використали мазь «Кліндаміцин» (Акрихин ХФК, Росія), що містить напівсинтетичний антибіотик кліндаміцин з групи лінкозамідів.

Визначення мінімальної бактерицидної концентрації ефірних олій на планктонні мікроорганізми проводили згідно із стандартними методиками [440, 441] з використанням тест-культур таких мікроорганізмів: грам-негативні бактерії *Escherichia coli* штам № 078 (Т. Escherich, 1885) і *Pseudomonas fluorescens* ATCC 13525 (Migula, 1895), грам-позитивні *Staphylococcus aureus* штам № 209-Р (Rosenbach, 1884) і *Streptococcus agalactiae* (польовий штам, виділений від корів, хворих на мастит). Для виділення стрептококів використовували середовище Streptococcus Selective Agar (HiMedia, Індія).

Визначення чутливості мікроорганізмів до розроблених препаратів проводили таким способом. Готували суспензії з чистих культур, висівали суспензії в чашки Петрі з відповідним середовищем, виготовляли в середовищі лунки за допомогою пробійника №10, заповнювали їх експериментальними зразками лікарських засобів. Чашки Петрі інкубували в термостаті упродовж 24 год за температури 37 °С, потім оцінювали результат за діаметром затримання росту мікроорганізмів навколо лунки. Інтерпретували результати за наступними критеріями: діаметр до 15 мм – мікроорганізми нечутливі до антисептиків, від 16 до 20 мм – мікроорганізми помірно чутливі до антисептиків, від 21 до 25 мм – мікроорганізми чутливі до антисептиків, від 26 мм і більше – мікроорганізми високочутливі до антисептиків.

### **2.2.7. Клінічні дослідження препаратів «Цефтіозол» та «Йодозол» на телицях (толерантність препаратів)**

Дослідження проводили на базі ДП ДГ «Тучинське» Гощанського району Рівненської області на 35-ти клінічно здорових телицях абердин-ангуської породи парувального віку від 15 до 16 місяців живою масою від 230 до 360 кг. Тварин за принципом аналогів було розділено на 5 груп по 4 для ВЛЗ «Цефтіозол» і по 3 тварини для ВЛЗ «Йодозол». Тваринам контрольної групи препарат не вводили. Тваринам I, II, III і IV дослідних груп було введено внутрішньоматково препарати з розрахунку 50, 100, 250 і 500 мг діючої речовини на 1 кг маси тіла на добу відповідно. Для розкриття шийки матки телицям вводили 5 мл препарату «Ензапрост». У зв'язку з негативним впливом великої кількості пропеленту на стан матки в експерименті використано препарати без газоподібних речовин. «Цефтіозол» і «Йодозол» вводили за допомогою шприца Жане, який з'єднаний з катетером гумовою трубкою. Проведене трикратне введення препарату з інтервалом 48 год. Тваринам другої групи вводили 45 мл препарату в матку; третьої – 90, четвертої – 135; п'ятої – 180 мл. За всіма тваринами вели щоденне клінічне спостереження [438, 439]. Кров від тварин відбирали на 1-шу, 3-тю і 7-му добу експерименту. Частину крові стабілізували трилоном і використовували для гематологічних досліджень, іншу частину відбирали без стабілізатора з метою отримання сироватки для визначення біохімічних показників. Фіксували загальний стан тварин, температуру тіла, частоту дихання та серцевих скорочень, поведінкові рефлекси, споживання води та корму. Обстежували стан слизових оболонок, шкірного та шерстного покриву, ректально – стан рогів матки – на наявність набряку, болючості.

#### **2.2.8. Клінічні дослідження препаратів «Цефтіозол» і «Йодозол» на коровах (біохімічні дослідження крові, відтворювальна здатність, схеми лікування)**

Для вивчення ефективності схем профілактики післяродової патології було сформовано дві дослідні групи та контрольну (n=7) великої рогатої худоби (корови української чорно-рябої молочної породи, аналоги за віком

2–6 р., масою 450–600 кг, молочною продуктивністю 5000–5500 кг молока на рік). Для досліду відбирали корів, яким надавали рододопомогу та оперативно відділяли послід, а отже, вони мали несприятливий прогноз щодо виникнення післяродового ендометриту. У досліді тваринам першої групи вводили катетером у порожнину матки вміст одного балону (53 мл) аерозольного препарату «Цефтіозол», з повтором на 3-тю добу. Другій, за аналогічною схемою вводили вміст одного балона (53 мл) аерозольного препарату «Йодозол». Додатково коровам перших двох груп зовнішньо статеві органи обробляли «Фітоспреєм», вводили ін'єкційно препарати «Енерголіт», орально – «Кальфомін». Для корекції раціону годівлі корів щодо неорганічних елементів застосовували препарат «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» з розрахунку 3 кг бленду на 1 т корму для лактуючих корів (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

### Схема лікування та профілактики післяродової патології отелених корів

Препарат	Спосіб застосування	Доза	Доба застосування препарату										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
«Фітоспрей»	Зовнішньо	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
«Цефтіозол» («Йодозол»)*	Внутрішньо-матково	53 мл	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
«Енерголіт»	Внутрішньо-венно	500 мл	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
«Кальфомін»	Орально	100 мл	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
«Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3%»	Орально	3 кг бленду на 1 т корму	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

\* Відповідно до чутливості мікрофлори лохій та вмістимого матки корів до антимікробних речовин і препаратів.

У контрольній групі застосовували схему, яку було впроваджено у господарстві, а саме: одразу після отелення зовнішні статеві органи корів обробляли препаратом «Хлоргексидин біглюконат 0,05 %», за добу – внутрішньоматково вводили дві таблетки «Метриоксу» та внутрішньовенно – «Розчин кальцію борглюконату 20 %».

Для вивчення фізіолого-біохімічних змін в організмі корів, за використання запропонованих нових схем лікування проводили дослідження крові. Зокрема, у сироватках крові визначали вміст загальних протеїнів, альбумінів, прокальцитоніну, сечовини та креатиніну, глюкози і загального холестеролу [498].

Визначення прокальцитоніну проводили у лабораторії експериментально-аналітичних методів досліджень Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН імуноферментним методом з використанням реактивів фірми «Вектор БЕСТ» (Росія).

Лікувально-профілактичну дію препаратів визначали за тривалістю виділення лохій, відсутністю післяродового ендометриту, тривалістю сервіс-періоду та індексом осіменіння.

### **2.2.9. Клінічне випробування ВЛЗ «Мазь для ран» при гіперкератозі дійок вимені корів**

Для проведення експериментального дослідження за принципом аналогів було відібрано дві групи корів (корови української чорно-рябої молочної породи, аналоги за віком 2–6 р., масою 450–600 кг, молочною продуктивністю 5000–5500 кг молока на рік) по 8 у кожній з гіперкератозом дійок вимені, ускладненими радіальними тріщинами. Оскільки тріщини дійок є джерелом патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і фактором ризику інфікування вимені, при формуванні груп враховували кількість соматичних клітин у молоці з кожної чверті вимені корів. Підрахунок проводили за допомогою портативного оптичного лічильника соматичних клітин молока. Кількість мезофільних аеробних і факультативно анаеробних

мікроорганізмів (КМАФАнМ) у молоці визначали за ДСТУ ІСО 4833:2006 (ISO 4833:2003, IDT); DSTU (State Standard of Ukraine) IDF 100B:2003 (IDF 100B:1991, IDT); DSTU (State Standard of Ukraine) 7357:2013.

Тварини із клінічно вираженим маститом у дослід не включали.

Коровам дослідної групи наносили по 0,5 г «Мазь для ран» на сосок безпосередньо після доїння двічі на добу протягом 12-ти діб. Контрольним тваринам обробку дійок проводили маззю «Дбайлива доярочка» (компанія «O.L.KAR.-АгроЗооВет-Сервіс», Україна) на основі ретинолу ацетату, токоферолу ацетату, екстракту ромашки та гліцерину за аналогічною схемою.

Оцінювали результати з використанням діагностичної шкали уражених дійок [446]. Випадки уражень шкіри дійок вимені корів фіксували за допомогою цифрової фотокамери на початку курсу лікування та на 7-му, 12-ту, 19-ту 31-шу добу. Окрім того, проводили вимірювання діаметра кругової мозолі на верхівці соска. Ефективність препарату оцінювали по зменшенню діаметра кругової мозолі, грануляції радіальних тріщин, згладження рельєфу мозоля, покращенням текстури шкіри.

#### **2.2.10. Клінічне дослідження на коровах ВЛЗ «Forticept Udder Wash» і «Forticept Udder Forte»**

У корів проводили діагностику субклінічного маститу реактивом Profilac Reagent N (Westfalia).

Упродовж усього експерименту спостерігали за змінами стану шкіри дійок вимені. Якісні та кількісні показники молока визначили завдяки контрольним надоям в обох групах до початку експерименту та на 30-ту добу використання гігієнічних засобів. Якісні показники молока визначали в умовах лабораторії ПрАТ «Тернопільський молокозавод» та Рівненської державної регіональної лабораторії ветеринарної медицини.

Відбір проб молока-сировини та доставку їх у лабораторію проводили згідно з: ДСТУ 4834:2007, ДСТУ IDF 122C:2003.



Визначення масової частки жиру, білка та сухої речовини в молоці проводили на приладі «Лактан» згідно з ДСТУ 7057:2009. Протеїн визначали методом Кендаля згідно з ДСТУ 8063:2015 «Продукти молочні сухі. Визначення загального білка методом К'ельдаля».

З відібраних проб готували ряд десятикратних розведень згідно з ДСТУ IDF 122C:2003. Кількість мезофільних аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів (МАФАНМ), титр БГКП визначали згідно з ДСТУ 7357:2013 та ДСТУ IDF 100B:2003.

Облік надоїв в обох групах провели шляхом контрольних надоїв до початку експерименту та на 30-ту добу використання гігієнічних засобів.

**Методика постановки експрес-тесту з використанням реактиву *Profilac Reagent N*** для визначення вмісту соматичних клітин у сирому молоці. Облік реакції проводили через контроль утворення гелю та зміни кольору проби молока через зміну рН.

Дослідження проводили на молочно-контрольних пластинках безпосередньо біля тварин. Для цього в кожен заглибину пластинки до контрольної лінії з відповідної долі вимені надоювали по 1 см<sup>3</sup> молока і додавали 1 см<sup>3</sup> розчину реактиву *Profilac Reagent N* з пляшки піпеткою-автоматом. Молоко з реактивом перемішували скляною паличкою протягом 10–15 с. Під час обліку реакції враховували забарвлення суміші та утворення желеподібного згустку.

Результати тесту оцінювали за такими критеріями:

- <100000 клітин/см<sup>3</sup>. Відсутнє згортання молока, рідка консистенція. Зразки легко розливаються на невеликі порції;
- + 100000–300000 клітин/см<sup>3</sup>. Відмічається незначне згортання. Зразки можуть розливатись на порції;
- ++ 300000–500000 клітин/см<sup>3</sup>. Відмічається згортання молока з утворенням невеликої кількості гелю. Важко розливати на порції;

- +++ 500000–1,5 млн клітин/см<sup>3</sup>. Згортання з утворенням гелю майже з усієї проби. Розливати на порції стає все важче;
- ++++ понад 1,5 млн клітин/см<sup>3</sup>. Проба повністю згорнулася з утворенням гелю. Розливання на порції неможливе.

Різні діапазони кількості соматичних клітин класифікуються за допомогою видимих змін кольору і консистенції зразків сирого молока. Тест реагує від 100 тис. соматичних клітин.

Що стосується зміни кольору, то відомо, що свіжоздоєне молоко здорових корів має слабокислу реакцію (рН 6,5–6,7 з коливаннями 6,3–6,9). У разі запалення вимені реакція молока в більшості випадків стає нейтральною або слаболужною (рН 7,0 і вище). Однак внаслідок того, що активна кислотність молока за субклінічних маститів змінюється не часто або неістотно, цей показник вважали не зовсім надійним для їх виявлення.

Для проведення клінічних випробувань було відібрано дві групи корів (*червоно-рябої та чорно-рябої* породи, віком від 2 до 4 років, живою масою 450–600 кг) (n=48) у ПП «Деметра-2010» Кам'янець-Подільського району Хмельницької області. Критерієм відбору була кількість соматичних клітин у молоці кожної чверті вимені, кількість мезофільних аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів (КМАФАнМ) у молоці. Для визначення ураженої чверті вимені застосовували каліфорнійський тест.

Тварини із клінічно вираженим маститом у дослід не включали.

У корів дослідної групи соски вимені обробляли засобами для гігієни вимені серії «Forticept» (Lidan Inc., США). Препарат «Forticept Udder Wash» перед застосуванням розводили водою у співвідношенні 1:4. Перший використовували у вигляді піни, отриманої за допомогою піноутворювальних стаканів, повним зануренням дійок з експозицією 30 с. Після цього проводили здоювання перших цівок молока, витирали насухо соски вимені і підключали до доїльного апарату.

Після доїння дійки вимені корів дослідної групи занурювали на 1–3 с в діппінг-склянки з розчином препарату «Forticept Udder Forte». У результаті

на дійках утворювалася захисна плівка, яка запобігала проникненню патогенної мікрофлори в молочний канал вимені до початку наступного доїння.

Для корів контрольної групи як діпінг використовували препарат «Уберасептик СБ» на основі йоду виробництва ДП «Сумська біологічна фабрика». Переддоїльну обробку дійок вимені корів проводили одноразовими серветками, які змочували 0,5 %-м розчином «Кенопур» фірми «Сід лайнс». Після доїння дійки занурювали у стакан для діпінгу з композитним розчином йоду. Його розводили перед використанням згідно з інструкцією, та безпосередньо перед доїнням обробляли ним дійки та основу вимені. Залишали на 15 с для контакту та ретельно висушували паперовим рушником для вимені.

#### **2.2.11. Статистична обробка та визначення економічної ефективності результатів дослідження**

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Застосовували непараметричні методи досліджень (критерії Уїлкоксона, Манна–Уїтні). Визначали середнє арифметичне ( $\bar{x}$ ), стандартну похибку середньої величини (SE). Різницю між двома середніми величинами вважали статистично вірогідною за \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Визначення економічної ефективності від впровадження препаратів і схем профілактики акушерської патології та субклінічного маститу корів проводили за рекомендаціями з розрахунку економічних втрат з урахуванням вартості препарату, тривалості його застосування та термінів обмеження використання молочної продукції В.В. Винокурова [485] та И.Н. Никитина із співавторами [486].

## **РОЗДІЛ 3**

### **РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

#### **3.1. Діагностичний етап акушерської та гінекологічної диспансеризації корів**

Одним із завдань дисертаційної роботи було визначення клініко-фізіологічного статусу корів із порушеною відтворною здатністю. При виконанні завдання ми враховували дані віку корів, акушерсько-гінекологічного анамнезу, перебігу тільності, родів та післяродового періоду. Водночас виключали інфекційну етіологію розвитку акушерської та гінекологічної патології.

##### **3.1.1. Моніторинг показників відтворювальної здатності та акушерської патології корів у господарствах Рівненської області**

За статистичними даними 2018 р., у 39-ти сільськогосподарських підприємствах Рівненської області налічувалося 28854 гол. великої рогатої худоби (це на 706 тварин більше, ніж на цей період минулого року), що утримуються у ТОВ СГП «ім. Воловікова» (Гощанський район), СВК ім. Лесі Українки (Дубенський район), ПСП «Україна», ПСП «Хлібороб» (Здолбунівський район), АФ «Камаз-Агро», ПП «Агро-Експрес-Сервіс» (Млинівський район), ПСП «Промінь», ПСП «Україна» (Дубровицький район), ПСП «Шпанівське» ДП ДГ «Білокриницьке», ФГ «Мрія» (Рівненський район) та інших господарствах.

Упродовж останніх років у господарствах Рівненської області існує проблема зниження відтворювальної здатності великої рогатої худоби: 57 % корів доводиться повторно осіменяти протягом кількох статевих циклів, 45 % тварин регіону запліднювалися через 150–180 діб після отелення і давали за рік 5000–5500 кг молока. На підприємствах зафіксовано подовжений сервіс-

період, який становив 130–140 діб. Має місце недоотримання телят, а їхній вихід становив 65–70 на 100 корів. Крім того, у господарствах утримують велику кількість корів з низькою ефективністю конверсії кормів. За результатами акушерсько-гінекологічної диспансеризації у господарствах ТОВ СГП «ім. Воловікова» Гощанського району, ФГ «Мрія», ДП ДГ «Білокриницьке» Рівненського району, ПСП «Україна» Дубровицького району встановлено, що із 8765 корів, що розтелилися з листопада по лютий 2016–2018 рр., на кожні 100 корів отримано 70-76 телят за сервіс-періоду 148-154 доби (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Статистичні показники відтворювальної здатності та акушерської патології корів у провідних сільськогосподарських підприємствах Рівненської області протягом 2016–2018 рр.,  $M \pm m$**

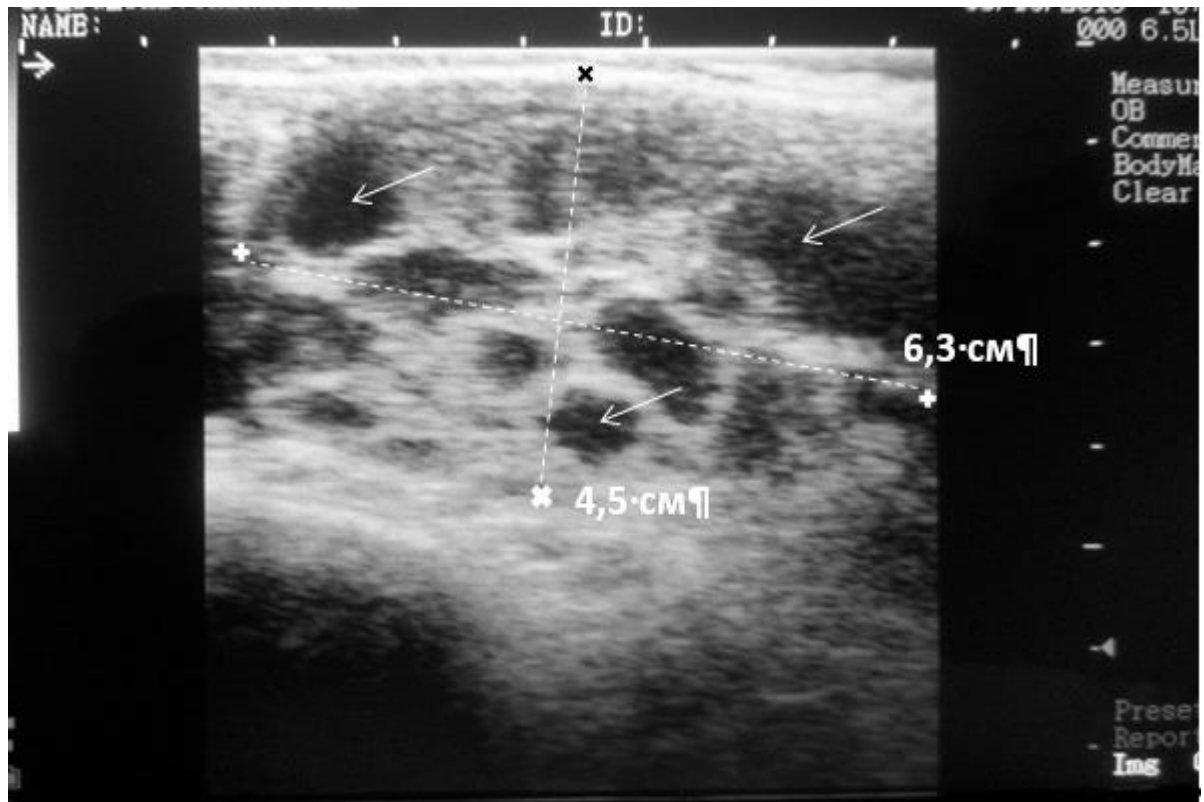
Показник	Обстежені господарства			
	ТОВ СГП «ім. Воловікова»	ФГ «Мрія»	ДП ДГ «Білокриницьке»	ПСП «Україна»
1	2	3	4	5
Кількість корів, гол	4695	90	261	1834
Вік першого отелення, міс.	21–25	22–25	23–25	24–26
% корів в охоті за перші 60 діб	>90	<90	<90	<90
% корів із сервіс- періодом >120 діб	>45	>65	>55	>60

Закінчення табл. 3.1

1	2	3	4	5
Запліднення після першого осіменіння, %: телиць корів	<60 <50	<60 <50	<60 <50	<60 <50
Кількість спермодоз на запліднення 1 гол. (індекс осіменіння)	>1,9	>2,0	>2,0	>2,5
Сервіс-період, діб	148±85,01	154±5,1	150±23,12	153±48,56
Період сухостою, діб	63±55,33	70±5,99	69±45,07	71±49,99
Міжотільний період, діб	428±67,55	434±6,89	430±32,05	433±65,21
Вихід телят на 100 корів	70–76	70–74	70–75	70–73
Аборти, %	>10	>10	>10	>10
Багатоплідність, %	2	-	-	-
Загибель новонароджених, %	>10	>10	>10	>10

Відомо, що на відтворювальну здатність корів впливає менеджмент технології, неповноцінна годівля, неналежний догляд та експлуатація тварин, їхні генетичні дані, що, в цілому, призводить до низки захворювань [478], на окремих причинах неплідності ми зупинимося детальніше.

У корів ФГ «Мрія» діагностували клінічні випадки полікістозу яєчників, які часто підтверджувалися УЗ-дослідженнями (рис. 3.1, 3.2).



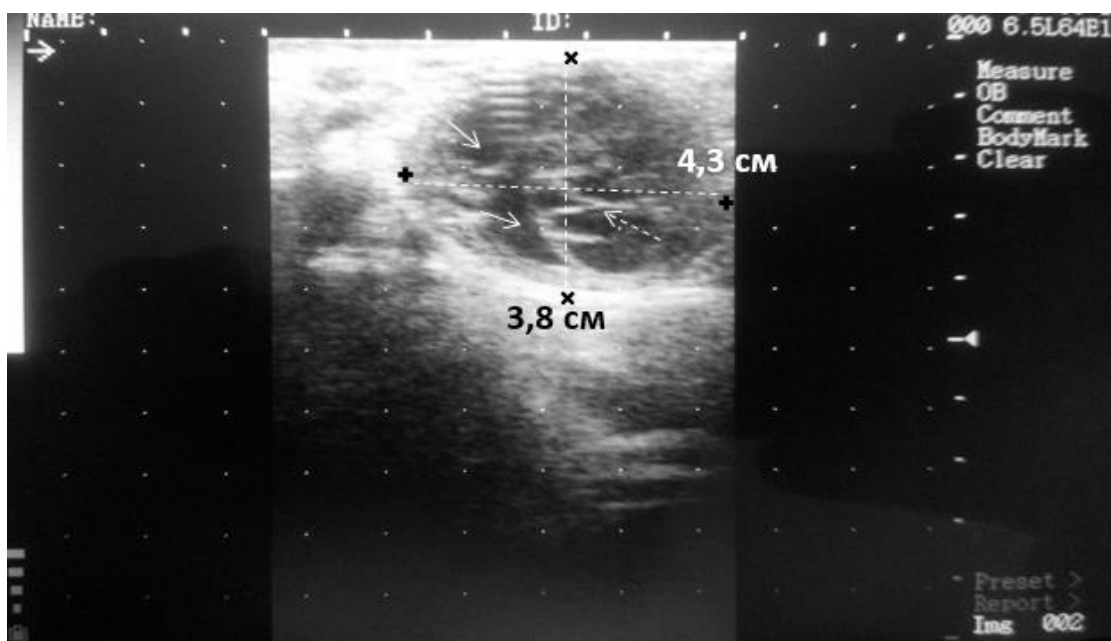
**Рис. 3.1. Ультрасонограма яєчника корови з ФГ «Мрія», інв. № UA 8015259901. Полікістоз яєчника**

Стрілками вказано множинні анехогенні утворення в яєчнику; лініями ++ і ×× сагітальні розміри яєчника 6,3 і 4,5 см відповідно.

Як видно з рис. 3.1 у корови паренхіма яєчників ущільнена (видима гіперехогенність), яєчник збільшений в об'ємі (понад 6 см). Жовте тіло відсутнє. На рис. 3.2. при УЗ-дослідженні яєчників у корови ми діагностували яйцеподібну форму правого яєчника, щільну консистенцію його паренхіми та спостерігали видимі кісти з множинними перегородками.

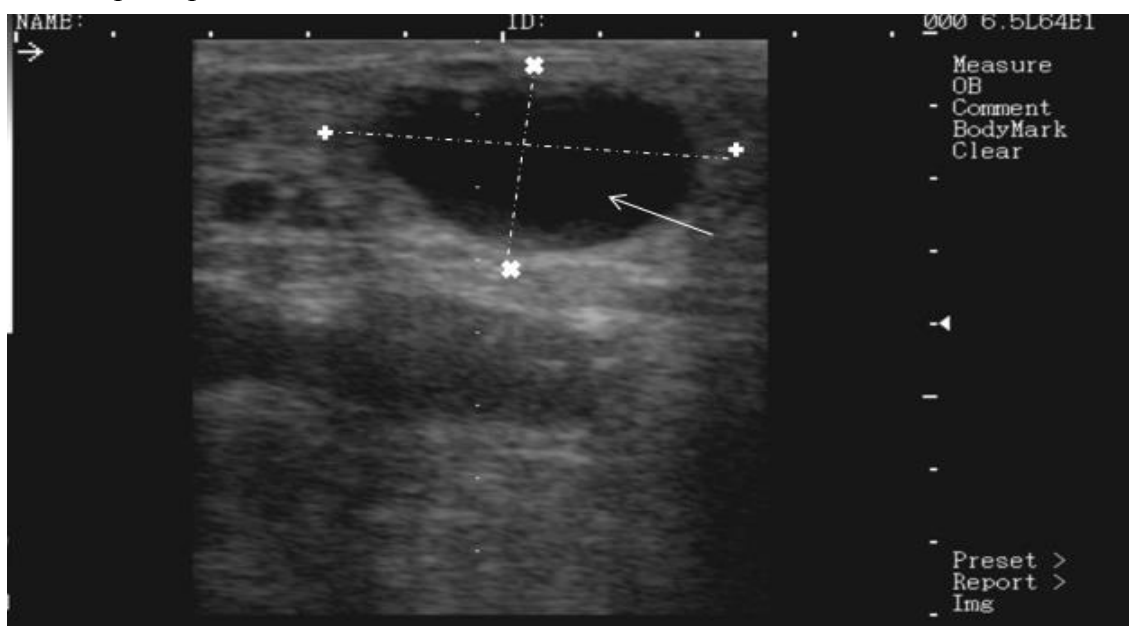
Корови (n=11) із полікістозом яєчників по 2 роки були неплідними, кількість безрезультатних осіменінь становило понад 10 разів. У тварин з такою патологією останні три місяці відсутня охота. За період досліджень дві тварини з такою патологією приходили в охоту, але не запліднювалися і цикли були анестральними.

У тварин фіксували подовження стадії збудження статевого циклу, а їхня циклічність становила 7–10 діб (n=7). За такого стану у корів діагностували фолікулярні кісти.



**Рис. 3.2. Ультрасонограма яєчника корови з ФГ «Мрія», інв. № UA 8014618241. Полікістоз яєчника**

Суцільними стрілками вказано множинні анехогенні утворення в яєчнику; широкою стрілкою – перегородки в середині кіст; лініями ++ і ×× – сагітальні розміри яєчника 4,3 і 3,8 см відповідно.



**Рис. 3.3. Ультрасонограма яєчника корови з ФГ «Мрія», інв. № UA 8030610299. Фолікулярна кіста яєчника у корови**

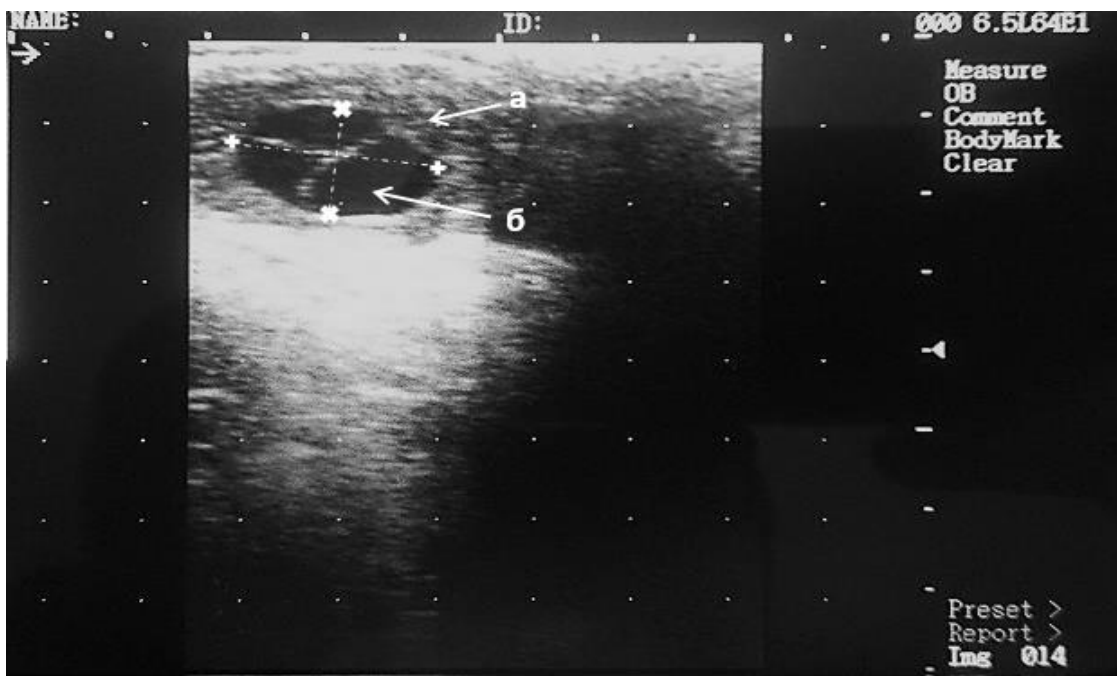
Стрілкою вказано множинний анехогенний вміст фолікулярної кісти; лініями ++ і ×× – сегментарний розмір яєчника 4,2 і 3,1 см відповідно.

На рис. 3.3 під час УЗ-дослідження яєчників корови правий яєчник мав більш округлу форму, щільну консистенцію паренхіми та відсутність у ній



фолікулів на різних стадіях дозрівання, а на одному із країв спостерігали чітко виражену фолікулярну кісту з розмірами порожнини 3×3 см і товщиною стінки до 3 мм.

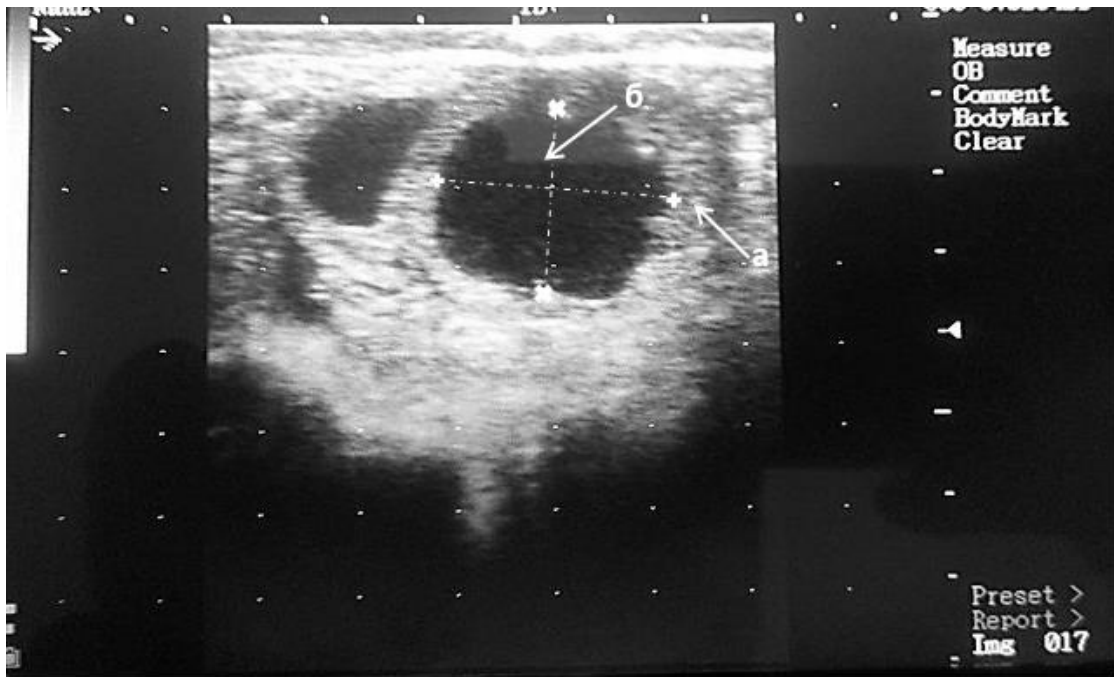
У окремих корів (n=13) за відсутності статевої циклічності – анафродизії – було діагностовано лютеальну кісту, щоб диференціювати її від фолікулярної проводили УЗ-дослідження (рис. 3.4): на яєчнику корови візуалізується стінка кісти завтовшки 4–8 мм. Під час пальпації лютеальні кісти мали щільну консистенцію схожу до жовтого тіла і в розмірі займали до 80 % паренхіми яєчника.



**Рис. 3.4. Ультрасонограма яєчника корови з ФГ «Мрія», інв. № UA 8015259901. Хронічна лютеальна кіста**

Стрілкою вказано: а – стінка лютеальної кісти завтовшки близько 7 мм; б – порожнина лютеальної кісти з анехогенним вмістом і перегородками; лініями ++ і ×× – розмір порожнини лютеальної кісти 2,2 і 1,5 см відповідно.

На рис. 3.5. наведено лютеальну кісту в корови, у якої відсутня статеві циклічність на 44-ту добу лактації (ехогенність стінки кісти вища, товщина 3–8 мм).



**Рис. 3.5. Ультрасонограма яєчника корови з ФГ «Мрія», інв. № UA 8011270469. Лютеальна кіста на 44-ту добу лактації**  
 Стрілкою вказано: а – стінка лютеальної кісти завтовшки близько 3–8 мм; б – порожнина лютеальної кісти з анехогенним вмістом; лініями ++ та ×× – розмір порожнини лютеальної кісти 2,4 і 2,6 см відповідно.

Репродуктивна функція корови залежить від того, як відновлюється фізіологічний стан яєчників у післяродовий період.

В умовах сільськогосподарських підприємств Рівненської області, серед захворювань незаразної етіології акушерська патологія мала значне поширення серед корів і становила 20,1 % у ТОВ СГП «ім. Воловікова», 29,7 у ФГ «Мрія», 30,1 у ДП ДГ «Білокриницьке» і 25,6 % – у ПСП «Україна».

Беручи до уваги те, що неналежна організація сухостійного періоду корів має істотний вплив на молочну продуктивність, тривалість лактації і є однією з причин виникнення порушень обміну речовин під час отелення та після нього, тому саме на цей період ми звернули особливу увагу. За результатами діагностичного етапу акушерської диспансеризації, у корів базових господарств у період сухостою встановлено випадки залежування до родів у 5,2 % (1,7–17,0 %), набряк вимені 4,6 % (2,4–13,8 %) та субклінічний мастит (3,1–17,0 %). До метаболічних розладів ми відносимо такі

захворювання, як кетоз (0,8–12,0 %) та жирова гепатодистрофія 5,7 % (5,0–7,0 %). При визначенні кетонових тіл портативним глюкометром «Оптіум Еквід» у корів (n=8) ФГ «Мрія» їх рівень становив  $2,0 \pm 0,04$  ммоль/л за норми до 0,6 ммоль/л.

Певну частку в економічних збитках від неплідності корів на фермах займають ідіопатичні аборти, а саме – переривання кожної чергової тільності приблизно на одному і тому самому періоді – 3,6 %. Найменший відсоток такої патології спостерігали у ТОВ СГП «ім. Воловікова» – 1,7 %, а найбільший у ФГ «Мрія» – 12,2 %, де у корів реєстрували недорозвинутість ендометрію та слабку його плацентоутворювальну функцію. Під час вивчення особливостей клінічного перебігу сухостійного періоду у корів звертало на себе увагу те, що у I половині сухостою у корів із синдромом полікістозних яєчників на фоні порушень обміну речовин частіше траплялася загроза раннього (ідіопатичного) аборту.

У період проведення досліджень в умовах господарств патологічний перебіг родів реєстрували у 1431 корови, що становило 16,3 % загальної кількості обстежених і 25,9 % розтелених тварин. Крім того, у 534 корів (6,1 %) спостерігали механічне пошкодження і травми слизової оболонки вульви та піхви, а у 426 корів (4,9 %) – подальший розвиток післяродових вульво-вагінітів. Найбільший відсоток акушерської допомоги надавали при патологічних отеленнях внаслідок крупноплідності – 531 рази (6,1 %) і в окремих випадках при мертвонародженнях і двійнях у ФГ «Мрія» та при слабкості родових перейм і потуг – 55 раз (21,1 %) у корів ДП ДГ «Білокриницьке». Щодо сезонної залежності, то найчастіше патологічні роди реєстрували в січні у 1257 (22,8 %) і лютому у 1309 (23,7 %) корів. Ускладнення родів з причин крупноплідності та неправильного членорозміщення плода було передумовою порушення динаміки родів і затримки посліду у корів. З листопада 2016 р. по лютий 2018 р. затримку посліду реєстрували у 1524 (17,4 %) корів. Найвищий відсоток – до 18 % захворюваності, також спостерігали в січні та лютому.

Порушення інволюції матки – одна з ранніх ознак патологічного перебігу післяродового періоду у корів [478]. Відповідно патологічні роди у корів були підґрунтям для розвитку підгострої субінволюції матки, яка була зареєстрована у 935 (10,7 %) з 8765 досліджуваних тварин, найбільше патологію реєстрували у ФГ «Мрія» – 16 (17,7 %) і 42 тварин (16,1 %) у ДП ДГ «Білокриницьке». Характерними ознаками захворювання корів були темно-бурі виділення з піхви та наявність персистентного жовтого тіла.

У корів ФГ «Мрія» ми діагностували випадки мертвонародження та каліцтва плодів (рис. 3.6). Це господарство було благополучним щодо хламідіозу, туберкульозу, бруцельозу, лейкозу (є відповідне документальне підтвердження).



а



б

**Рис. 3.6. Мертвонародження, двійня (а) та каліцтво (б) у корів ФГ «Мрія»**

Серед акушерських захворювань у корів реєстрували післяродовий ендометрит. Показник захворюваності у досліджуваних господарствах був різний: від 14,0 до 17,7 %. Найвищий у ФГ «Мрія», де діагноз, крім типової для такої патології клінічної картини, підтверджували за наявністю нейтрофілів у змивах матки, де їх кількість становила 15 %.

Звертає на себе увагу достатньо велика кількість корів з післяродовим парезом, який реєстрували у всіх обстежуваних господарствах. Найбільше хворіло тварин у ФГ «Мрія» (27,8 %).

Також привертає на себе увагу частота виникнення маститів у корів. У тварин у досліджуваних господарствах найрозповсюдженим була субклінічна форма маститу. Її виявляли від 3,1 до 42,0 % випадків, на клінічну припадало до 15,7 %. У ФГ «Мрія» Рівненського району субклінічну форму маститу найчастіше реєстрували у корів після родів у 40 %, у сухостійний період – у 11,1 %. У корів ПСП «Україна» діагностували поодинокі випадки клінічної форми маститу. Попри те, протягом досліджуваного періоду у однієї корови господарства було діагностовано абсцес вимені (рис. 3.7).



**Рис. 3.7. Абсцес вимені**

Отримані результати поширення акушерської патології та метаболічних зрушень у корів у господарствах наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Результати моніторингу акушерської патології та порушень обміну речовин корів у провідних  
сільськогосподарських підприємствах Рівненщини протягом 2016–2018 рр.**

Патологія	Досліджувані господарства									
	ТОВ СГП «ім. Воловікова»		ФГ «Мрія»		ДП ДГ «Білокриницьке»		ПСП «Україна»		Всього	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всього корів	6580	100	90	100	261	100	1834	100	8765	100
<i>Сухостійний період</i>										
Залежування до родів	109	1,7	9	10,0	23	8,8	311	17,0	452	5,2
Набряк вимені	158	2,4	5	5,6	36	13,8	202	11,0	401	4,6
Кетоз	54	0,8	8	8,9	23	8,8	220	12,0	305	3,5
Жирова гепатодистрофія	351	5,3	5	6,7	13	5,0	128	7,0	497	5,7
Субклінічний мастит	206	3,1	10	11,1	65	24,9	311	17,0	592	6,8
Ідіопатичний аборт	95	1,5	11	12,2	28	10,7	184	10,0	318	3,6
<i>Період отелу</i>										
Всього отелень	4329	52,0	45	50,0	133	51,0	1009	55,0	5516	62,9
Патологічні роди	756	11,5	36	40,0	89	34,1	550	30,0	1431	16,3

Закінчення таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Затримка посліду	964	14,7	20	22,2	73	28,0	300	16,4	1357	15,5
Порушення взаємовідношення плода до родових шляхів (крупноплідність)	239	3,6	10	11,1	34	13,0	248	13,5	531	6,1
Мертвонародження, каліцтво	685	10,4	12	13,3	29	11,0	182	9,9	908	10,4
Слабкість родової діяльності	426	6,5	30	33,3	55	21,1	321	17,5	832	9,5
Випадіння матки	74	1,1	4	4,4	20	7,7	69	3,8	167	1,9
Травми родових шляхів	290	4,4	9	10,0	34	13,0	201	11,5	534	6,1
Кетоз	275	4,2	9	10,0	59	22,6	366	20,0	709	8,1
<i>Післяродовий період</i>										
Субінволюція матки	602	9,1	16	17,7	42	16,1	275	15,0	935	10,7
Післяродовий: вульво-вагініт	190	2,9	8	8,9	26	10,0	202	11,0	426	4,9
ендометрит	1053	16,0	16	17,7	42	16,1	256	14,0	1367	15,6
парез	1265	19,2	25	27,8	65	24,9	422	23,0	1777	20,2
Клінічний мастит	1021	15,5	29	32,2	78	30,0	11	0,6	1139	13,0
Субклінічний мастит	790	12,0	36	40,0	115	44,1	770	42,0	1711	19,5

### 3.1.2. Поширення акушерської патології корів у господарствах Хмельницької області

Філія «Рідний край» ПрАТ «Зернопродукт МХП» і ПП «Деметра-2010» – провідні господарства Хмельницької області, основними напрямками розвитку яких є виробництво м'ясо-молочної продукції. У корів цих господарств ми вивчали тривалість сервісу-періоду та міжотельного періоду. На основі проведених досліджень встановлено, що у досліджуваного поголів'я корів Філії «Рідний край» ПрАТ «Зернопродукт МХП» і ПП «Деметра-2010» тривалість сервіс-періоду та міжотельного періоду, як і у корів господарств Рівненської області дещо подовжені. Сервіс-період упродовж усіх трьох лактацій був меншим у корів Філії «Рідний край» ПрАТ «Зернопродукт МХП» на 11,9 діб за тварин ПП «Деметра-2010», середній показник періоду становив  $169,3 \pm 65,04$  і  $181,2 \pm 31,11$  діб відповідно. Показник міжотельного періоду дещо перевищував оптимальну тривалість у корів з обох досліджуваних господарств протягом усіх лактацій (за три роки досліджень) на 9,4 доби за другу лактацію; 14,6 – за третю і 17,7 діб – за найвищу лактацію відповідно, що зумовлено як генетико-біологічними, так і технологічними факторами.

У результаті проведеного нами ретроспективного аналізу у провідних господарствах Хмельницької області встановлено, що частка акушерських захворювань у структурі незаразної патології корів становила 21,9 % у Філії «Рідний край» ПрАТ «Зернопродукт МХП» і 22,5 % – у ПП «Деметра-2010».

Результати ретроспективного аналізу акушерської патології корів обстежених господарств за нозологічними одиницями протягом 2016–2018 рр. наведено у табл. 3.3.

У зв'язку з тим що господарства благополучні щодо хламідіозу, туберкульозу, бруцельозу та лейкозу корів, наявність в анамнезі ідіопатичних абортів 1,1–2,4 (1,4) % і мертвих плодів 0,8–1,7 (1,1) % можна розцінювати як свідчення прихованих або недіагностованих запальних процесів



репродуктивних органів (хронічний ендометрит, цервіцити, вульво-вагініти) до осіменіння, що є ризиком ускладнень у сухостійному періоді та патології родів.

Таблиця 3.3

**Структура акушерської патології корів сухостійного періоду у провідних господарствах Хмельницької області**

Патології у корів	Філії «Рідний край»		ПП «Деметра-2010»		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Всього корів	4590	100	1637	100	6227	100
Залежування до родів	344	7,5	162	9,9	506	8,1
Набряк вимені	207	4,5	38	2,3	245	3,9
Кетоз та ацидоз	431	9,4	273	16,7	704	11,3
Жирова гепатодистрофія	220	4,8	90	5,5	310	5,0
Субклінічний мастит	642	14,0	191	11,7	833	13,3
Клінічний мастит	257	5,6	203	12,4	460	7,4
Мертві плоди	39	0,8	28	1,7	67	1,1
Ідіопатичний аборт	51	1,1	39	2,4	90	1,4

Також нами було встановлено, що у сухостійний періоду корів був діагностований СМ, відсоток уражених тварин при цьому коливався у межах 11,3–16,7 (14,0) і 9,5–13,9 (11,7) % відповідно. Тоді як клінічним маститом у сухостійний період у середньому по господарствах хворіло від 5,6 до 12,4 % корів.

Як свідчать дані табл. 3.4, із 6227 досліджуваних корів отели пройшли вчасно у 3798 (61 %).

Зрозуміло, що описані вище ускладнення призвели до зростання частоти патологічних отелів, так у 216 (3,5 %) корів спостерігали крупноплідність, з них з оперативним втручанням – у 12-ти випадках (0,2 %) за показами: слабкість родової діяльності, генетичні вади та травми родових

шляхів.

Таблиця 3.4

**Особливості патології при отеленнях у корів провідних господарств  
Хмельницької області**

Патології у корів	Філії «Рідний край»		ПП «Деметра-2010»		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Всього корів	4590	100	1637	100	6227	100
Всього отелень	2777	60,5	1021	62,4	3798	61,0
Затримка посліду	998	21,7	419	25,6	1417	22,8
Порушення взаємовідношення плода до родових шляхів (крупноплідність)	119	2,6	97	5,9	216	3,5
Метвонародження, каліцтво	23	0,5	18	1,1	41	0,7
Слабкість родової діяльності	803	17,5	160	9,8	963	15,5
Травми родових шляхів	569	12,4	154	9,4	723	11,6

Як свідчила структура післяродових ускладнень у обстежених корів, у гурті наявні окремі випадки важких форм септичного процесу – післяродовий сепсис (0,3 %), інфіковані рани вульви (0,1 %) та після кесаревого розтину (0,2 %), частина яких ускладнилась післяродовими вульво-вагінітами (7,1 %) та ендометритами (21,6 %) і становили вагому частку (табл. 3.5).

Детальне обстеження корів цієї групи підтвердило, що реальна частота післяродових ускладнень є вищою, оскільки замість верифікації діагнозу післяродового ендометриту фігурував інший діагноз – субінволюція матки (11,2 %).

Таблиця 3.5

**Структура післяродових ускладнень корів у провідних господарствах  
Хмельницької області**

Патології у корів	Філії «Рідний край»		ПП «Деметра-2010»		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Всього обстежених корів	4590	100	1637	100	6227	100
Післяродовий сепсис	9	0,2	7	0,4	16	0,3
Інфікована рана після кесаревого розтину	6	0,1	6	0,4	12	0,2
Інфікований шов вульви	4	0,09	3	0,2	7	0,1
Післяродовий вульвовагініт	245	5,3	198	12,1	443	7,1
Післяродовий ендометрит	945	20,6	401	24,5	1346	21,6
Субінволюція матки	523	11,5	175	10,7	698	11,2
Післяродовий парез	500	10,9	291	17,8	791	12,7
Субклінічний мастит	909	19,8	491	30,0	1400	22,5
Клінічний мастит	918	20,0	376	23,0	1294	20,8
Кетоз	606	13,2	237	14,5	843	13,5

Враховуючи зазначене, наявність післяродового ендометриту та ранових ускладнень за клінічними даними отелів трактували у випадках 698 поєднань субінволюції матки і підвищення температури тіла вище 39,5 °С більше доби (n=26); наявних змін у показниках крові (n=15) та невідповідності даних УЗ-обстеження. Підтвердженням діагнозу післяродового септичного ускладнення були схеми лікування, які призначали коровам у цей період (антибіотикотерапія препаратами широкого спектру дії, призначення двох антибіотиків широкого спектру дії одночасно з норсульфазолом, додаткова обробка антисептиками ран на передній черевній

стінці та вульви), внутрішньоматкові втручання: накладання вторинних швів на вульву, ревізія стінок порожнини матки. Проведена антибактеріальна та протизапальна терапія не була достатньо ефективною, лише у 30,3 % тварин потрібно було виконати позапланове оперативне втручання.

Крім того, варто наголосити на частоті захворювань корів субклінічним маститом, який найбільше реєстрували у післяотельний період. У Філії «Рідний край» упродовж 2016–2018 рр. ця патологія коливалася у межах 19,8 %, у ПП «Деметра-2010» – 30,0 %, при цьому у 77,5 % і у 76,6 % тварин третьої, четвертої лактації, які хворіли понад 2 рази. Найбільша кількість уражених корів СМ у господарствах фіксували в осінньо-зимовий і весняний період, тоді як клінічним маститом у цей період хворіло від 19,8 до 30,0 % тварин. При клінічному маститі відмічали зміни у секреті вимені, загальному стані тварини, а в окремих тварин ПП «Деметра-2010» (n=6) виявляли некроз дійок.

Результати досліджень висвітлено у працях [426, 447].

### **3.1.3. Біохімічні показники крові корів у різні фізіологічні періоди**

Враховуючи дані ретроспективного аналізу відтворювальної здатності та акушерської патології корів у господарствах Рівненської та Хмельницької областей виникає необхідність організації постійного систематичного контролю за станом здоров'я й відтворювальної функції тварин. В основі диспансеризації лежить систематичне й поглиблене клінічне, біохімічне й спеціальне профілактичне обстеження всього поголів'я з раннім застосуванням ізоляції та лікування, усунення факторів зовнішнього середовища, що негативно впливають на здоров'я та продуктивність корів, систему раціональної годівлі, утримання та догляду за тваринами [487].

Тому на цьому етапі роботи ми провели дослідження крові корів з 6-ти провідних господарств Рівненської та Хмельницької областей (n=865) у різні фізіологічні періоди за інтегральними біохімічними показниками (в

подальшому будуть надані середні значення по групам). За отриманими результатами біохімічних досліджень крові великої рогатої худоби (табл. 3.6) виявили, що у сироватці крові корів усіх фізіологічних груп показники протеїнового, вуглеводного та жирового обміну в середньому є зниженими відносно нижнього рівня їх референтних значень.

Так, вміст загального протеїну був знижений на 18,8 % у період сухостою, на 6,6 ( $p \leq 0,05$ ) – отелу та 5,3 % – у післятотельний період, альбумінів на 18,1 % ( $p \leq 0,01$ ) у післятотельний період. У корів, на 10 добу після отелу зниженим був вміст альбумінів на 18,8 % ( $p \leq 0,01$ ) відносно нижнього показника референтного рівня, що вказував на зниження транспортної функції білка у період інволюції статеві системи корів. В організмі корів вміст загальних глобулінів був знижений на 16,6 % ( $p \leq 0,01$ ) тільки у період сухостою. У період сухостою та отелу фізіологічні зміни організму корів супроводжувалися відповідними змінами вмісту глюкози в крові. Так, встановлено низький рівень глюкози в крові корів у період сухостою на 14 % ( $p \leq 0,05$ ) та у корів на 1–2-гу добу після родів на 26,4 % ( $p \leq 0,05$ ) відносно нижнього показника референтного рівня.

Крім того, у отелених корів на фоні змін у протеїнограмі визначено зниження вмісту загального холестеролу (ЗХС) на 13,5 % ( $p \leq 0,05$ ) відносно нижнього показника референтного рівня. ЗХС бере участь у синтезі статевих гормонів і зниження його у корів після отелу може свідчити про розвиток субінволюції матки та слугувало одним із діагностичних маркерів цієї патології.

Подібну тенденцію спостерігали і з вмістом вітамінів А та Е. Так, зниження вмісту вітаміну А – у 1,8 раза ( $p \leq 0,001$ ) в організмі корів сухостійного періоду, у 2,3 – отелених ( $p \leq 0,01$ ) і в 1,2 раза – у тварин через 10 діб після отелу та вітаміну Е у отелених корів (в 1,4 раза) проти референтних показників свідчив про послаблений захист слизових оболонок статеві системи, що стало однією з причин розвитку післятотельних інфекцій.

Таблиця 3.6

## Біохімічні показники крові корів за різного фізіологічного стану (M±m)

Показник	Фізіологічна група корів			Референтний рівень, дорослі тварини [459]
	сухостійні (n=265)	отелені (n=300)	10 діб після отелу (n=300)	
<i>Показники білкового обміну</i>				
Загальний протеїн, г/л	58,49±1,53	67,28±2,20*	68,19±0,96	72,00–86,00
Альбуміни, %	37,70±0,70	29,66±0,59	22,51±0,92**	27,50–39,40
Загальні глобуліни, г/л	24,14±1,63**	39,25±2,51	46,29±0,75	28,90–48,60
Сечовина, ммоль/л	4,60±0,42	5,34±0,18	4,96±0,26	3,50–6,00
Креатинін, мкмоль/л	99,65±5,80	111,38±4,07	121,86±4,09	80,00–130,00
<i>Показник вуглеводного обміну</i>				
Глюкоза, ммоль/л	2,15±0,09*	1,84±0,06*	2,71±0,12	2,50–3,50
<i>Показник жирового обміну</i>				
Загальний холестерол, ммоль/л	3,22±0,31	1,99±0,07*	2,50±0,08	2,30–4,50
<i>Активність гепатоспецифічних ензимів</i>				
АлАТ, ммоль/год л	0,55±0,018	1,13±0,019	1,21±0,11	0,60–1,80
АсАТ, ммоль/год л	1,73±0,24	2,36±0,16	2,41±0,08	0,60–3,00
<i>Показники вмісту вітамінів</i>				
Вітамін А, мкмоль/л	0,47±0,04***	0,37±0,03**	0,72±0,01	Не менше 0,875
Вітамін Е, мкмоль/л	8,19±0,44	6,46±0,23*	11,50±0,55	9,20-13,8

\* p≤0,05; \*\* p≤0,01; \*\*\* p≤0,001 відносно нижнього показника референтного рівня

Отримані дані свідчили про дисбаланс раціонів тварин за вмістом протеїну, вуглеводів та нестачею життєво необхідних мінералів, що призводило до порушення функції перетравлення білків в організмі тварин і створювало підґрунтя для зниження імунної реактивності та розвитку гепатодистрофічних процесів у їх організмі.

Одним із важливих критеріїв розвитку післяродового парезу у корів є вміст неорганічних елементів у їх організмі (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Вміст макро- і мікроелементів у сироватці крові корів різних фізіологічних груп ( $M \pm m$ )**

Показник	Фізіологічна група корів			Референтний рівень [459]
	сухостійні (n=265)	отелені (n=300)	10 діб після отелу (n=300)	
Цинк, мкмоль/л	14,10±0,13*	14,54±0,22*	13,41±0,19*	15,30-33,66
Купрум, мкмоль/л	10,23±0,20*	12,14±0,18*	17,92±0,33	12,56-18,84
Ферум, мкмоль/л	68,98±2,04*	35,87±0,57	34,75±2,89	15,22-37,59
Манган, мкмоль/л	0,64±0,03*	0,76±0,04	0,68±0,02*	0,73-1,09
Селен, мкмоль/л	0,39±0,04**	0,51±0,01**	0,57±0,03**	0,80-1,07
Свинець, мкмоль/л	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	-
Нікель, мкмоль/л	0,96±0,012	0,91±0,025	0,84±0,034	0,49-0,95
Йод, нмоль/л	198,3±0,11**	181,1±3,21**	309,25±2,66	300-500
Кобальт, мкмоль/л	0,20±0,006*	0,41±0,002*	0,31±0,028**	0,43-0,86
Загальний кальцій, ммоль/л	1,92±0,03**	2,06±0,07*	2,76±0,16	2,25-3,00
Неорганічний фосфор, ммоль/л	1,32±0,08*	1,30±0,13*	1,03±0,06*	1,45-2,10
Співвідношення Са:Р	1,45±0,06	1,58±0,07	2,68±0,09*	1,43-1,55

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$  – відносно нижнього показника референтного рівня

За результатами досліджень встановлено, що у групі сухостійних корів

мала місце вірогідна нестача загального Кальцію (14,7 %), неорганічного Фосфору (9,0 %), Цинку (7,8 %), Купруму (18,6 %), Мангану (11,8 %), Селену (50,9 %), Йоду (33,9 %) та Кобальту (26,8 %) відносно нижнього показника референтного рівня на фоні надлишку Феруму (в 1,8 раза) відносно верхнього показника референтного рівня, що спричиняла високу імовірність виникнення вказаної вище патології. Окрім того, занижений вміст загального кальцію, Купруму, Йоду і Селену був однією з причин затримки посліду, а Кобальту – виникнення кетозу. Дефіцит загального Кальцію, неорганічного Фосфору, Мангану, Селену, вітамінів А та Е у період сухостою призводив до абортів і мертвонароджень.

У групі отелених корів спостерігали аналогічну картину: у середньому встановлено вірогідну нестачу загального Кальцію (8,4 %), неорганічного Фосфору (10,3 %), Цинку (4,9 %), Купруму (3,3 %), Селену (36,7 %), Йоду (39,7 %) та Кобальту (4,0 %) відносно нижнього показника референтного рівня, тоді як вміст Феруму і Мангану перебував у межах норми, що свідчило про краще забезпечення отелених корів неорганічними елементами. Проте у даному фізіологічному періоді нестача Селену і Йоду на фоні нестачі вітамінів А та Е стала однією з причин зниження гуморальної ланки імунної системи організму і призвела до активації умовно-патогенної мікрофлори та розвитку післяродового сепсису.

Крім того, знижений вміст вітаміну Е та Селену в організмі корів після отелу призводив до зниження активності антиоксидантної системи, накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, затягування процесу інволюції матки, став однією з причин виникнення затримки посліду, післяродового ендометриту та маститу, що в кінцевому результаті подовжило сервіс-період та сприяло розвитку неплідності тварин.

На 10-ту добу після отелення в середньому фіксували стабілізацію показників вмісту Купруму, Феруму, Йоду та загального кальцію у сироватці крові, проте поглиблювалася нестача Цинку (12,4 %), Мангану (6,0 %), Кобальту (27,6 %) та неорганічного фосфору (28,9 %), зниженим був також



вміст Селену (29,2 %), при цьому підвищувалося співвідношення Ca:P, що стало однією з причин затримки статевої охоти, низької заплідненості, а також ранньої ембріональної смертності та виникнення кетозу.

Враховуючи результати проведених досліджень, метою наступного етапу акушерсько-гінекологічної диспансеризації стало дослідження кормів, які використовують для годівлі великої рогатої худоби, на вміст показників поживної цінності (протеїни, жири, вуглеводи, мікро- і макроелементи) та збалансування раціонів.

Результати досліджень висвітлено у працях [427, 451, 452, 453, 454, 532, 546].

### **3.1.4. Показники якості та безпеки кормів і їх зв'язок з розвитком акушерської патології корів**

Оскільки однією з причин виникнення акушерсько-гінекологічної патології корів є кормовий фактор, було досліджено структуру раціонів для сухостійних, отелених та корів у післятотельний період і проаналізовано кормову базу господарств на показники якості (поживну цінність) і безпеки (загальну токсичність; загальну контамінацію та видовий склад мікроскопічних грибів; наявність мікотоксинів; вміст неорганічних елементів; вміст нітратів і нітритів).

В обстежуваних господарствах Рівненської та Хмельницької областей середньостатистичний стандартний раціон великої рогатої худоби мав такий склад: 60 % – грубі та соковиті корми (силос, сінаж, сіно різнотравне та солома), 24 – зерно і зернофураж (дерті, макухи та шроти), 13 – комбікорми, 3 % – мінеральні добавки (крейда, монокальційфосфат та ін.). У Філії «Рідний край» ПрАТ «Зернопродукт МХП» для сухостійних корів як мінеральні добавки протягом 2017–2018 рр. для профілактики післяродового парезу використовували «JOSERA LeckeimerPhos» – комплексний високоцінний мінеральний корм у вигляді маси-лизунця, який застосовують

для забезпечення потреби Фосфору. У ФГ «Мрія» мінеральною підкормкою для корів сухостійного періоду слугував «Трикальційфосфат кормовий».

Першим етапом перед згодовуванням кормів є визначення їх безпеки за показником загальна токсичність: нами було проведено біопробу на білих мишах силосу кукурудзяного (n=12), сінажу (n=6), зеленої маси люцерни (n=10), сіна різнотравного (n=6) та соломи (n=6), комбікорму (n=6), макухи соняшникової (n=4), шроту соняшникового (n=2) і мінеральних добавок (n=4). За результатами проведених досліджень не було встановлено загальної токсичності у 78,6 % проб кормів, тоді як 21,4 % проб були токсичними (макуха соняшникова і солома – по одній пробі, силос кукурудзяний – 5 проб, комбікорм – 3 проби, 2 проби сінажу), що було підставою не використовувати їх для годівлі корів. Проте кормова база не всіх господарств давала змогу повністю виключати токсичні корми з раціону. Тому для зниження їх токсичності проводили змішування корму з доброякісним аналогом у пропорції 1:3. Після проведення повторної біопроби на білих мишах нами отримано негативний результат.

Враховуючи те, що в кормах у процесі зберігання розвиваються мікроорганізми, а особливо інтенсивно – мікроскопічні гриби (продуценти мікотоксинів), ми провели мікотоксикологічні дослідження кормової бази господарств. За результатами мікологічних досліджень кормів (n=42) (окрім мінеральних добавок і зеленої маси), встановлено високий вміст патогенних мікроскопічних грибів (46,7 % проб) та наявність токсиноутворювальних видів *Fusarium* і *Aspergillus* (21,4 %), що становив від  $7 \times 10^4$  до  $50 \times 10^4$  КУО в 1 г корму за МДР  $5 \times 10^4$ . За мікотоксикологічних досліджень у 4,7 % проб було виявлено мікотоксин афлатоксин В<sub>1</sub> у кількості  $0,03 \pm 0,01$ , та зеараленон –  $1,02 \pm 0,42$  мг/кг, що перевищувало МДР. Варто зауважити, що корми з високим умістом спор мікроскопічних грибів і мікотоксинів є однією з причин неплідності корів. Наявність ендотоксикозу в організмі призводить до виникнення субклінічних запальних процесів статевих органів (затримання посліду, субінволюції матки, післяродового ендометриту), які

виникають внаслідок трансформації акушерських хвороб родів і післяродового періоду [500].

Клінічна картина післяродового парезу, що вирізнялася різноманітною симптоматикою, стала передумовою дослідження комбікормів на вміст мікро- і макроелементів. Проводячи інтерпретацію результатів дослідження, ми порівнювали їх з МДР та нормами мінерального живлення [449]. Середній вміст мікроелементів у досліджуваних кормах, які використовували для годівлі великої рогатої худоби, представлено у табл. 3.8.

Таблиця 3.8

**Середній уміст неорганічних елементів у кормах, які використовували для годівлі ВРХ у господарствах Рівненської і Хмельницької областей**

Елемент, мг/кг	Грубі та соковиті корми (n=40)	МДР <sup>*,**</sup>	Зерно та зернофураж (n=6)	МДР <sup>*,**</sup>
Цинк	7,62±1,87	50,00	21,27±7,32	50,00
Купрум	2,19±0,21	30,00	8,47±1,97	30,00
Ферум	63,28±6,42	100,00	123,91±17,47	100,00
Манган	15,18±3,14	150,00	18,28±3,56	150,00
Селен	0,014±0,008	1,00	0,027±0,05	0,50
Плюмбум	2,08±0,48	5,00	0,87±0,12	5,00
Кобальт	0,013±0,07	2,00	0,027±0,03	1,00
Нікель	0,14±0,06	3,00	2,09±0,47	3,00
Йод	0,046±0,009	1,00	0,22±0,004	2,00
Кальцій, %	0,32±0,15	Не нормується	0,33±0,05	Не нормується
Фосфор, %	0,05±0,009	Не нормується	0,75±0,11	Не нормується

Закінчення табл. 3.8

Елемент, мг/кг	Комбікорми (n=6)	МДР <sup>*,**</sup>	Мінеральні кормові добавки (n=4)	МДР <sup>*,**</sup>
Цинк	32,94±12,16	50,00	20,62±4,85	1000,00
Купрум	10,14±2,06	30,00	Не виявлено	500,00
Ферум	114,63±17,21	100,00	2058,42±735,62	3000,00
Манган	37,48±5,62	150,00	258,10±84,56	Не нормується
Селен	0,26±0,07	0,50	Не виявлено	5,00
Плюмбум	2,47±0,03	5,00	12,49±0,73	30,00
Кобальт	0,19±0,01	2,00	Не виявлено	20,00
Нікель	1,07±0,04	1,00	4,76±2,91	20,00
Йод	0,49±0,006	2,00	Не виявлено	50,00
Кальцій, %	1,20±0,04	Не нормується	13,5±1,70	Не нормується
Фосфор, %	0,90±0,07	Не нормується	22,30±1,00	Не нормується

*\* Максимально допустимий рівень умісту деяких хімічних елементів у кормах та кормових добавках для сільськогосподарських тварин, затверджений Державним департаментом ветеринарної медицини України 08.08.2000 р. № 15-14/155; \*\* Норми згідно з Переліком максимально допустимих рівнів небажаних речовин у кормах та кормовій сировині для тварин (наказ від 19.03.12 р. № 131) зі змінами від 11.10.2017 р. наказ № 550.*

У результаті дослідження кормів не виявлено перевищень максимально допустимого рівня за вмістом неорганічних елементів у грубих і соковитих кормах та мінеральних добавках, тоді як у зерні та зернофуражі встановлено перевищення за вмістом Феруму (на 23,9 %), а в комбікормах – Феруму і Нікелю (на 14,6 і 7,0 % відповідно).

Оскільки, раціон великої рогатої худоби є багатоконпонентним, виникла необхідність проаналізувати раціони корів з обстежуваних господарств для встановлення більш повної картини наявності

полімікроелементозів. Результати досліджень порівняно із нормами годівлі NRC (National Research Council, 1989–2002) наведено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

**Середній уміст неорганічних елементів у раціоні корів з обстежуваних господарств Рівненської і Хмельницької областей, мг/кг сухої речовини корму**

Елемент, мг/кг	Раціон корів		
	Середньостатистичний	Норми NRC	± до потреби, %
Цинк	26,38	30,00	– 12,1
Купрум	8,81	10,00	– 11,9
Ферум	153,25	50,00	+ 206,0
Манган	34,33	40,00	– 14,2
Селен	0,080	0,1-0,3	– 20,0
Кобальт	0,077	0,10	– 23,0
Нікель	1,36	0,50	+ 172,0
Йод	0,28	0,50	– 44,0
Кальцій	0,81	1,0-1,2	– 19,0
Фосфор	0,63	0,75-0,85	– 16,0
Плюмбум	3,27	-	-

Так, встановлено помірну нестачу (до 15 %) в раціоні корів таких неорганічних елементів, як Цинк, Купрум і Манган, виражену нестачу (до 25 %) Селену, Кобальту, Кальцію та Фосфору і значну нестачу Йоду (– 44,0 % до норми) на фоні значного надлишку Феруму і Нікелю (у 3,1 і 2,7 раза відповідно).

Підвищений вміст Феруму і Нікелю поряд зі зниженим рівнем Цинку та Селену відносно норми NRC створив підґрунтя для розвитку шкірних

інфекцій, а саме – розвитку гіперкератозу дійок вимені. Нестача Кальцію і Фосфору, як зазначалося вище, є причиною виникнення післяродового парезу, а нестача Кобальту, Купруму і Мангану – кетозу, порушень обміну речовин та зниження імунної резистентності.

Наступним етапом досліджень було визначення вмісту нітратів і нітритів у кормах (окрім мінеральних добавок), результати чого наведено у табл. 3.10. Слід зазначити, що в кормах обстежуваних господарств вміст нітратів і нітритів у середньому перебував у межах МДР, що унеможливило вплив цього фактора на акушерську патологію у корів.

*Таблиця 3.10*

**Середній уміст нітратів і нітритів у кормах з обстежуваних господарств Рівненської та Хмельницької областей, мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=52$ )**

Корми	Вміст		МДР	
	нітрати	нітрити	нітрати	нітрити
Грубі та соковиті	346,98±45,54	14,59±0,53	500,00	15,00
Зерно та зернофураж	3,72±0,14	0,17±0,04		
Комбікорми	128,27±3,51	5,36±0,82		

Низька якість кормів також має вплив на виникнення акушерської патології у корів у разі недоотримання поживних речовин, тому потрібно виключати цей фактор завдяки визначенню поживної цінності раціону. Результати хімічних досліджень кормів з обстежуваних господарств зведено в табл. 3.11.

Результати досліджень показали, що раціони корів обстежуваних господарств Рівненської і Хмельницької областей мали знижений відносно норм вміст сухої речовини (на 9,5 %), сирого протеїну (на 6,6 %) та обмінної енергії (на 10,8 %) поряд з підвищенням вмісту сирі клітковини (на 13,5 %), тоді як вміст сирого жиру був близьким до норми.

Таблиця 3.11

**Вміст поживних речовин у раціонах обстежуваних господарств  
Рівненської і Хмельницької областей, мг/кг ( $M \pm m$ , n=6)**

Показник		Середньостатистичний раціон ВРХ фактично	Норма [154]
Вміст	сухої речовини, кг	13,4±0,94	14,8
	сирого протеїну, г	2347,0±280,28	2515
	сирої клітковини, г	3519,1±382,36	3100
	сирого жиру, г	670,17±52,13	660
Обмінна енергія, МДж		138,28±22,18	155

Враховуючи викладене вище для профілактики акушерських захворювань корів, слід проводити моніторингові дослідження якості кормів та контролювати вміст мікроелементів складових раціонів.

Таким чином, при аналізі кормової бази обстежуваних господарств Рівненської і Хмельницької областей виокремлено такі фактори, що сприяють виникненню акушерської патології та метаболічних хвороб у корів, а саме: невстановлені фактори токсичності кормів (загальна токсичність) – 21,4 % проб; забрудненість патогенними мікроскопічними грибами (46,7 % проб кормів вище МДР) та наявність токсиноутворювальних видів *Fusarium* і *Aspergillus* (21,4 %); мікотоксини афлатоксин В<sub>1</sub> та зеараленон у 4,7 % проб вище МДР; помірна нестача (до 15 %) в раціоні корів таких неорганічних елементів, як Цинк, Купрум і Манган, виражена нестача (до 25 %) Селену, Кобальту, Кальцію та Фосфору і значна нестача Йоду (–44,0 до норми) на фоні значного надлишку Феруму і Нікелю (у 3,1 і 2,7 раза відповідно) та знижений відносно норм вміст сухої речовини (на 9,5 %), сирого протеїну (на 6,6 %) і обмінної енергії (на 10,8 %) поряд з підвищенням вмісту сирої клітковини (на 13,5 %). Отримані дані узгоджувалися з показниками сироватки крові корів відповідних господарств, що і стало підґрунтям для розробки нових вітамінно-мінеральних ветеринарних лікарських засобів.

Результати досліджень висвітлено у праці [450].

### **3.2. Аналіз ринку ветеринарних препаратів для профілактики і лікування акушерської патології та субклінічного маститу корів**

На наступному етапі досліджень ми провели маркетинговий аналіз ринку вітамінно-мінеральних ВЛЗ, які використовують для нормалізації обмінних процесів, у тому числі й для лікування та профілактики післяродового парезу і кетозу у корів. Препарати, які володіють зазначеними властивостями, належать до групи QA11AB «Полівітаміни, інші комбінації» АТС і мають vet-класифікаційний код. Лідером ринку серед ВЛЗ цієї групи є препарат «Дуфалайт» американського виробника «Zoetis», який представлений в Україні ТОВ «Зоетіс Україна», на частку якого припадає 44,8 % сегменту у грошовому виразі та 47,0 % – у натуральному. У складі препарату «Дуфалайт» є декстроза, необхідна для забезпечення організму енергією, електроліти (кальцію хлорид, магнію сульфат, калію хлорид для відновлення втрачених організмом солей, а також вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Нікотинамід, d-Пантенол) та амінокислоти для нормалізації функції ензимів. Другим препаратом у рейтингу є «Метаболаза» італійського виробника «FATRO», частка якої становить 40,0 % у грошовому виразі та 33,9 % – у натуральному. До складу препарату входять L-карнітин, тіоктова кислота, піридоксину гідрохлорид, ціанкобаламін, DL-ацетилметіонін, L-аргінін, L-орнітину гідрохлорид, L-цитрулін, L-лізину гідрохлорид, гліцин, аспаргінова кислота, глютамінова кислота, фруктоза, сорбітол. Третє місце посідає препарат «Розчин глюкози 5 % Баланс» вітчизняного виробника ПП «Фарматон», який становить 15,2 % у грошовому виразі та 19,1 % – у натуральному. До складу препарату входять глюкози моногідрат, кріогемолізат крові телят («Вітакорд R»), вітамін В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, нікотинова кислота, кальцію пантотенат, метіонін, лізину гідрохлорид, кальцію хлорид гексагідрат, магнію сульфат і калію хлорид [470].



Незважаючи на наявність на ринку препаратів з таким складом, попит на них значною мірою залишається. Перші два препарати іноземного виробництва є значно дорожчими від українських. У ВЛЗ «Метаболаза» відсутні електроліти, а у препараті «Розчин глюкози 5 % Баланс» – амінокислоти. Можна комбінувати препарати, але мета цього етапу дослідження – це комбінація діючих речовин в одному препараті для забезпечення їх синергічної дії.

Тому, на нашу думку, доцільним є створення комплексного імпортозаміщуючого вітчизняного ін'єкційного препарату для корекції обміну речовин на основі вітамінів групи В, глюкози, сорбітолу, ацетату натрію, натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду, магнію хлориду, аргініну, глютамінової кислоти, лізину, метіоніну та є підставою для подальшого наукового пошуку з розробки і впровадження у ветеринарну та фармацевтичну практику оригінальних препаратів.

Наступним кроком наших досліджень був маркетинговий аналіз ринку мінеральних ВЛЗ, які застосовують для лікування та профілактики післяродового парезу корів. Встановлено, що відповідно до АТС – класифікаційної системи, препарати, які застосовують у ветеринарії при лікуванні та профілактиці цієї патології, належать до групи QA12 – мінеральні добавки, а саме: QA12CX99 – інші мінеральні добавки, комбінації. Подальший аналіз зареєстрованих мінеральних ВЛЗ для лікування та профілактики післяродового парезу корів показав, що на ринку існують різноманітні ЛФ, більшість з яких становлять розчини для ін'єкцій (15 найменувань) та препарати для орального застосування (28 найменувань). Установлено, що більшу частину асортименту формують комбіновані засоби іноземного виробництва, такі як «JOSERA CamiCal» – це високоякісна вітамінно-мінеральна добавка для великої рогатої худоби. Містить біотин, вітаміни групи В, Цинк, Манган і Купрум. Врахувавши дані щодо вмісту в організмі корів та кормах макро- і мікроелементів, і, беручи до уваги особливості Західної біогеохімічної зони, препарати цієї групи, крім вказаних

елементів, повинні містити Кальцій, Фосфор, Селен, Кобальт, Йод та вітаміни А і Е. Нині користується попитом на ринку ВЛЗ вітамінно-мінеральний преміксний бленд «Броузер ХХЛ Л50 ПРО» (виробництва фірми «Архофф ГмбХ», Німеччина). Кремовий порошок, містить вітаміни Е 22000 мг/кг, С, Д<sub>3</sub>, А, мікроелементи, із них чотири в органічній формі. Виробники даного продукту рекомендують згодовувати «Броузер ХХЛ Л50 ПРО» сухостійним коровам та тим, що отелилися. Перевагами останніх двох порошкових препаратів є те, що їх доволі легко дозувати, відважувати, однак діючі речовини препаратів засвоюються повільніше порівняно з рідкою формою. Враховуючи етіологію післяродового парезу корів, а саме те, що перед отеленням поступово зростає потреба у мінеральних речовинах, зокрема в Кальції, Фосфорі та Магнії, а після отелення через утворення молозива вона зростає в рази [506]. У першу добу лактації потреба в мінеральних речовинах утричі більша, ніж вони є в організмі [506, 507], а у критичний період тварини потребують такої препаративної форми, яка прискорює всмоктування елементів у тканини на багато швидше. Такими властивостями володіє рідка форма лікарських засобів у вигляді водорозчинних солей із життєво необхідних макро- і мікроелементів та додатково містить незамінні амінокислоти.

Подібним аналогом до заявленого препарату є ВЛЗ регіонального ПП фірми «Фарматон» – «Кальфоцин» – рідка кормова добавка, до складу якої входить хлорид кальцію, хлорид магнію, хлорид калію, дигідрофосфат натрію та гелева основа. Кормова добавка є джерелом легкозасвоюваних організмом Кальцію, Фосфору, Калію і Магнію завдяки наявності таких складових: хлорид кальцію – запобігає розвитку в тварин післяродових парезів, виникненню гіпокальціємії і знижує збудження нервової системи. Хлорид магнію та хлорид калію знижують вплив Кальцію на серце і покращують його роботу, запобігають виникненню гіпомагніємії та профілактують пасовищну тетанію. Дигідрофосфат натрію – підтримує фізіологічне співвідношення Кальцію і Фосфору в організмі та захищає корів

від післяродової гіпофосфатемії.

Крім вказаних макро- і мікроелементів у ВЛЗ «Кальфоцин» для забезпечення потреб організму корів і особливостей кормової бази регіону, потрібно ввести у препарат Кобальт та Йод. Важливе значення у складі розроблених препаратів будуть відігравати амінокислоти, а саме; метіонін, який сприятиме переробці жирів, запобігаючи їх відкладенню у печінці, аргінін – стимулюватиме дезінтоксикаційні процеси, передусім знешкодження аміаку (профілактика жирової гепатодистрофії), а лізин – сприятиме засвоєнню Кальцію і підтримці нормального обміну Нітрогену.

Нами було проведено маркетинговий аналіз ринку кормових добавок, які використовують для профілактики післяродової патології корів. За результатами аналізу встановлено, що на ринку користується попитом препарат виробництва польської корпорації «Over Group Spzka» – «ENERGIA Multiprotect» – це кормова добавка, яка забезпечує потребу корів в енергії, особливо після отелу. Крім того, препарат містить вітамін Е і мікроелементи, які мають важливе значення для здоров'я й імунітету в осінньо-зимовий період. Завдяки складу «ENERGIA Multiprotect» знижує ризик пригнічення активності імунної системи через оптимальний вміст нікотинової кислоти, вітаміну Е, Селену, Купруму, Марганцю, Цинку, Йоду та Кобальту. Препарат нормалізує також роботу рубця і підсилює регенерацію тканин вимені і копит. Однак цей препарат є іноземного виробництва, вартість його висока та за кількісним складом відрізняється від місцевої кормової бази.

Що стосується вітчизняного фармацевтичного ринку ветеринарних антибактеріальних засобів для внутрішньоматкового введення у формі пінних аерозолів, особливої уваги заслуговує препарат «Гістерозол», виробництва ТОВ «ДЕВІЕ». До складу препарату входить окситетрацикліну гідрохлорид. Попри широкий спектр антимікробної дії препарату варто наголосити на недоліках, а саме – тривалому терміні каренції та стійкості бактерій до діючої речовини, яка застосовується багато років.

З цієї категорії препаратів на ветеринарному фармацевтичному ринку представлений аерозоль «Йодофоам Ендофоам» угорської фірми Pernix Pharma Ltd, у складі якого є Йод і калію йодид. Препарат призначений для лікування корів з підгострою і хронічною формами ендометриту, піометри, післяродових внутрішньоматкових інфекцій, які розвинулися після надання рододопомоги, оперативного відділення посліду, кесаревого розтину.

З метою імпортозаміщення і з урахуванням антибіотикочутливості та відсутності каренції потреба у створенні вітчизняних препаратів такої групи не викликає сумнівів.

Щодо профілактики захворювань шкіри дійок вимені, а, отже, і маститів, розроблено мазі та препарати на основі рослинних екстрактів. Наприклад, «Ніжнодій» (Бровафарма, Україна), основними складниками якого є екстракти хвої, кукурудзяна олія та олія з насіння гарбуза. «Ніжнодій» проявляє захисну та асептичну дію, стимулює місцевий кровообіг, живлення шкіри, сприяє регенерації епідермісу і відтворенню його бар'єрних функцій, загоєнню мікротравм, захищає шкіру вимені від шкідливого впливу навколишнього середовища та підтримує її природну еластичність. Також відомі препарати, такі як «Фітосепт» (Бровафарма, Україна) на основі настоянки календули та олії обліпихової, «Дбайлива доярочка» (O.L.KAR., Україна) з екстрактом ромашки, Farma (Фарма, Нідерланди) на рослинній основі тощо [336, 337, 338].

До ранозагоювальних препаратів місцевого застосування висувають низку вимог: вони повинні відповідати як загальному патогенезу ранового процесу, так і умовам конкретної фази, забезпечуючи багатоцільову дію (для II фази – антимікробну, протизапальну, репаративну та помірно-дегідратуючу), не повинні мати побічних ефектів, бути економічно доступними. На жаль, на вітчизняному фармацевтичному ринку ветеринарних препаратів обмаль ефективних ранозагоювальних засобів широкого спектру дії, що власне і потребує розширення їх спектру.

На ринку України представлений значний асортимент засобів для

діпінгу (табл. 3.12), але їх склад не вирізняється значним розмаїттям діючих речовин, в основному – це Йод, хлоргексидин і молочна кислота.

Препарати на основі хлоргексидину відносно дешеві та доступні, володіють швидкою біоцидною дією, але мають дещо вузький спектр дії, сушать шкіру, а тривале застосування формує резистентність у патогенної мікрофлори.

Таблиця 3.12

### Засоби для діпінгу, зареєстровані в Україні

Назва	Діюча речовина	Виробник	Країна-виробник
1	2	3	4
Блокада	Йод (вільний Йод) – 0,25	Де Лаваль НВ	Бельгія
Гексамаст	хлоргексидину біглюконат – 1,0	ТОВ «Зооветеринарний центр»	Україна
Діемацид дірект	Хлоргексидину диглюконат – 0,8 г	Діемер с.р.о.	Словаччина
Діпал Конц.	Йод – 0,75	ДеЛаваль Н.В.	Бельгія
Кенолак™	Молочна кислота – 3,6 Молочна кислота – 12,8	Сід Лайнс НВ/СА	Бельгія
Кеностарт	Йод – 0,3	Сід Лайнс НВ/СА	Бельгія
Кеностарт СД	Йод – 0,3	Сід Лайнс НВ/СА	Бельгія
Кеноцидин	Хлоргексидину диглюконат – 0,5	Сід Лайнс НВ/СА	Бельгія
ЛактіФенс	Молочна кислота – 3,5	ДеЛаваль Н.В.	Бельгія
ЛюксДіп 25	Йод – 0,25	ГЕА Фарм Технолоджиз	Австрія
ЛюксДіп 50 Б	Йод – 0,5	ГЕА Фарм Технолоджиз	Австрія
Мазодайн® 1:3	Йод – 2,15	Еванс Ванодайн Інтернешнл ПіЕлСі	Велика Британія
Мазофілм®	Йод – 0,25	Еванс Ванодайн Інтернешнл ПіЕлСі	Велика Британія

Закінчення табл. 3.12

1	2	3	4
Мастікер Супер	Хлоргексидину диглюконат – 0,5	АКРИЛМЕД Др Людвіка Власінська Сп.	Польща
Мастікрем	Йод – 0,15	АКРИЛМЕД Др Людвіка Власінська Сп.	Польща
Проактив	Йод – 0,15	ДеЛаваль НВ	Бельгія
СальвоДіп Б	Молочна кислота – 2,4	ГЕА Фарм Технолоджиз	Австрія
СенсоДіп 50 Р	Хлоргексидину глюконат – 0,5	ГЕА Фарм Технолоджиз	Австрія
Уберасептик СБ	Йод – 0,15	ДП «Сумська біологічна фабрика»	Україна
Уберпротект СБ	Хлоргексидину біглюконат – 0,5	ДП «Сумська біологічна фабрика»	Україна
Фінк- Іо Діп 50	Йод – 0,5	ФІНК ТЕК ГмбХ	Німеччина

Серед переваг відносно попередньої групи у препаратів на основі Йоду є протизапальні властивості та ширший спектр антимікробної дії, короткочасність якої не викликає звикання патогенної мікрофлори. Однак є низка недоліків: Йод – реакційно активний, його складно поєднувати з іншими речовинами, він негативно впливає на шкіру, пересушуючи її. Препарати Йоду, переважно, не мають пролонгованої бактерицидної, фунгіцидної та спороцидної дії [496].

Щодо препаратів на основі молочної кислоти, то вони володіють гарними косметичними властивостями: мають консервуючий ефект, звожують шкіру. Однак їх недоліком є слабка антимікробна дія у безпечних для шкіри концентраціях. Крім того, багато дріжджів та цвілевих грибів можуть включати в себе молочну кислоту у свій обмін речовин і посилено розмножуватись.

Особливу позицію в ряді препаратів цього профілю займатимуть ВЛЗ, доу складу яких входитимуть активні компоненти штучного (бензетоній і

бензалконій хлорид) та природного походження (олія чебрецю, ланолін, екстракти ромашки і деревію).

Препарати виробництва компанії Lidan Inc. (США) призначені для преддипінгу «Forticept Udder Wash», до складу якого входять бензалконій хлорид і косметичні компоненти по догляду за шкірою (екстракти ромашки та деревію).

Це засіб для очищення, захисту і підготовки дійок вимені до доїння. Стійка піна забезпечує тривалу біоцидну й очищувальну дію. Його розводять перед використанням згідно з інструкцією та безпосередньо перед доїнням обробляють ним дійки та основу вимені. Залишають на 15 с для контакту та ретельно висушують паперовим рушником для вимені.

ВЛЗ для дипінгу – «Forticept Udder Forte», до складу якого входять бензетоній хлорид та олія чебрецю, ланолін, екстракти ромашки і деревію.

ВЛЗ призначений для створення бар'єру у вигляді плівки, що прискорює закриття дійкового каналу після доїння, захисту дійок та соскових каналів від несприятливих факторів зовнішнього середовища і проникнення патогенної мікрофлори, сприяння загоєнню ран та тріщин дійок, пом'якшенню і живленню шкіри дійок, зняттю свербєжу і запаленню після укусів комах.

На нашу думку, доцільним є стимулювання вітчизняних виробників з метою сприяння розвитку асортименту препаратів для лікування і профілактики акушерської патології та субклінічного маститу корів.

### **3.3. Удосконалення способів профілактики післяродового парезу у корів**

#### **3.3.1. Особливості клінічного перебігу післяродового парезу у корів**

На цьому етапі дослідження вивчено особливості клінічного перебігу післяродового парезу корів із урахуванням спадковості та сезонності захворювання.

За отриманими нами результатами досліджень встановлено, що перебіг

післяродового парезу в корів проходив у три стадії. *Перша*: у 14,5 % тварин відмічалось незначне пониження температури тіла. Була порушена координація рухів, помітні хитка хода, тремор окремих груп м'язів, труднощі при вставанні хиткість тазових кінцівок. Зазвичай апетит був знижений; жуйка спочатку млява, а потім зникала. Характерною ознакою була гіпотонія передшлунків, що переходила в атонію; брадикардія. Варто відмітити, що 90 % корів із першою стадією післяродового парезу піддавали лікуванню за класичною схемою.

Під час *другої* стадії післяродового парезу тварини лежали, температура шкіри знижувалась, особливо біля основи рогів і ратиць; апетит був відсутній, носо-губне дзеркало сухе, за аускультатії виявляли тахікардію і зниження тонів серця. Наставав парез язика, гортані, кишечника і передшлунків: порушувався акт ковтання, відсутніми були жуйка, відрижка й дефекація. Анальний сфінктер втрачав тонус, а сечовий міхур був переповнений. Хворі тварини лежали з підігнутими під себе кінцівками, чітко проявлялася характерна ознака – S-подібне викривлення шиї. Голову під час другої стадії тварини ледь утримували, в у окремих випадках вона була схилена до живота (рис. 3.8).



Рис. 3.8. Клінічна картина післяродового парезу у корів (друга стадія)



Так, за статистичними даними з досліджуваних господарств 65 % корів у ФГ «Мрія» і по 75 % у ДП ДГ «Білокриницьке» та ПП «Деметра-2010» із цією стадією піддавали лікуванню.

На *третьій* стадії післяродового парезу спостерігали типову клінічну картину (як для 2 стадії), температура тіла коливалася від  $35,0 \pm 0,04$  до  $37,5 \pm 0,03$  °С, була наявна тахікардія ( $125,4 \pm 0,09$  серцевих скорочень на хвилину) з ниткоподібним пульсом. У деяких корів у коматозному стані відбувалася регургітація, що призводило до потрапляння вмісту рубця в легені та подальшого вимушеного забою. Зауважимо, що згідно з анамнезом у 3-х корів із клінічною картиною третьої стадії післяродового парезу отел настав на 10 діб пізніше передбачуваної дати. Післяродовий парез був найпоширеніший у корів 4-5 лактації, а протягом двох досліджуваних років захворіли 5 корів 6-ї лактації.

У корів (n=9) ПСП «Україна», на 4-5-ту добу після отелу діагностували післяродовий парез. Доцільно зауважити, що у цих корів телята народжувались нежиттєздатними. З анамнезу ставало відомо, що зазначені корови, з причин низької продуктивності, після встановлення тільності, були відправлені в цех сухостою. Через 2 міс. перебування на загальному раціоні тільних у корів відбувся ідіопатичний аборт.

Натомість відмічено, що в етіології післяродового парезу корів перебував генетичний фактор: у ФГ «Мрія», де утримували чисту голштино-фризьку породу, захворюваність становила 25,0–27,8 %, у ДП ДГ «Білокриницьке», де була їх помісь з чорно-рябою, – 22,5–24,9 %. У ПП «Деметра-2010», де були корови червоно-рябої, чорно-рябої та симентальської породи, цей показник становив 15,4–17,8 %.

Щодо сезонності захворювання, то найбільше випадків післяродового парезу припадало на кінець літа, осінь; при цьому за дві доби до отелення відзначали ознаки першої стадії у 15–20 % корів, протягом 3 діб після отелення – у 75–80 % усіх хворих тварин, тоді як близько 10 % хворих корів направляли на вимушений забій.

### **3.3.2. Розробка та апробація вітамінно-мінеральних препаратів для профілактики післяродового парезу корів**

Одним з актуальних завдань ветеринарної фармакології та акушерства є розробка нових вітчизняних ВЛЗ ін'єкційного та орального застосування для лікування та профілактики післяродового парезу корів, що володіють комплексною імуностимулювальною та адаптогенною дією.

Проведені біохімічні дослідження крові корів, досліджена структура раціонів для сухостійних, отелених та корів у післяотельний період, аналіз кормової бази господарства на показники якості (поживну цінність) та безпеки, маркетинговий аналіз вітчизняного ринку ВЛЗ стали підставою розробки препаратів, які профілактують акушерську патологію.

До препаратів висунуто такі вимоги: нормалізація обмінних процесів корів; забезпечення організму енергетичним субстратом; підвищення вмісту глюкози в крові тварин у найкритичніші фізіологічні періоди, зниження токсичного впливу на печінку та підшлункову залозу токсинів корму, корекція вітамінного і мінерального живлення тварин.

Діючі речовини для створення препаратів підбирали таким чином, щоб вони таргетно діяли на різні ланки обміну речовин в організмі та проявляли синергічну активність.

Розглянемо кожен компонент цієї комбінації окремо. Низький рівень глюкози в організмі корів стабілізували вуглеводами як джерело енергії у двох формах – швидко метаболізувального (глюкози) та сповільнено метаболізувального (сорбітолу). Це забезпечить організм енергетичним субстратом на тривалий час, мінімізує коливання вмісту глюкози в крові та навантаження на печінку, підшлункову залозу тощо.

Враховуючи рівень кетонових тіл в організмі корів, необхідним стало застосування аніонних солей для регулювання катіонно-аніонного балансу. Ацетат натрію володіє буферними властивостями і нейтралізує надлишкові органічні кислоти, які накопичуються при кетозах й ацидозах. Катіони

Натрію, Калію, Магнію та Кальцію є життєво необхідними електролітами для підтримки водно-сольового балансу організму, тону мускулатури тощо. Вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> є кофакторами багатьох ензимів, які беруть участь у внутрішньоклітинному метаболізмі. Амінокислоти є не лише мономерами структурних, регуляторних та ензимних білків, а й регуляторами судинного тону (аргінін) та акцепторами аміаку (глутамінова кислота) [503].

З урахуванням вказаного, було розроблено ВЛЗ «Енерголіт» – комплексний препарат для етіотропної, симптоматичної, заміщуючої терапії неінфекційних та інфекційних захворювань, корекції та нормалізації обмінних процесів у тварин. Препарат має сукупні фармакологічні властивості окремих вітамінів, мінералів і амінокислот, які сприяють нормалізації обміну речовин в організмі, підвищенню його резистентності, позитивно впливають на продуктивність, збереженість і відтворювальні функції тварин. Загальну інформацію про «Енерголіт» наведено у табл. 3.13.

*Таблиця 3.13*

**Інформація про розчин для ін'єкцій «Енерголіт»**

Підприємство виробник, реєстраційне посвідчення	ТОВ «ДЕВІЕ», смт. Літин Вінницька обл., Україна; РП АВ-07821-01-18 від 10.09.2018 р.
Лікувальна форма	Розчин для ін'єкцій
Опис препарату	Розчин помаранчевого кольору
Склад (активнодіючі та допоміжні речовини)	1 мл препарату містить діючі речовини: вітаміни В <sub>1</sub> – 0,1 мг; В <sub>2</sub> – 0,02 мг; В <sub>3</sub> – 1,5 мг; В <sub>5</sub> – 0,05 мг; В <sub>6</sub> – 0,15 мг; В <sub>12</sub> – 0,03 мг. Допоміжні речовини: глюкоза – 30 мг; сорбітол – 20 мг; ацетат натрію – 2,6 мг; натрію хлорид – 6 мг; калію хлорид – 0,4 мг; кальцію хлорид – 0,2 мг; магнію хлорид – 0,2 мг; аргінін, глутамінова кислота, лізин, метіонін, вода для ін'єкцій – до 1 мл.

Закінчення табл. 3.13

Фармакологічна група	Розчин для ін'єкцій
Вид тварин	Велика та дрібна рогата худоба (вівці, кози), коні, свині, собаки, коти
Застосування	Застосовують препарат для профілактики і лікування тварин за нестачі вітамінів, метаболічних порушень, а саме – як засіб регідратації, адаптогену та анаболічного засобу для нормалізації і стимуляції обмінних процесів при захворюваннях різної етіології, токсикозах, профілактики кетозу та ацидотичних станів
Спосіб введення	Внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньовенно та внутрішньочеревно
Дозування	Один раз на добу протягом 3 діб у наступних дозах: велика рогата худоба, свині, коні, дрібна рогата худоба – 50–100 мл на 100 кг маси тіла; телята, лошата, молодняк дрібної рогатої худоби та свиней – 10–25 мл на 10 кг маси тіла; собаки, коти, хутрові звірі – 3-5-мл на кілограм маси тіла.
Форма випуску	Скляні флакони по 250 см <sup>3</sup>
Умови зберігання	Зберігають препарат у пакуванні виробника, у сухих темних місцях, за температури від 5 до 25°C
Термін придатності	2 роки

З урахуванням вказаного вище було розроблено мінеральний препарат «Кальфомін» (розчин для орального застосування) – комплексний оральний препарат, який застосовують для корекції та нормалізації обмінних процесів, в основі яких лежить порушення мінерального обміну. Загальну інформацію про лікарський засіб наведено у табл. 3.14.

Таблиця 3.14

**Інформація про розчин для орального застосування «Кальфомін»**

Виробник, реєстраційне посвідчення (інші умови)	ТОВ «ДЕВІЕ», смт. Літин Вінницька обл., Україна; дослідна партія
Лікувальна форма	Розчин для орального застосування
Опис препарату	Прозора рідина світло-коричневого кольору
Склад (активні діючі та допоміжні речовини)	1 мл препарату містить діючі речовини: Са – 20,624 мг; P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> – 128,47 мг; Mg – 3,204 мг; К – 1,046 мг; Na – 1,576 мг; Zn – 6,2 мг; Mn – 0,478 мг; Со – 0,228 мг; Cu – 0,239 мг; метіонін – 10,0 мг; лізин – 6,2 мг; аргінін – 2,0 мг; наповнювач – до 1 мл
Фармакологічна група	Розчин для орального застосування
Вид тварин	Велика та дрібна рогата худоба (вівці, кози), свині, птиця
Застосування	Лікування та профілактика захворювань тварин, пов'язаних з порушеннях метаболізму кальцію, фосфору магнію, натрію, калію, марганцю, цинку, кобальту та міді: гіпокальціємія (післяродовий парез, рахіт у молодих тварин, остеомаліяція у старих тварин)
Спосіб введення	Орально
Дозування	Застосовують як з кормом, так і з водою протягом 7–14 діб. Добова норма препарату: ВРХ – 20–30 мл / 100 кг; телята – 15 мл / гол.; свині – 10–15 мл / гол.; поросята – 5–10 мл / гол.; кози – 5–10 мл / гол.; птиця – 0,5– 1 мл / гол. з кормом; курчата – 0,1–0,3 мл / гол з водою випоювати з розрахунку 2,5–5 л на 1000 л води

*Закінчення табл. 3.14*

Форма випуску	Флакони по 100 мл, полімерні контейнери по 5 л
Умови зберігання	Сухе, темне, недоступне для дітей місце за температури 5–25 °С. Препарат зберігати окремо від харчових продуктів, напоїв, у тому числі від корму для тварин
Термін придатності	2 роки

Нестачу Селену в організмі корів нормалізували через введення натрію селеніту у вигляді підшкірних ін'єкцій препарату «Девівіт Селен». До складу препарату «Девівіт Селен» входять альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е), Селен (натрію селеніт) та лікопен.

Беручи до уваги нестачу вітамінів А та Е, мікроелементів Цинку, Купрум, Мангану, Селену, Кобальту і Йоду в організмі корів у період сухостою, отелу та після родів, ми поставили перед собою завдання розробити препарати із умістом вказаних вітамінів та мікроелементів. Кобальт у формі солі (хлорид кобальту) потрібно вводити з розрахунку 20–40 мг на корову на добу. Крім того, у препарати потрібно ввести вітамін D<sub>3</sub>, фізіологічну роль його детально описано у розділі I, та пробіотик Actigen, який призначено для кращого продукування пропіонової кислоти у рубці, що є джерелом енергії (замість молочної). Застосування препаратів в умовах господарств дасть можливість знизити негативні наслідки і ризики інволюції статевої системи у корів після отелу.

Для імпортозаміщення було створено препарат «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %», призначений для сухостійних корів. В 1 кг бленду містяться: вітаміни А – 5000 тис. МО; D<sub>3</sub> – 1000 тис. МО; Е – 37,54 г, Кобальт – 600 мг, Йод – 1150 мг, Цинк – 15000 мг; Купрум – 8000 мг; Манган – 8000 мг; Селен – 150 мг; Actigen – 200 г і наповнювач (кукурудзяний глютен) до 1 кг.

«Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» призначено для корів після отелення та під час лактації. В 1 кг бленду містяться: вітаміни А –

6670 тис. МО, D<sub>3</sub> – 835 тис. МО; Е – 26,62 г; Кобальт – 1000 мг; Йод – 1000 мг; Цинк – 20000 мг; Купрум – 10000 мг; Марганець – 10000 мг; Селен – 200 мг; Astigen – 65 г і наповнювач (кукурудзяний глютен) до 1 кг.

Враховуючи склад розроблених препаратів метою наступних наших досліджень стало встановлення показників їхньої безпечності, розробки та апробування схеми застосування препаратів «Енерголіт», «Кальфомін» і блендів на коровах (доклінічні та клінічні дослідження).

### **3.3.2.1. Доклінічні дослідження препарату «Енерголіт»**

У практиці ветеринарної медицини використовують величезний арсенал різноманітних хімічних субстанцій, ВЛЗ, біологічно-активних добавок, що ґрунтуються на багаторічному досвіді, набутому емпіричними і науковими способами протягом усього періоду її розвитку. Доклінічне вивчення ветеринарних препаратів є невід'ємною складовою процесу створення нових ВЛЗ та їх реєстрації. Враховуючи арсенал розроблених препаратів для профілактики післяродового парезу корів, детально зупинимося на ВЛЗ «Енерголіт», який має специфічні особливості, які диктуються вимогами до ін'єкційних розчинів.

#### **3.3.2.1.1. Гостра токсичність та місцевоподразнювальна дія препарату**

На цьому етапі досліджень проведено вивчення гострої токсичності нового ВЛЗ «Енерголіт». Експериментально встановлено, що після внутрішньошлункового введення препарату в дозах: 5000, 10000, 15000, 20000 і 25000 мг/кг ознак інтоксикації у щурів не спостерігали: тварини були чистими, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не відзначали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. Під час експерименту не було встановлено загибелі в

жодній з експериментальних груп (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

**Дослідження гострої токсичності препарату «Енерголіт» за умов одноразового внутрішньошлункового введення (n=48)**

№ групи	Стать	Доза, мг/кг	Загинули щури / щури, що вижили
Контроль	Самці	Препарат не вводили	0/4
	Самки		0/4
1	Самці	5000	0/4
	Самки	5000	0/4
2	Самці	10000	0/4
	Самки	10000	0/4
3	Самці	15000	0/4
	Самки	15000	0/4
4	Самці	20000	0/4
	Самки	20000	0/4
5	Самці	25000	0/4
	Самки	25000	0/4

При порівнянні поведінкових рефлексів і фізіологічних норм споживання води і корму дослідних та контрольних тварин вірогідних відмінностей не виявлено. Аналізуючи результати спостережень за динамікою маси тіла щурів усіх груп, встановлено, що тварини рівномірно набирали масу. Так, середня маса щурів-самців дослідних груп упродовж 14-ти діб збільшилася на 12,6 % порівняно з початком експерименту, а у контрольних – на 11,8 % ( $p < 0,01$ ), тоді як у щурів-самок збільшення маси становило у досліді 12,8 %, а в контролі – 11,3 % ( $p < 0,01$ ), що свідчило про позитивний вплив «Енерголіту» на приріст живої маси тварин та відсутність токсичного впливу (табл. 3.16).



Таблиця 3.16

**Динаміка маси тіла щурів під час вивчення гострої токсичності препарату «Енерголіт» за внутрішньошлункового введення ( $M \pm m$ ,  $n=48$ )**

Група тварин	Маса тварин, г			
	вихідні дані	через 3 доби	через 7 діб	через 14 діб
<i>Самці</i>				
Контроль (n=4)	191,6±0,84	200,6±0,45	202,2±0,42	214,2±0,68*
Дослід (n=20)	194,2±0,98	200,0±0,79	205,4±0,76	218,6±0,57*
<i>Самки</i>				
Контроль (n=4)	195,4±0,78	200,0±0,79	206,6±0,82	217,4±0,84*
Дослід (n=20)	194,6±1,15	197,2±0,74	207,8±0,58	219,6±1,35*

\*  $p < 0,01$  – порівняно з вихідними даними

Евтаназію, розтин та макроскопічне дослідження внутрішніх органів щурів проводили через 14 діб після початку експерименту. При патологоанатомічному дослідженні встановили, що щури дослідних і контрольних груп були нормальної вгодованості, шерсть блискуча, охайна, без облісінь та щільно прилягала до тіла, шкіра без виразок. Регіонарні лімфатичні вузли на дотик не збільшені. Виділень з носа, очей та інших природних отворів не виявлено, шерсть і шкіра у місцях піхви та ануса чиста, без ознак подразнень. Слизова ротової порожнини блискуча, чиста, без виразок і нальоту. При розтині грудної та черевної порожнини видимих патологічних змін внутрішніх органів не виявлено. Всі органи мали правильне анатомічне розташування, звичайний колір і консистенцію. У паренхіматозних органах не виявлено ознак запалення, порушень кровообігу і трофіки. Слизова оболонка шлунка, а також кишечника на момент огляду звичайного кольору з властивою рельєфністю без ознак набряків, ерозій і запалення.

Потім проводили відбір органів і розрахунок їх коефіцієнтів маси.

Після розрахунку коефіцієнтів маси внутрішніх органів було встановлено, що цей показник по всіх органах вірогідно не відрізнявся у контрольній та дослідних групах, хоча у самок дослідної групи коефіцієнти маси селезінки і тимусу мали тенденцію до підвищення (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

**Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів після одноразового внутрішньошлункового введення препарату «Енерголіт» ( $M \pm m$ ,  $n=48$ )**

Коефіцієнти маси органів	Група щурів-самців		Група щурів-самок		
	Контроль (n=4)	Дослід (n=20)	Контроль (n=4)	Дослід (n=20)	
Печінка	3,68±0,07	3,69±0,06	3,71±0,12	3,74±0,11	
Права нирка	0,361±0,07	0,348±0,06	0,331±0,018	0,322±0,008	
Ліва нирка	0,359±0,04	0,361±0,03	0,325±0,011	0,336±0,011	
Серце	0,359±0,05	0,371±0,010	0,351±0,02	0,350±0,01	
Легені	0,457±0,02	0,430±0,08	0,801±0,04	0,802±0,06	
Селезінка	0,483±0,03	0,488±0,03	0,432±0,05	0,450±0,04	
Наднирники	0,027±0,02	0,026±0,02	0,027±0,2	0,028±0,1	
Тимус	0,141±0,02	0,145±0,09	0,150±0,03	0,154±0,02	
Сім'яники	правий	0,725±0,02	0,721±0,03	-	-
	лівий	0,718±0,07	0,720±0,05	-	-

Отже, в результаті вивчення гострої токсичності ін'єкційного препарату «Енерголіт» при внутрішньошлунковому введенні щурам-самцям та самкам у дозах: 5000, 10000, 15000, 20000 і 25000 мг/кг не було виявлено ознак інтоксикації та загибелі тварин.

Експериментальні дослідження щодо визначення можливої місцево-подразнювальної дії препарату «Енерголіт» на шкірний покрив було проведено на 8-ми кролях. Установлено, що одноразове нанесення препарату

на оголені ділянки шкіри у дозі 2 мл/см<sup>2</sup> не викликало видимих змін у клінічному стані кролів та, зокрема у місці нанесення препарату протягом терміну спостереження ми не спостерігали почервоніння шкіри, набряків, потовщення шкірної складки та больової реакції. Реакцію шкіри в експериментальних тварин було оцінено у 0 балів.

На другому етапі досліджень установлювали ступінь місцево-подразнювальної дії препарату на слизову оболонку ока. Нанесення нативного препарату призводило до появи ознак гіперемії, сльозотечі та незначного набряку. Кожну зі вказаних ознак було оцінено в 1 бал. Виявлений симптомкомплекс реакцій на введення препарату зникав без стороннього зовнішнього втручання наприкінці другої доби спостереження за тваринами. При внесенні засобу в розведеннях 1:100, 1:250, 1:500 вказаного вище симптомокомплексу не відмічено. Тварини виявляли неспокій лише під час нанесення препарату. Ознак гіперемії, набряку та появи виділень упродовж 14-ти діб спостереження за дослідними тваринами не відмічено.

Отримані дані свідчать про відсутність місцевоподразнювальної дії препарату «Енерголіт» на шкірний покрив та слизові оболонки очей.

### **3.3.2.1.2. Стабільність препарату**

Важливим показником якості лікарських засобів є термін придатності – час, протягом якого не спостерігається негативних змін фізико-хімічних, фармакологічних і споживчих характеристик препарату [401, 501].

Тому, наступним етапом досліджень ВЛЗ «Енерголіт» стало визначення його стабільності. Дослідження стабільності було проведено у відповідно до [401, 416, 421, 460] за всіма показниками МКЯ, окрім пунктів пакування та маркування.

Було обрано схему контролю за фасованим препаратом, яка включала в себе вісім точок – відразу після виготовлення, через 3, 6, 9, 12, 18, 24 місяці

та 1 добу після проколу флакона.

Результати експериментальних досліджень стабільності, що охоплюють фізико-хімічні та фармакологічні показники трьох дослідно-промислових серій вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт», подано у табл. 3.18.

Як свідчать дані таблиці, упродовж двох років зберігання, а також однієї доби після проколу пробки стерильною ін'єкційною голкою в первинному пакуванні за температури від 5 до 25 °С та відносній вологості повітря (60±5 %) три досліджувані серії препарату «Енерголіт» показали постійність складу протягом всього досліджуваного періоду.

Упродовж випробувань коливання показників рН, ідентичність та вміст вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> дослідних зразків препарату перебували у межах допустимих відхилень, а мікробна контамінація була відсутня.

Стабільне значення рН свідчило про відсутність втрат внутрішнього буферного розчину та активної речовини упродовж терміну зберігання. Значення показника «Ідентичність» вказувало на відсутність процесу деградації активної речовини, та особливо вітамінів, зокрема В<sub>12</sub>, під час технологічного процесу та зберігання. Аналіз отриманих результатів дослідження мікробної контамінації препарату показав, що у всіх аналізованих зразках не виявлено бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Кількість грибів у всіх аналізованих зразках за різних температурних режимів була відсутня протягом всього терміну зберігання, а через одну добу після проколу – менше 10 КУО/мл. Слід зазначити, що досліджуваний препарат відповідав вимогам ДФУ за показником мікробіологічної чистоти.

Таким чином, результати дослідження стабільності свідчать про раціональність підбору складу, діючих речовин і технології виготовлення препарату. Компоненти підібрано відповідно до технологічного призначення, фізико-хімічних і функціональних характеристик.

Таблиця 3.18

Вивчення стабільності препарату «Енерголіт» при зберіганні у скляних флаконах ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )

Показник якості препарату															
Періодичність контролю, міс	Опис	рН	Мікробна контамінація, КУО/мл	вітамін В <sub>1</sub>		вітамін В <sub>2</sub>		вітамін В <sub>3</sub>		вітамін В <sub>5</sub>		вітамін В <sub>6</sub>		вітамін В <sub>12</sub>	
				ідентичність	кількісне визначення, мг/мл	ідентичність	кількісне визначення, мг/мл	ідентичність	кількісне визначення, мг/мл	ідентичність	кількісне визначення, мг/мл	ідентичність	кількісне визначення, мг/мл	ідентичність	кількісне визначення, мг/мл
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
0	В	5,5± 0,04	В	П	0,103±0, 001	П	0,023± 0,0004	П	1,53± 0,004	П	0,05± 0,007	П	0,15± 0,0004	П	0,03± 0,0004
3	В	5,5± 0,04	В	П	0,102±0, 0008	П	0,022± 0,0004	П	1,52± 0,004	П	0,05± 0,0004	П	0,15± 0,0004	П	0,03± 0,0004
6	В	5,6± 0,04	В	П	0,102±0, 0007	П	0,022± 0,0004	П	1,51± 0,007	П	0,05± 0,0004	П	0,15± 0,0004	П	0,03± 0,0004

Закінчення табл. 3.18

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
9	В	5,6± 0,04	В	П	0,101± 0,0004	П	0,021± 0,0004	П	1,50± 0,004	П	0,05± 0,0007	П	0,15± 0,0004	П	0,03± 0,0008
12	В	5,6± 0,04	В	П	0,101± 0,0004	П	0,021± 0,0004	П	1,49± 0,004	П	0,05± 0,0007	П	0,15± 0,0012	П	0,03± 0,0008
18	В	5,5± 0,04	В	П	0,100± 0,0004	П	0,019± 0,0004	П	1,48± 0,007	П	0,05± 0,0004	П	0,15± 0,0012	П	0,03± 0,0004
24	В	5,6± 0,04	В	П	0,099± 0,0007	П	0,019± 0,0004	П	1,48± 0,011	П	0,05± 0,0008	П	0,15± 0,0015	П	0,03± 0,0007
I*	В	5,7± 0,04	В	П	0,099± 0,0011	П	0,018± 0,0008	П	1,48± 0,015	П	0,05± 0,0011	П	0,15± 0,0025	П	0,03± 0,0011
Н		5,4-6,0	-	П	0,100± 10%	П	0,020± 10%	П	1,50± 10%	П	0,050± 10%	П	0,150± 10%	П	0,030± 10%

В – відповідає; П – позитивна; I\* – одна доба після проколу флакона; Н – норми показників.

Отже, за отриманими нами даними результатів дослідження встановлено, що препарат стабільний протягом 24 міс.

Результати досліджень висвітлено у працях [454, 455, 456, 534, 535, 540, 541].

### **3.3.2.2. Ефективність препаратів «Енерголіт», «Кальфомін» та вітамінно-мінеральних блендів у профілактиці післяродового парезу корів**

Невід'ємним етапом технічного циклу ВЛЗ є клінічні дослідження. За їх результатами можна отримати докази щодо ефективності препарату та переносимості. Клінічні дослідження та апробація препаратів «Енерголіт», «Кальфомін» і вітамінно-мінеральних блендів ми проводили на цільових тваринах. Враховуючи, що післяродовий парез є однією з найпоширеніших патологій післяродового періоду корів господарств Рівненської та Хмельницької областей нами, було розроблено схему профілактики цього захворювання.

З урахуванням даних біохімічних досліджень крові корів у різні фізіологічні періоди, досліджень кормової бази дослідних господарств, показників якості, безпечності, хімічного складу кормів було складено план превентивних заходів, що включають в себе застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» (табл. 3.19). Розчин вводили коровам внутрішньовенно одразу після отелення, 1 раз на добу протягом 3 діб у дозі 75 мл на 100 кг маси тіла.

Нестачу вітамінів А, Е та Кобальту нормалізували завдяки введенню у раціон коровам сухостійного періоду препарату «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %», який задавали 2 кг на 1 т кормосуміші, одразу після родів і упродовж всього післяродового періоду коровам, а також вводили 3 кг засобу «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» на 1 т кормосуміші. Крім того, вміст мікро- і макроелементів в організмі корів відкоригували способом перорального введення препарату «Кальфомін», який задавали перорально за 7 діб до та 7 діб після родів у дозі 30 мл на 100 кг маси.

Таблиця 3.19

**Схема профілактики післяродового парезу корів, кетозу і вітамінно-мінеральної нестачі в сухостійний та післяродовий періоди із застосуванням розроблених препаратів**

Термін введення	Препарат				
	«Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %»	«Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %»	«Енерголіт»	«Кальфомін»	«Девівіт Селен»
За 14 діб до отелу	2 кг на 1 т кормосуміші	-	-	-	-
За 7 діб до отелу	2 кг на 1 т кормосуміші	-	-	30 мл на 100 кг маси тіла перорально	-
Перша доба після отелу	-	3 кг на 1 т кормосуміші	75 мл на 100 кг маси тіла внутрішньовенно	30 мл на 100 кг маси тіла перорально	-
Друга доба після отелу	-	3 кг на 1 т кормосуміші	75 мл на 100 кг маси тіла внутрішньовенно	30 мл на 100 кг маси тіла перорально	-
Третя доба після отелу	-	3 кг на 1 т кормосуміші	75 мл на 100 кг маси тіла внутрішньовенно	30 мл на 100 кг маси тіла перорально	1 мл препарату на 50 кг маси тіла
4-7-ма доба після отелу	-	3 кг на 1 т кормосуміші	-	30 мл на 100 кг маси тіла перорально	-
8-32-га доба після отелу	-	3 кг на 1 т кормосуміші	-	-	-
33-тя доба після отелу	-	3 кг на 1 т кормосуміші	-	-	1 мл препарату на 50 кг маси тіла



Нестачу Селену коровам нормалізували через введення підшкірно ВЛЗ «Девівіт Селен», 1 мл препарату на 50 кг маси тіла, 2 рази з інтервалом один місяць, перша ін'єкція через 3 доби після родів.

Для наочності та аналізу кожного із досліджуваних показників було побудовано графічні рисунки. Так, застосування комплексної схеми профілактики акушерської патології розробленими препаратами за 3 доби до отелу призводило до підвищення концентрації глюкози в сироватці крові корів на 7,6 % відносно контролю ( $p < 0,05$ ), проте її рівень залишався нижче норми (2,5–3,5 ммоль/л) (рис. 3.9).

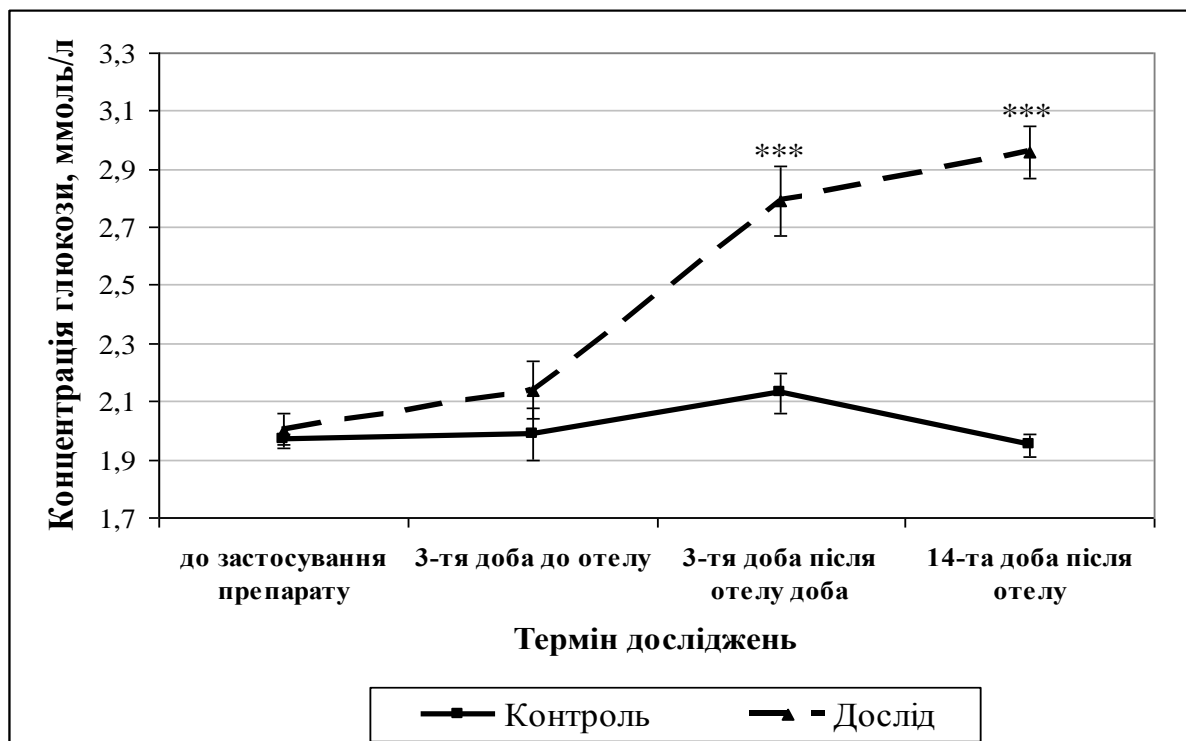


Рис. 3.9. Концентрація глюкози в сироватці крові корів у динаміці застосування комплексної схеми профілактики акушерської патології розробленими препаратами ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ), \*\*\*  $p < 0,001$  – відносно контролю

Аналогічну картину спостерігали і на 3-тю добу після отелу – при цьому вірогідне перевищення контролю становило вже 32,0 %, тоді як на 14-ту добу концентрація глюкози стабілізувалася в межах норми і була вірогідно вищою за контроль на 61,8 % (рис. 3.9).

Вміст вітамінів А і Е (рис. 3.10, 3.11) після корекції раціону сухостійних корів препаратом «Блендовітамінний для ВРХ 0,2 %» та отелених препаратом «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» відновлювався до показників фізіологічної норми (не менше 0,875 і 9,2–13,8 мкмоль/л відповідно) на 14-ту добу після отелу. Проте встановлено, що вміст вітамінів А і Е в сироватці крові дослідних корів вже на 3-тю добу до отелу відповідно перевищував контроль на 7,2 і 8,3 % ( $p \leq 0,05$ ); на 3-тю добу після отелу – на 27,2 і 23,6 % ( $p \leq 0,001$ ), а на 14-ту добу перевищення становило 66,0 і 43,3 % відповідно ( $p \leq 0,001$ ).

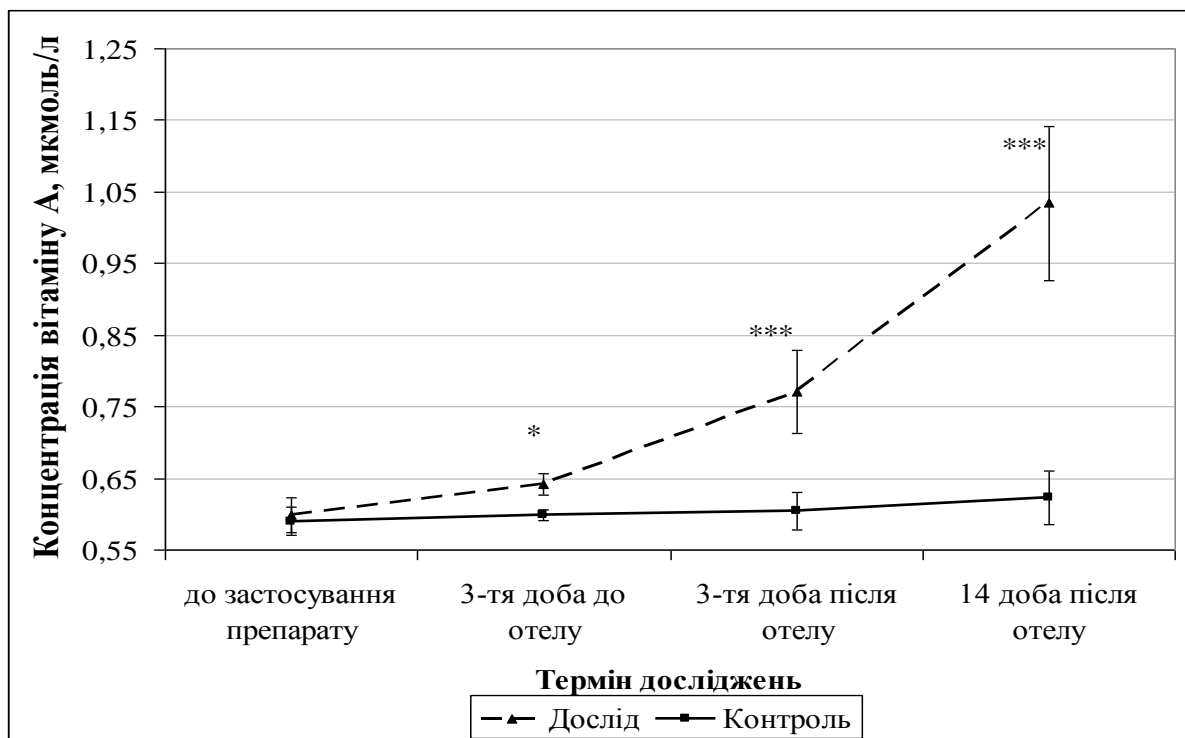


Рис. 3.10. Концентрація вітаміну А в сироватці крові корів у динаміці застосування комплексної схеми профілактики акушерської патології розробленими препаратами ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ), \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – відносно контролю

Після застосування препаратів у схемах профілактики післяродової патології збільшилася кількість здорових корів на 45,5 %. Якщо в організмі тварин до введення препаратів вміст кетонових тіл становив  $2,0 \pm 0,04$  ммоль/л, то на 3-тю добу до отелу цей показник в організмі корів

дослідної групи знизився на 10,8 % відносно контрольної (хоча дані не мали вірогідності), на 3-тю добу після отелу – на 26,3 % і на 14-ту добу після отелу у корів дослідної групи рівень кетонових тіл знизився до  $0,5 \pm 0,09$  ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ) проти корів контрольної групи, де він залишився на рівні  $1,1 \pm 0,17$  ммоль/л (відповідне зниження відносно контролю становило 54,5 %) (рис. 3.12).

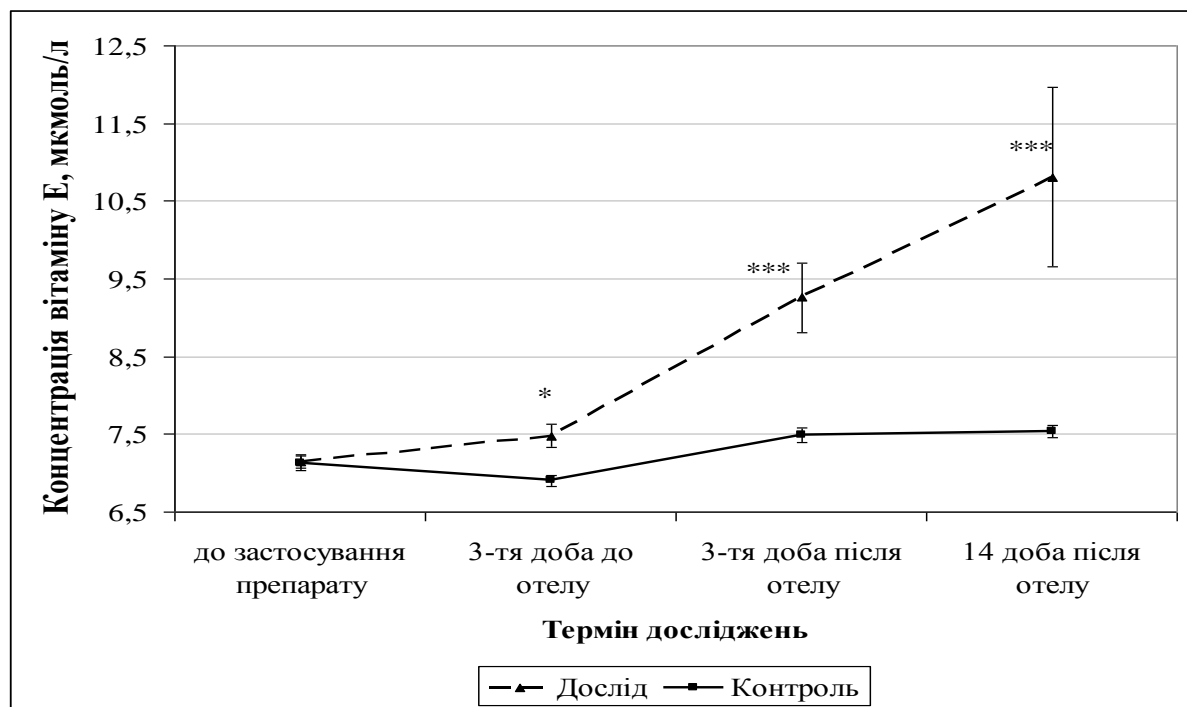


Рис. 3.11. Концентрація вітаміну Е в сироватці крові корів у динаміці застосування комплексної схеми профілактики акушерської патології розробленими препаратами ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – відносно контролю

Оскільки вміст певних макро- і мікроелементів у сироватці крові корів є діагностичним та профілактичним критерієм післяродового парезу, у дослідних групах тварин нами було визначено показники загального Кальцію, неорганічного Фосфору, Цинку і Купруму.

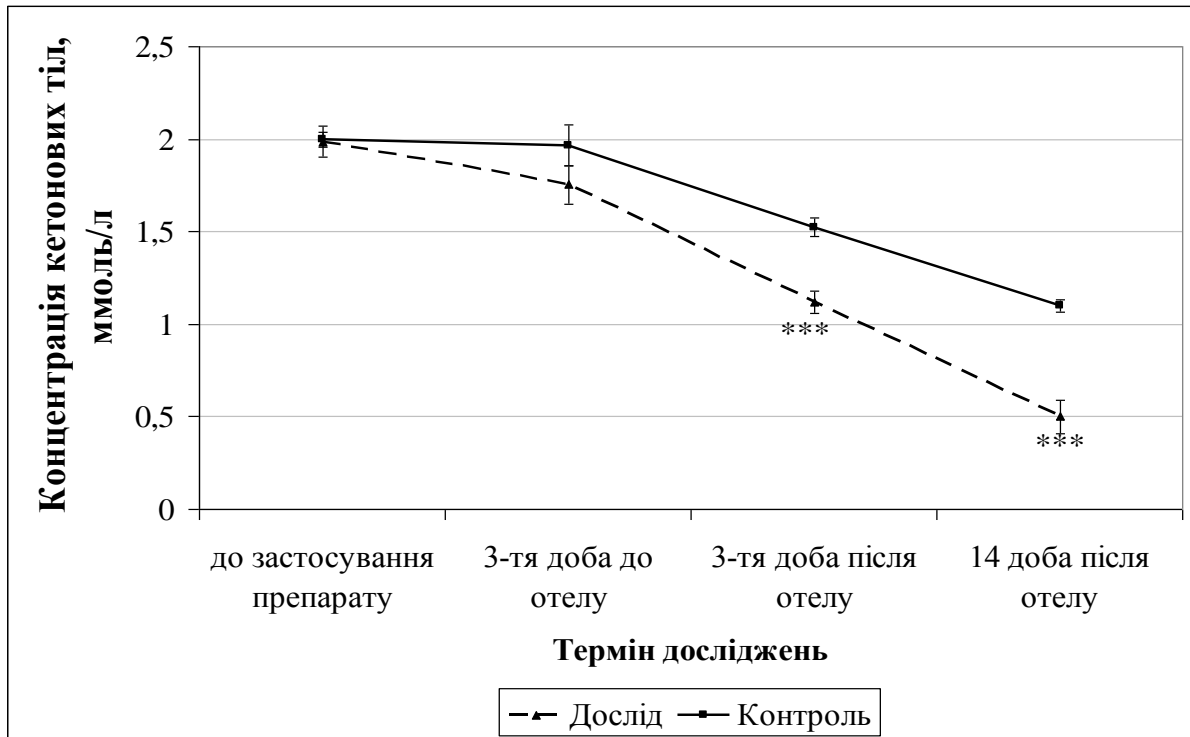


Рис. 3.12. Концентрація кетонових тіл в крові корів у динаміці застосування комплексної схеми профілактики акушерської патології розробленими препаратами ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ),  
 \*\*\*  $p < 0,001$  – відносно контролю

Так, після застосування коровам препарату «Кальфомін» рівень загального кальцію в сироватці крові дослідної групи на 3-тю добу до отелу не мав вірогідної різниці з контролем, а починаючи з 3-ї доби після отелу, стабілізувався до фізіологічної норми (2,25–3,00 ммоль/л) і залишався в межах норми на 14-ту добу експерименту (відповідне перевищення контролю ( $p < 0,01$ ) становило 8,7 і 16,9 %) (рис. 3.13).

Щодо вмісту неорганічного фосфору, то на 3-тю добу до отелу його концентрація вірогідно не відрізнялася від контролю, на 3-тю добу після отелу підвищувалася на 28,7 % ( $p < 0,001$ ) і приходила до норми (1,45–2,1 ммоль/л), а на 14-ту добу перевищення становило 56,7 % ( $p < 0,001$ ) (рис. 3.14).

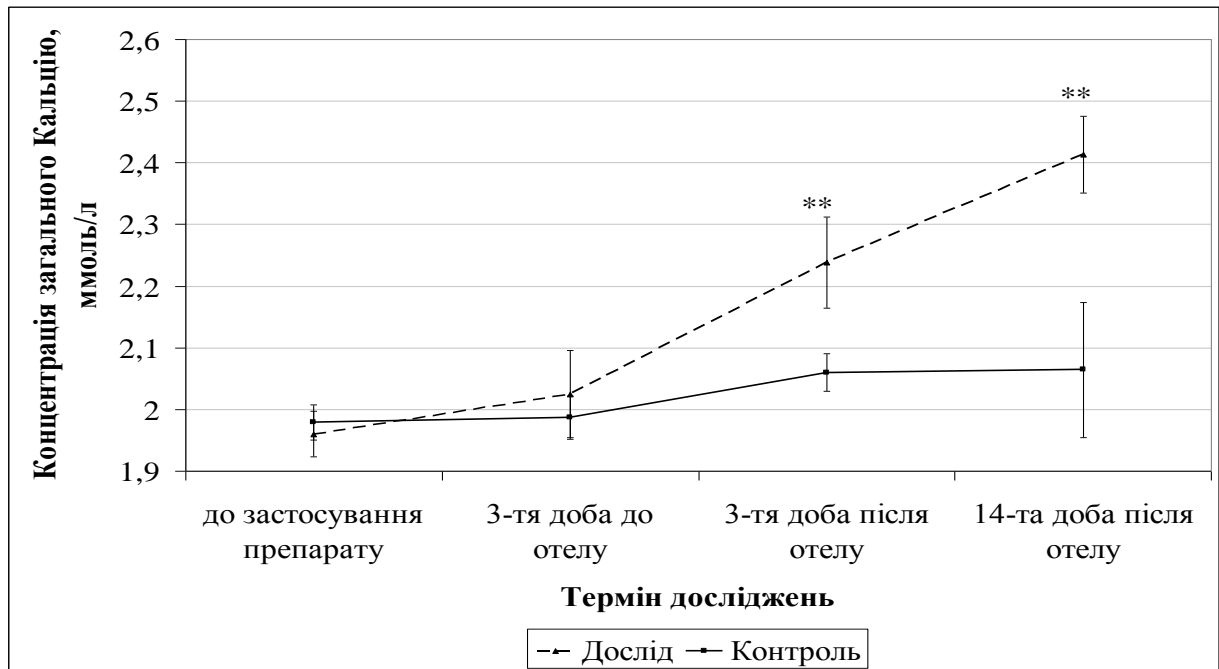


Рис. 3.13. Концентрація загального Кальцію в сироватці крові корів у динаміці застосування комплексної схеми профілактики акушерської патології розробленими препаратами ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ), \*\*  $p < 0,01$  – відносно контролю

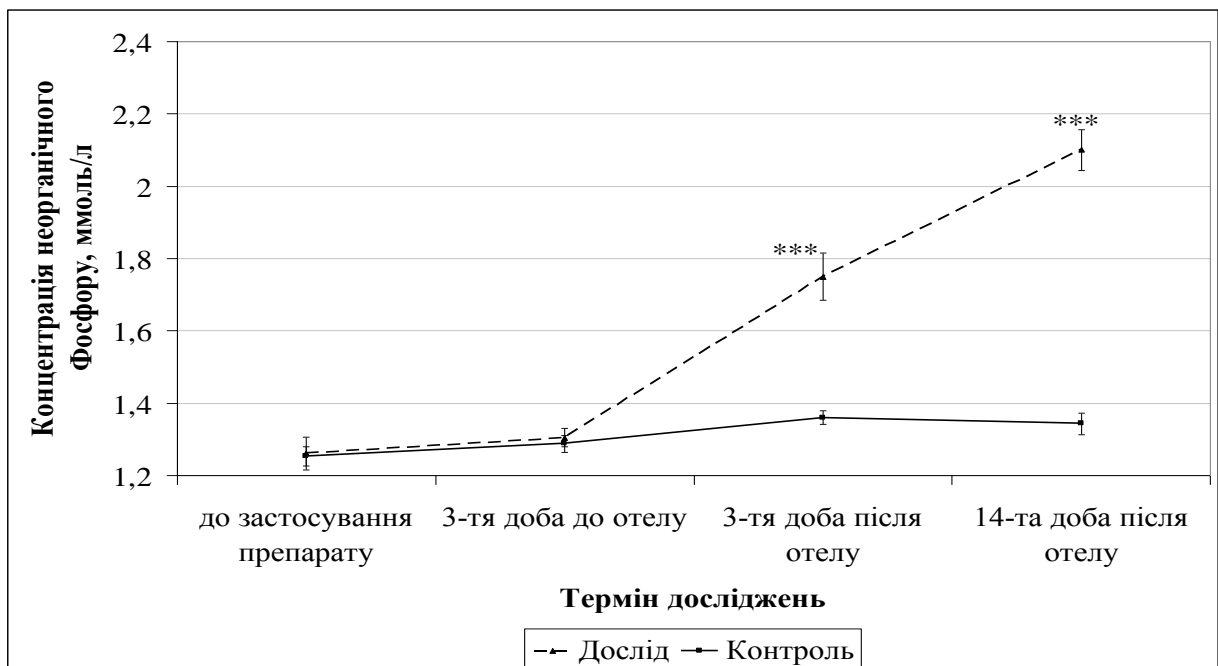


Рис. 3.14. Концентрація неорганічного Фосфору в сироватці крові корів у динаміці застосування комплексної схеми профілактики акушерської патології розробленими препаратами ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ), \*\*\*  $p < 0,001$  – відносно контролю

Аналогічною була картина щодо надходження Цинку і Купруму в організм корів (рис. 3.15, 3.16). На 3-тю добу до отелу не спостерігали вірогідних відхилень вмісту обох мікроелементів по групам, тоді як починаючи з 6-ї доби їх вміст приходив до норми (15,3–33,66 і 12,56–18,84 мкмоль/л), при цьому вірогідне перевищення контролю становило 17,8 % для Цинку і 34,5 % для Купруму, а на 14-ту добу – відповідно 42,2 і 46,7 %.

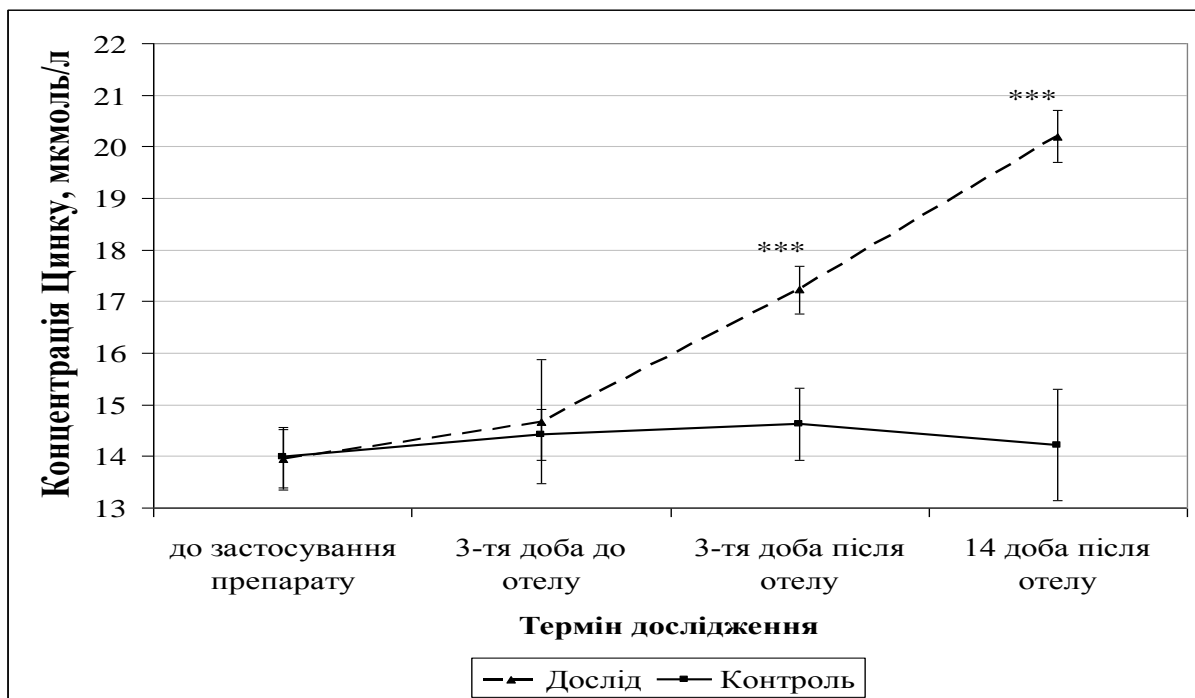


Рис. 3.15. Концентрація Цинку в сироватці крові корів у динаміці застосування комплексної схеми профілактики акушерської патології розробленими препаратами ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ), \*\*\*  $p < 0,001$  – відносно контролю

Отже, отримані дані дають підставу вважати, що корекція мінерального живлення дослідних корів через додавання до раціону препарату «Кальфомін» сприяє підвищенню вмісту Кальцію, Фосфору, Цинку і Купруму, що позитивно впливає на стан мінерального обміну організму корів. Крім того, встановлено, що після орального введення препарату «Кальфомін» протягом 10-ти днів після отелення відсутніми були випадки післяродового парезу корів.

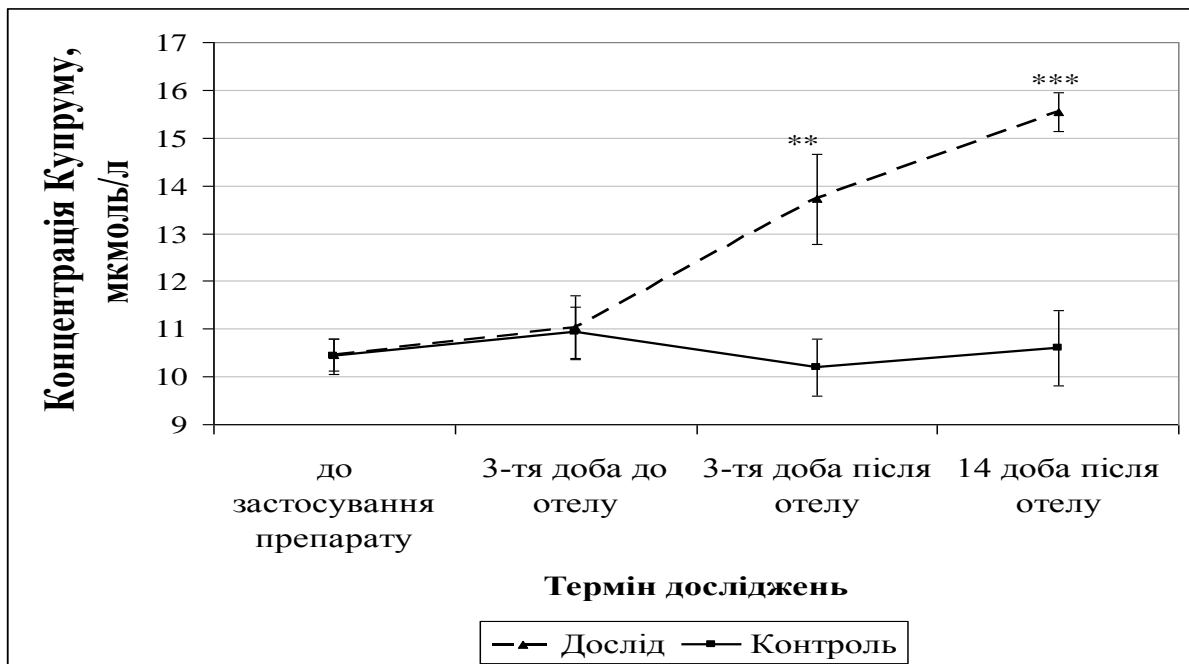


Рис. 3.16. **Вміст Купруму в сироватці крові корів у динаміці застосування комплексної схеми профілактики акушерської патології розробленими препаратами (M±m, n=8),**

\*\*\*  $p < 0,001$  – відносно контролю

Отже, за результатами випробування комплексної схеми профілактики акушерської патології препаратами «Енерголіт», «Кальфомін» та кормовими добавками «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» встановлено її ефективність, яка полягає у нормалізації обміну речовин в організмі отелених корів завдяки відновленню вуглеводного балансу (за вмістом глюкози та зниження кетонів тіл), стимулювання системи антиоксидантного захисту організму (накопичення вітамінів А і Е) та поповненню резерву макро- і мікроелементів. Застосування розроблених препаратів дало змогу вдвічі збільшити кількість здорових корів та успішно профілакувати післяродовий парез (оскільки у 98 % корів протягом 10-ти діб після отелення не спостерігали випадків цього захворювання у пролікованих тварин). Також зменшилася кількість таких випадків, як набряк вимені у корів на 30,5 %, ідіопатичних абортів – на 45,8 %, затримки посліду – на 20,5 %. У групі корів, яким було застосовано

вказану терапію у 2,1 раза зменшилася кількість тварин, яких доводилося повторно осіменяти протягом кількох статевих циклів, були відсутні випадки мертвонароджень та ранньої ембріональної смертності.

Результати досліджень висвітлено у працях [448].

### **3.4. Профілактика післяродового ендометриту у корів**

Одним із чинників, який знижує рівень відтворення корів у господарствах Рівненської та Хмельницької областей, є післяродовий ендометрит, а до причин, які підвищують ризик захворювання у корів, за результатами власних досліджень, належать: крупноплідність 747 випадків, а у відсотковому відношенні – на рівні 3,5–6,1 %; затримка посліду 2774 (15,5–22,8 %) та мертвонародження 949 (0,7–10,4 %), післяродовий парез 2568 (12,7–20,2 %) та кетоз 1552 (8,1–13,5 %) відповідно.

#### **3.4.1. Перебіг післяродового ендометриту у корів**

За результатами дослідження щодо поширеності післяродового ендометриту серед корів господарств Рівненської та Хмельницької областей, встановлено, що цю патологію реєстрували щороку переважно у грудні та березні.

Під час аналізу анамнезу виявляли чинники, які сприяли виникненню захворювання. Основним чинником був аліментарний фактор, про який детально описано у підрозділі 3.1.4. Незбалансована годівля корів у сухостійний період призводила до збільшення прояву патологічних родів, а також від'ємного енергетичного балансу в післяродовому періоді.

У таких корів був знижений апетит (n=32), спостерігали розлади травлення (n=26), з'являлися часті позиви до сечовипускання (n=28), вигинання спини (n=27). В окремих тварин (n=28) фіксували зміни у положенні тіла у просторі (горбовидна спина, часте переступання тазовими



кінцівками та прийняття пози акту сечовипускання). На 14–17-ту добу після отелення у корів були слизово-гнійні виділення і потовщення шийки матки (рис. 3.17), ректальна температура коливалася від  $40,1 \pm 0,01$  до  $41,5 \pm 0,09$  °С. Вагінальними дослідженнями корів (n=12) виявляли набряклу слизову оболонку піхви, вона була гіперемована з точковими крововиливами. УЗ-дослідження показали наявність рідини ( $> 3$  мм) у матці та потовщення ендометрію ( $> 7$  мм).



**Рис. 3.17. Клінічна картина післяродових ендометритів у корів**

При виражених симптомах на початковій стадії запального процесу відбувалася зміна консистенції лохий, спостерігали утворення персистентного жовтого тіла (n=11). Як додатковий метод при постановці діагнозу для виявлення персистентного жовтого тіла за відсутності видимих симптомів прояву ендометриту, особливо у разі переходу останнього в субклінічну або хронічну форму, ми використовували УЗ-дослідження.

Під час ультразвукового дослідження матки корів до ознак післяродового ендометриту відносили асиметрію тіла матки, потовщення її стінок, неоднорідність структури ендометрію, наявність гіпоехогенного вмісту з гіперехогенними включеннями у порожнині матки та її ригідність.

У окремих корів (n=16), на 43-тю добу після отелу візуалізувався

ексудат в матці (рис. 3.18), проте зовні жодного прояву ознак ендометриту не було, температура тіла в межах норми (39,0–39,3 °С). У тварин було наявне функціонуюче жовте тіло (> 2 см) з двома лакунами (рис. 3.19), але ознак статевої охоти у них не відмічали.

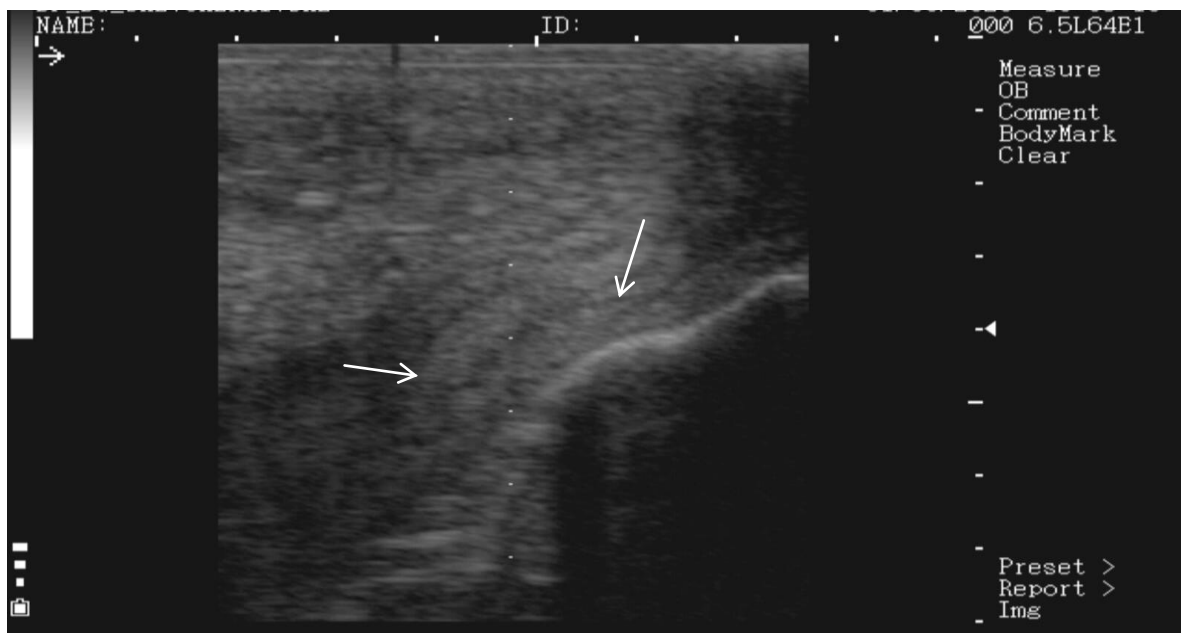


Рис. 3.18. Ультрасонограма матки. Підгострий ендометрит у корови, 43-тя доба лактації: стрілками вказано на ексудат в порожнині матки.

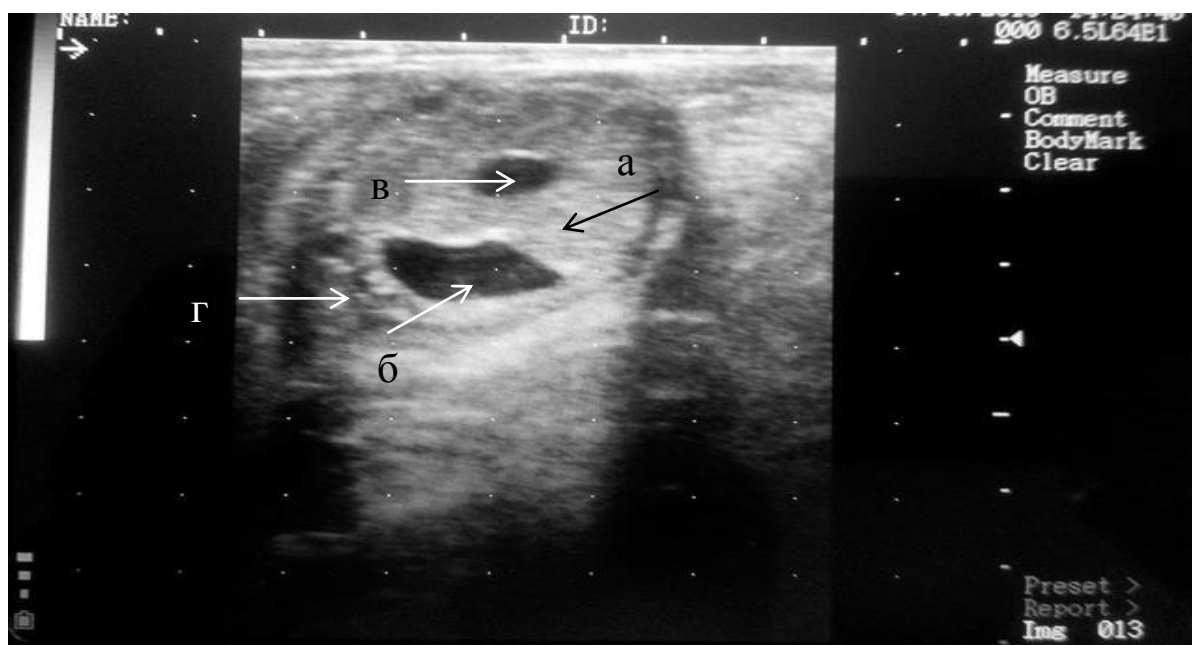


Рис. 3.19. Ультрасонограма яєчника. Жовте тіло на яєчнику корови з двома лакунами, 43-тя доба лактації: а – жовте тіло; б, в – лакуни в жовтому тілі; г – паренхіма яєчника.

У корів п'ятої лактації (n=9), на 46 добу після осіменіння (100 доба лактації), тільність не встановлено, а на яєчнику жовте тіло з лакуною (рис. 3.20). Під час ретельного обстеження рогів матки в їх просвіті спостерігали гіперехогенні включення (рис. 3.21, вказано стрілкою), що при сукупності всіх ознак давало підставу стверджувати про наявність субклінічного ендометриту.

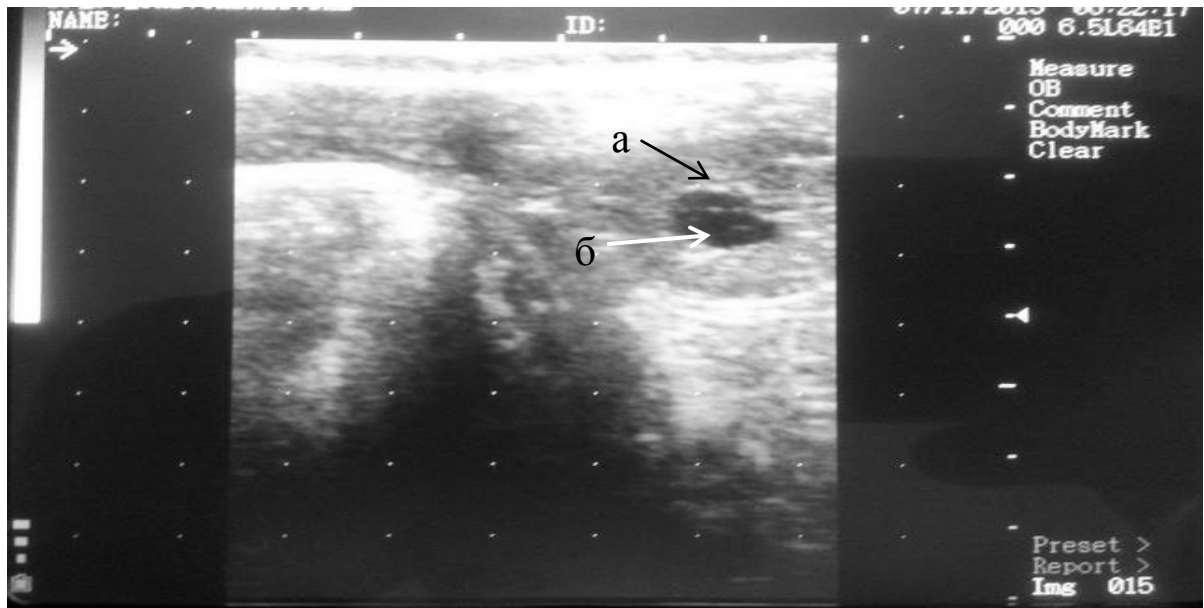


Рис. 3.20. Ультрасонограма яєчника. Жовте тіло на яєчнику корови з лакуною: а – жовте тіло, б – лакуна в жовтому тілі.

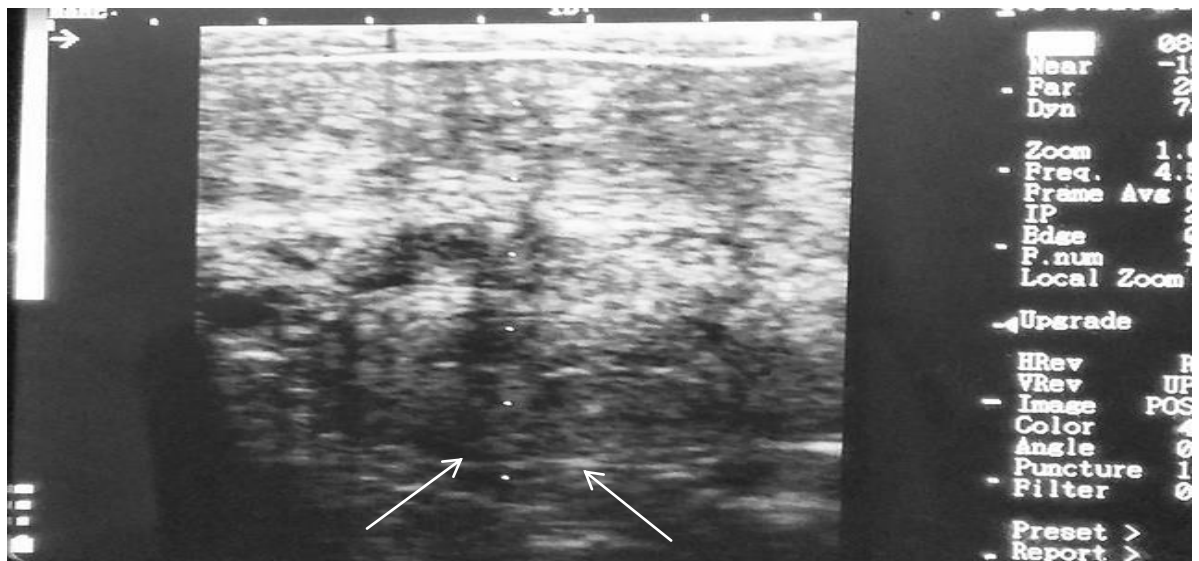


Рис. 3.21. Ультрасонограма матки. Субклінічний ендометрит корови, 100-та доба лактації: стрілками вказано на ексудат в порожнині матки.

Особливістю післяродового ендометриту корів з обстежуваних господарств був перехід процесу в хронічну форму, що проявлялось подальшим загостренням у вигляді піометри. Ми вважаємо, що причинами такого стану була невчасна діагностика та терапія післяродового ендометриту.

Причини піометри у корів (n=12) були різноманітні. Найчастіше це захворювання виникало у результаті порушення правил надання рододопомоги (n=3), травм при родах (n=2), мікробної контамінації родових шляхів після введення лікарських засобів у матку (n=2), а також за патології третьої стадії родів (затриманні посліду) (n=5). При оперативному відокремленні посліду виникали розриви шийки матки (n=4). У 75 % корів клінічна картина захворювання спочатку проявлялася симптомами гострого ендометриту, що перебігав з підвищенням температури тіла до  $40,2 \pm 0,2$  °C, частим пульсом і погіршенням загального стану тварини та зниженням апетиту. Візуально спостерігали слизово-гнійні виділення із статевих органів корів, потовщення шийки матки  $> 7,5$  см. УЗ-дослідженнями спостерігали розширення просвіту порожнини матки ( $> 3$  мм) та наявність гіперехогенного рідкого вмісту (рис. 3.22).

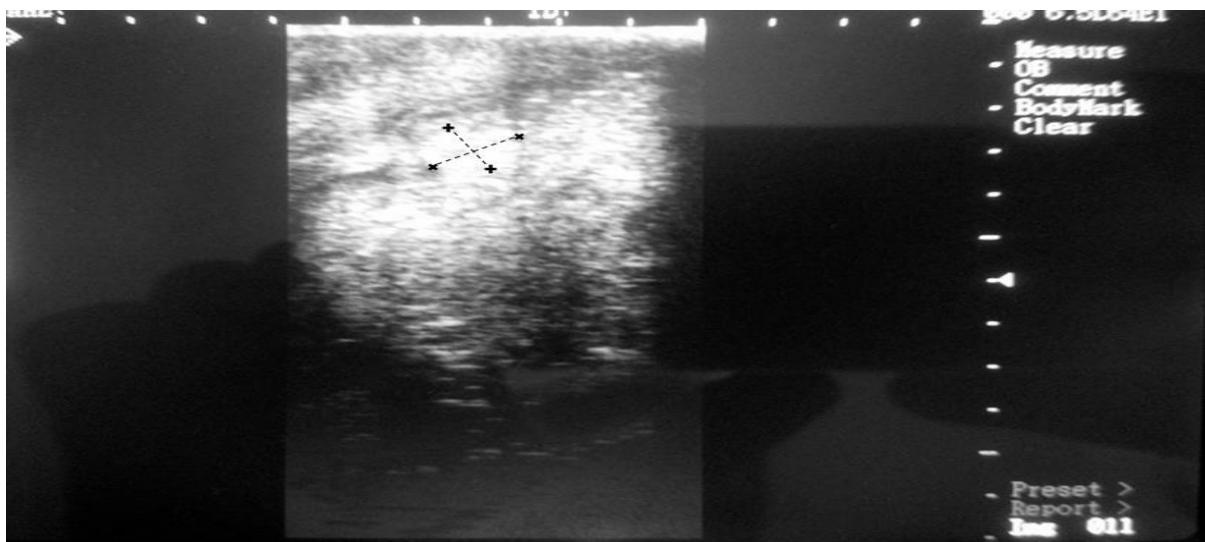


Рис. 3.22. Ультрасонограма матки. Гострий ендометрит корови, 23-тя доба після отелу: лініями ×× та ++ вказані розміри порожнини матки 1,5 см та 1,8 см відповідно, заповненої гіперехогенним ексудатом.

Корови були згорблені, з піднятим хвостом, статеві губи набрякли, з матки виділявся гнійний ексудат. УЗ-дослідженнями діагностували абсцеси локалізовані зліва (n=9) (рис. 3.23) і справа (n=3) в місці переходу шийки матки в тіло. При проведенні ректального обстеження встановлено, що матка була значно збільшена і болюча на дотик, особливо в ділянці утворення абсцесу. В окремих тварин (n=3) у ділянці абсцесу пальпували випинання матки. Частіше всього абсцеси були у вигляді кулі діаметром від 5 до 15 см і більше. Візуалізувалися у вигляді ехопозитивного округлого утворення з неоднорідним внутрішнім вмістом та нерівномірною потовщеною капсулою.

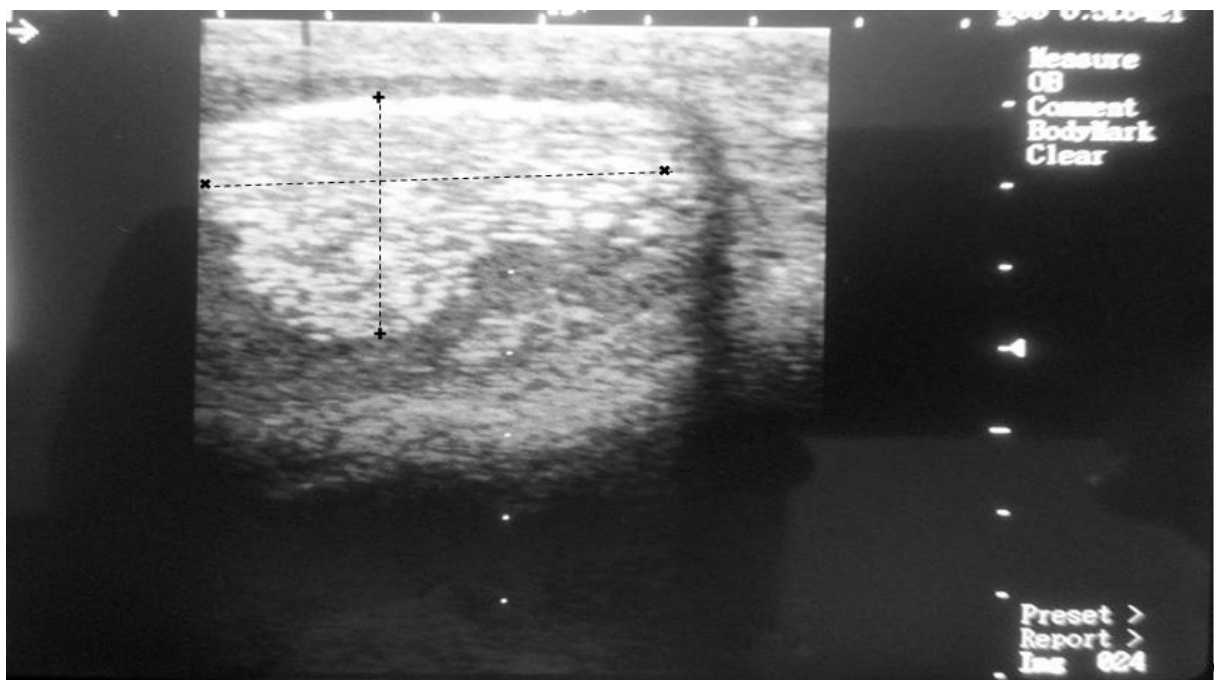


Рис. 3.23. **Ультрасонограма матки. Абсцес матки у корови:** лініями ×× та ++ вказані розміри порожнини абсцесу 4,4 см та 3,0 см відповідно, заповненої гіперехогенним ексудатом.

Останньою стадією ендометриту корів були випадки піометри (n=11). Причиною такої патології став не діагностований гострий ендометрит корів. Температура тіла корів була  $38,7 \pm 0,09$  °C. Піометра в дослідних корів протікала у двох формах: з відкритою (n=3) або закритою шийкою матки (n=4). У тих випадках, коли шийка матки відкрита, – ми спостерігали наявність ексудату вершкоподібної консистенції, який виділявся зі статевої щілини, стікав по статевих губах до підлоги, особливо при лежанні тварин. У випадках перебігу піометри із закритою шийкою матки, рідина

накопичувалася в матці, остання збільшувалася у розмірі й, нарешті, приймала форму кулі, діагностика підтверджувалася пальпаторно та УЗД.

За результатами ректального дослідження пропальповували туго флюктууючу матку, яка збільшена, роги її мали однакову величину, стінки їх потовщені. Шийка матки закрита, не болюча. Тіло і роги матки за консистенцією більш щільні, за чутливістю – менш болючі. Матка опущена в черевну порожнину.

УЗД встановлено: матка добре візуалізувалася, діаметр рогів збільшений до 4,8 см, стінки неоднорідні, підвищеної ехогенності. У порожнині матки виявили велику кількість анехогенного вмісту з гіперехогенними включеннями (рис. 3.24).

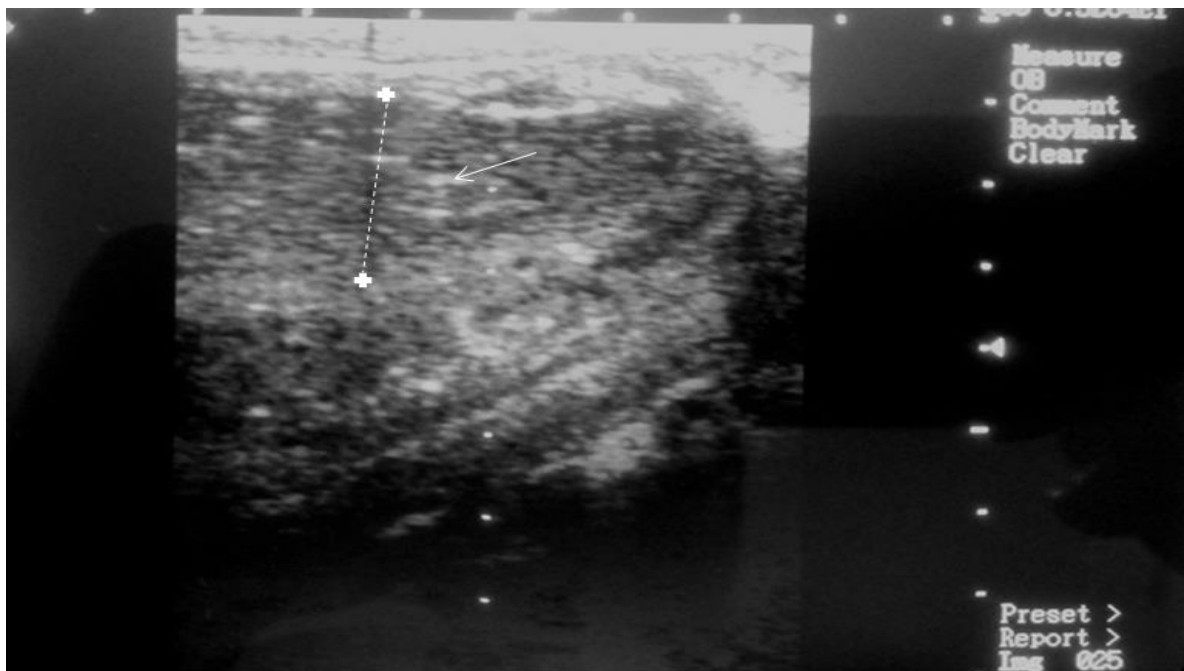


Рис. 3.24. Ультрасонограма матки. Піометра у корови, 88-ма доба лактації: лінійкою ×× вказано діаметр рогу матки 4,8 см, а ++ вказано діаметр порожнини матки близько 2,5 см, заповненої гіперехогенним ексудатом. Стрілкою вказано гіперехогенні включення в порожнині матки.

На підставі аналізу виявлених ультразвукових особливостей різних нозологічних форм абсцесу матки корів опрацювали індивідуальну лікувальну тактику, яка включала в себе використання внутрішньоматкових аерозольних препаратів. Так, у динаміці 7 діб після застосування комплексної

схеми лікування, яка зазначена у табл. 2.3 виявлено наступну картину під час УЗ-дослідження, показану на рис. 3.25, 3.26.

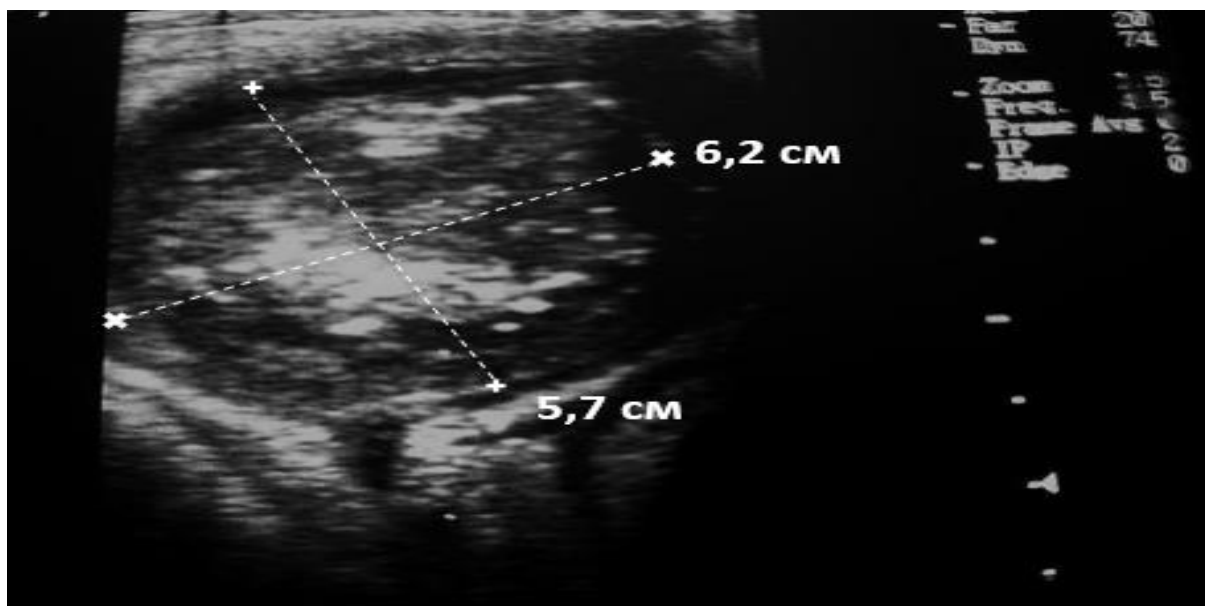


Рис. 3.25. Ультрасонограма матки. Абсцес правого рога матки, 88-ма доба лактації: лініями ++ та ×× позначено вказані розміри порожнини абсцесу 6,2 см та 5,7 см відповідно.

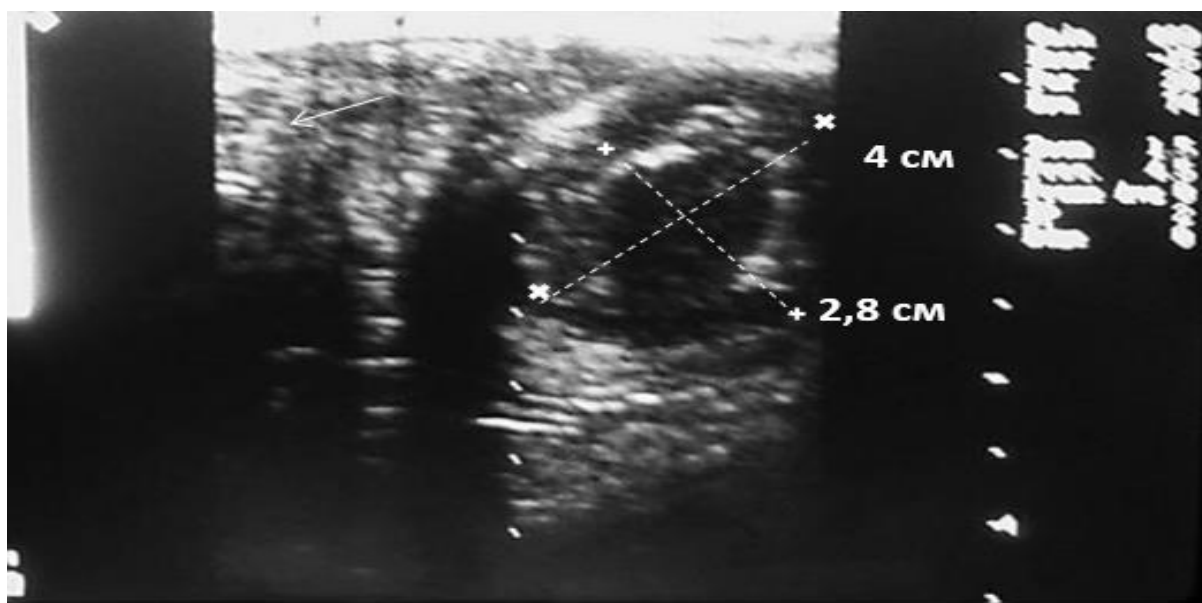


Рис. 3.26. Ультрасонограма матки. Абсцес правого рога матки, 95-та доба лактації (88+7 діб): лініями ++ та ×× позначено вказані розміри порожнини абсцесу 4,0 і 2,8 см відповідно.

У двох тварин спостерігали структурні зміни тканин матки у вигляді утворення значних спайок у шийці матки та глибоких змін ендометрію в результаті хронічного перебігу запального процесу (рис. 3.27, 3.28).

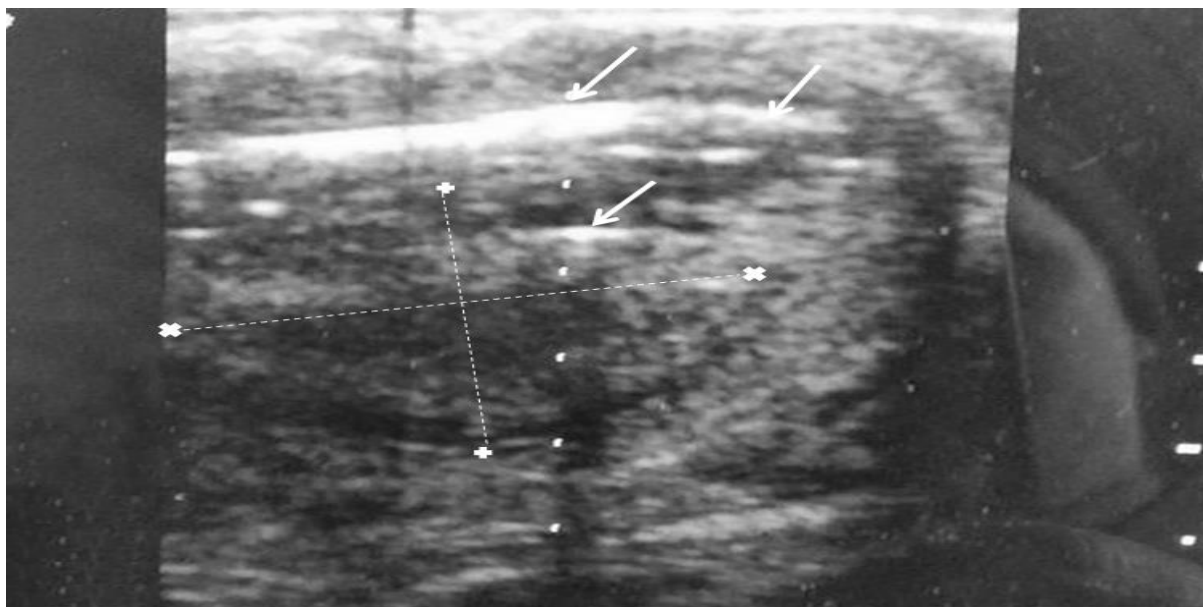


Рис. 3.27. **Ультрасонограма матки. Спайки у ділянці шийки матки корови, 86-та доба лактації:** стрілками вказано гіперехогенні ділянки спайок шийки та тіла матки; лініями ++ і ×× позначено розміри шийки матки у сагітальному розрізі 3 і 4 см відповідно.



Рис. 3.28. **Ультрасонограма матки. Піометра у корови, 74-та доба лактації:** стрілкою вказано стінку матки з нечітко вираженими шарами, лінією ++ позначено ділянку з ексудатом, близько 6 см.

У цих корів також спостерігали персистентне жовте тіло яєчників.

Крім того, у ДП ДГ «Білокриницьке» були випадки ( $n=3$ ), коли корови приходили в охоту з піометрою в правому розі, їх осіменяли і вони були



тільними, плід був у лівому розі матки, що підтверджувалося УЗД. Під час штучного осіменіння спостерігали слиз сірого кольору, консистенції яєчного білка, шийка матки була відкритою і гнійних виділень не виявляли; піометра була відділена в порожнині матки демаркаційною лінією.

Отже, за результатами цього етапу дослідження, нами розширено знання відносно діагностичних критеріїв післяродового ендометриту та його клінічних ознак, а саме – виявлено наявність підгострого перебігу хвороби, за якого можливе утворення жовтого тіла на яєчнику, абсцесів матки та піометри на різних стадіях лактації.

Виникнення абсцесів матки та піометри у корів свідчать про необхідність ранньої діагностики (УЗД) та ефективного лікування післяродового ендометриту антимікробними препаратами у дієвій препаративній формі з урахуванням чутливості збудників післяродових інфекцій до хіміотерапевтичних засобів.

#### **3.4.2. Ідентифікація збудників та визначення чутливості мікрофлори лохій і вмістимого матки корів до антимікробних речовин та препаратів**

Найважливішу роль у розвитку післяродових запальних процесів у корів більшість вчених відводять умовно-патогенним мікроорганізмам [367, 376]. Тому наступним етапом нашого дослідження була ідентифікація збудників та визначення чутливості мікрофлори лохій та вмісту матки корів до антибактеріальних препаратів.

Попередньо нами проведено мікробіологічне дослідження лохій та вмістимого матки від 40-ка отелених корів. З досліджуваного матеріалу виділяли грампозитивну та грамнегативну мікрофлору. Слід відмітити, що серед збудників післяродових інфекцій грампозитивна мікрофлора переважала грамнегативну в 2,8 раза (рис. 3.29).

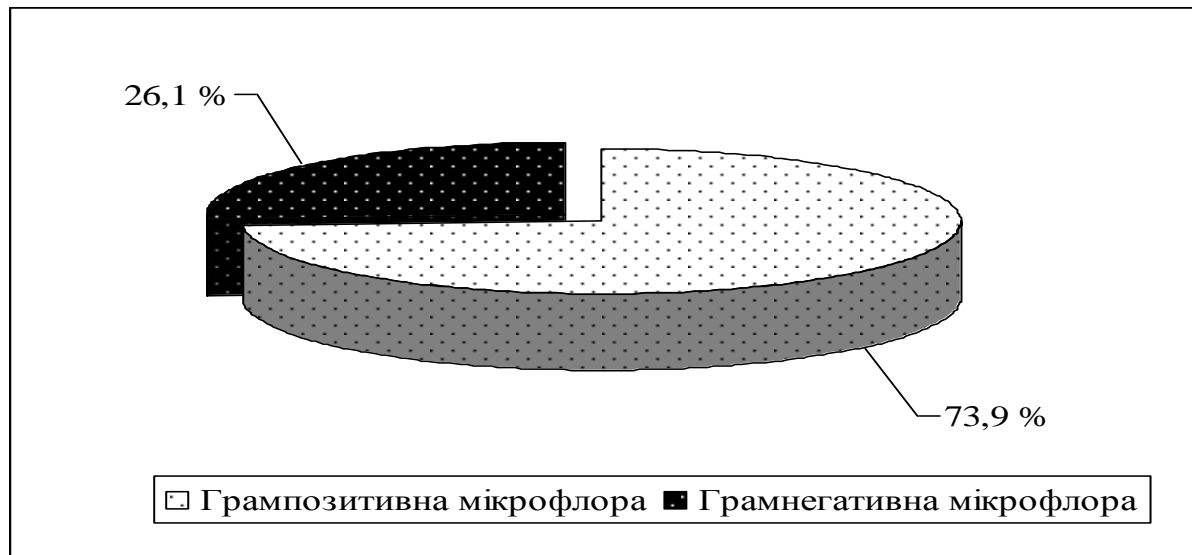


Рис. 3.29. Загальне співвідношення грампозитивної і грамнегативної мікрофлори при післяродових ускладненнях

За результатами досліджень встановлено, що домінуючими грампозитивними мікроорганізмами були бактерії роду *Staphylococcus*, серед яких превалював *S. aureus* – 42,2 %. Частка виділених *S. saprophyticus* була у 2,3 раза меншою. Крім того, 13,1 % проб були контаміновані *S. agalactiae* і 10,8 % – *E. faecalis*. Мікробні асоціації інших видів становили 15,5 %.

Домінуючими представниками грамнегативної мікрофлори були мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*. Варто зауважити, що серед ентеробактерій найчастіше виділяли *E. coli* (68,8 %). Грамнегативна аеробна мікрофлора представлена *P. aeruginosa*, яка ідентифікована у 18,4 % досліджених проб.

На рис. 3.30 наведено видовий склад мікрофлори, виділеної з матки корів після отелу.

Наступним етапом роботи було вивчення чутливості виділених нами культур мікроорганізмів від корів з ознаками запальних процесів статевих органів, до сучасних антибактеріальних препаратів. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів проводили для з'ясування їх спектра дії щодо грампозитивної та грамнегативної мікрофлори.

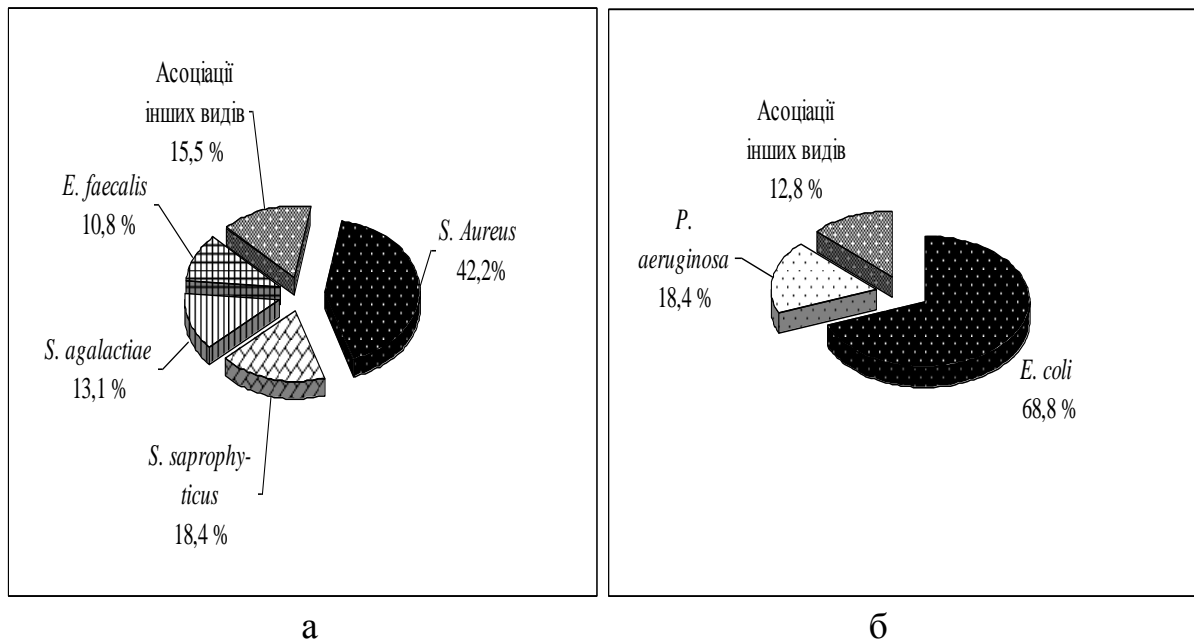


Рис. 3.30. Видовий склад мікрофлори при післяродових ускладненнях, %: а – грампозитивні мікроорганізми; б – грамнегативні мікроорганізми

У таблиці 3.20 наведено чутливість збудників післяродових інфекцій корів до основних антибіотиків, які застосовують у ветеринарній практиці.

Як видно з даних табл. 3.20 видно, низьку протимікробну дію щодо досліджених культур проявляли аміноглікозиди. Так, культури *E. coli* були взагалі нечутливими до гентаміцину та амікацину та у 61,2 % до канаміцину. Чутливість золотистого стафілококу до гентаміцину становила  $84 \pm 6,7$  %, проте він виявився стійким до дії інших аміноглікозидів. Менш стійкими були культури *S. agalactiae*. Його чутливість була у межах 26,6–73,3 %. При цьому дослідженні препарати аміноглікозидів не впливали на ріст *E. faecalis*.

Оцінка чутливості виділених культур до дії  $\beta$ -лактамних антибіотиків показала, що майже всі бактерії проявляли стійкість до пеніциліну, клоксациліну та амоксициліну. Лише  $44,4 \pm 3,9$  % культур *E. coli* були чутливими до дії амоксициліну. Висока стійкість стафілококів до антибіотиків пеніцилінового ряду вказує на здатність мікроорганізмів до високого рівня продукції  $\beta$ -лактамаз, що доволі сильно впливає на правильність вибору антибактеріальних препаратів для досягнення

максимального терапевтичного ефекту в майбутньому.

Таблиця 3.20

**Чутливість основних збудників післяродових інфекцій корів до антибіотиків, % (M±m)**

Антибіотик, вміст діючої речовини у диску	Досліджені культури			
	<i>E. coli</i> (n=18)	<i>S. aureus</i> (n=25)	<i>S. agalactiae</i> (n=15)	<i>E. faecalis</i> (n=11)
Амоксицилін, 30 мкг	44,4±3,9	0	0	0
Пеніцилін, 10 ОД	0	0	0	0
Клоксацилін, 30 мкг	0	0	0	0
Гентаміцин, 30 мкг	0	84,0±6,7	40,0±3,6	0
Канаміцин, 30 мкг	38,8±3,4	0	73,3±5,8	0
Амікацин, 30 мкг	0	0	26,6±2,4	0
Цефотаксим, 30 мкг	83,3±6,9	80,0±6,4	73,3±5,8	63,6±5,7
Цефалексин, 30 мкг	94,4±9,3	84,0±7,5	86,6±6,9	63,6±5,7
Цефтіюфур, 30 мкг	88,8±7,9	64,0±5,7	93,3±8,4	72,7±5,8
Норфлораксацин, 30 мкг	0	0	0	0
Енрофлораксацин, 30 мкг	0	44,0±3,9	60,0±5,6	54,5±4,9
Окситетрациклін, 30 мкг	0	32,0±2,9	46,6±3,9	27,7±2,2

Результати наших досліджень також виявили низький рівень чутливості збудників післяродових інфекцій корів до тетрациклінів та фторхінолонів. Так, окситетрациклін проявляв бактерицидну дію щодо *S. aureus*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* у 27,7–46,6 % випадків та не впливав на *E. coli*.

При дослідженні ступеня стійкості бактерій до препаратів групи фторхінолонів виявили різницю в їх чутливості. Так, норфлораксацин був неефективним на 100 %, тоді як енрофлораксацин виявляв бактерицидний

ефект відносно грампозитивної мікрофлори у 44–60 % випадків.

Достатній антибактеріальний ефект проявляли препарати цефалоспоринового ряду. Найкращу бактерицидну дію вони проявили щодо грамнегативної мікрофлори, а саме *E. coli* – у 83,3–94,4 %, проте були в 1,2–1,4 раза менш ефективними щодо *E. faecalis*. *S. aureus* та *S. agalactiae* – в середньому у 76,0 і 84,3 % відповідно. Отримані результати підтверджують можливість їх застосування у ветеринарній практиці.

Результати з визначення чутливості збудників післяродових інфекцій корів до препаратів наведено у табл. 3.21.

Таблиця 3.21

**Чутливість збудників післяродових інфекцій корів до антибактеріальних препаратів, %  $M \pm m$ ,**

Препарат	Досліджені культури			
	<i>E. coli</i> (n=18)	<i>S. aureus</i> (n=25)	<i>S. agalactiae</i> (n=15)	<i>E. faecalis</i> (n=11)
«Бетадин, 10%»	94,4±7,5	96,0±7,6	86,6±7,7	81,8±7,3
«Хлоргексидин, 0,05%»	88,8±7,8	88,0±7,9	80,0±6,4	81,8±7,3
«Цефтіозол» (експериментальна серія)	100	96,0±7,6	100	100
«Йодозол» (експериментальна серія)	100	0	100	90,9±7,2
«Метразол-біо»	22,2±1,9	16,0±1,3	40,0±3,3	36,3±3,2
«Метразол-гента»	33,3±2,6	16,0±1,3	46,6±3,7	18,2±1,5

Як свідчать дані табл. 3.21, антибактеріальний засіб «Бетадин 10 %» негативно впливав на ріст усіх досліджених культур та дезактивував збудники у 81,8–96,0 % випадків, що в середньому на 7 % ефективніше, ніж дія хлоргексидину 0,05 %.

Серед досліджених препаратів, які використовуються для лікування внутрішньоматкових інфекцій у корів, найкраще діяли експериментальні

серії препаратів «Цефтіозол» і «Йодозол» Чутливість мікрофлори до експериментальної серії препарату «Цефтіозол» становила майже 100 %, а у препарату «Йодозол» – бактерицидну дію було виявлено у  $90,9 \pm 7,2$  % досліджених культур.

Отже, за результатами визначення чутливості мікрофлори лохій та вмістимого матки корів до антимікробних речовин і препаратів, які на сьогодні використовують у ветеринарній медицині для боротьби зі збудниками післяродових інфекцій корів, встановлено, що чутливими відносно всіх досліджених ізолятів виявилися експериментальні серії нових препаратів. Отримані дані свідчать про можливу наявність антибіотикорезистентності вказаних вище мікроорганізмів, що потребує ротації ВЛЗ та включення до комплексної схеми лікування і профілактики післяродових ендометритів корів препаратів «Цефтіозол» та «Йодозол» після доклінічних і клінічних досліджень.

Наукові результати розділу опубліковано у роботах [471, 472, 547].

### **3.4.3. Розробка препаратів для лікування і профілактики післяродової внутрішньоматкової патології корів**

Нині у ветеринарній медицині спостерігається якісна зміна підходів до конструювання препаратів для внутрішньоматкового введення: враховуючи їх багатоконпонентність, часто складним формам взаємодії діючих речовин та ексцепієнтам і їх впливу на організм особливу увагу приділяють вибору лікарської форми засобу. Від лікарської форми вимагається забезпечення раціональної фармакотерапії, оптимальної і цільової дії лікарських речовини та біологічної доступності. За внутрішньоматкового застосування однією з таких форм є піни – газо-рідинні дисперсії з високим вмістом газової фази. Сучасні технології виробництва лікарського препарату у формі пінного засобу дають можливість формувати дрібнодисперсну та високостабільну піну, що забезпечує швидке досягнення ефекту і тривале утримання діючих

речовин на рівні терапевтичної концентрації.

Однак, незважаючи на численні позитивні властивості цієї лікарської форми та широке застосування в гуманній медицині, особливо, у гінекології, на ветеринарному фармацевтичному ринку України пінні аерозолі мало представлені.

При розробці ефективних засобів терапії ендометриту у корів ми врахували особливості клінічного перебігу захворювання. При виборі діючої речовини брали до уваги чутливість виділеної флори до антибактеріальних речовин і препаратів. Врахували й те, що захворювання супроводжується зниженням рН лохій до 6,0–6,5 одиниць, що значно підвищує антимікробні властивості Йоду [366]. Також взято до уваги, що Йод легко з'єднується з воднем води, звільняючи атомарний кисень, який діє як сильний окислювач на мікроорганізми, а у кислому середовищі відновлюється через розпад з виділенням вільного Йоду [508, 509, 510]. Тому при конструюванні препарату зупинилися на Йоді як головній діючій речовині піноутворювального аерозолу, що отримав назву «Йодозол». Інформацію про препарат наведено у табл. 3.22.

Таблиця 3. 22

### Інформація про препарат для внутрішньоматкового введення «Йодозол»

Виробник, реєстраційне посвідчення	ТОВ «ДЕВІЕ», смт Літин, Вінницька обл., Україна; РП АВ-08251-01-19 від 04.03.2019 р.
Лікувальна форма	Розчин для внутрішньоматкового застосування
Опис препарату	Спінена рідина світло-жовтого кольору з характерним запахом йоду
Склад (активнодіючі та допоміжні речовини)	1 мл препарату містить діючі речовини: йод – 5 мг; калію йодид – 10 мг; допоміжні речовини: пропіленгліколь

Закінчення табл. 3.22

Фармакологічна група	Розчин для внутрішньоматкового застосування
Вид тварин	Велика та дрібна рогата худоба (вівці, кози), свиноматки
Застосування	Профілактика та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій (ендометритів, піометри, цервіцитів, вагінітів, затримки посліду, спричинених чутливими до йоду мікроорганізмами), після надання рододопомоги, кесаревого розтину та для післяродової санації матки
Спосіб введення	Внутрішньоматково
Дозування	Застосовують одноразово після попереднього огляду тварини та ректального масажу матки. За необхідності введення препарату повторюють двічі або тричі з інтервалом 2–5 діб. У випадку піометри можна застосовувати одноразово вміст двох балонів
Форма випуску	Аерозольний балон ємністю 53 мл з пластмасовим аплікатором, катетером та рукавицею одноразового використання
Умови зберігання	Сухе, темне, недоступне для дітей місце за температури від 5 до 20 °С
Термін придатності	2 роки

Не зважаючи на значну антибіотикорезистентність, до якої призвело безконтрольне використання антибіотиків у тваринництві, практична ветеринарна медицина не в змозі повністю відмовитися від антибіотикотерапії у лікуванні внутрішньоматкових інфекцій корів, що детальніше викладено у пункті 1.3. Враховуючи маркетингові дослідження,



чутливість збудників післяродових інфекцій корів до антибактеріальних препаратів розроблено препарат для внутрішньоматкового введення «Цефтіозол» (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

**Інформація про препарат для внутрішньоматкового введення  
«Цефтіозол»**

Виробник, реєстраційне посвідчення (інші умови)	ТОВ «ДЕВІЕ», смт Літин, Вінницька обл., Україна; дослідна партія
Лікувальна форма	Розчин для внутрішньоматкового застосування
Опис препарату	Спінена рідина зеленого кольору зі специфічним запахом
Склад (активнодіючі та допоміжні речовини)	1 мл препарату містить діючу речовину: цефтіофуру гідрохлорид – 25 мг; ексцепієнти: молочна кислота – 0,08 мл, діамантовий зелений – 2 мг, диметилсульфоксид – 0,2 мл, наповнювач – до 1 мл
Фармакологічна група	Розчин для внутрішньоматкового застосування
Вид тварин	Велика та дрібна рогата худоба (вівці, кози), свиноматки
Застосування	Профілактика та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз (ендометритів, пірометри, цервіцитів, вагінітів, затримки посліду, спричинених чутливими до цефтіофуру гідрохлориду мікроорганізмами), після надання рододопомоги, кесаревого розтину та для післяродової санації матки
Спосіб введення	Внутрішньоматково

## Закінчення табл. 3.23

Дозування	Застосовують одноразово, після попереднього огляду тварини та ректального масажу матки. За необхідності введення препарату повторюють двічі або тричі з інтервалом 2–5 діб. У випадку піометри можна застосовувати одноразово вміст двох балонів
Форма випуску	Аерозольний балон ємкістю 53 мл з пластмасовим аплікатором, катетером та рукавицею одноразового використання
Умови зберігання	Суше, темне, недоступне для дітей місце за температури від 5 до 20 °С
Термін придатності	2 роки

«Цефтіозол» володіє широким спектром антимікробної дії. Як діючу речовину препарату використано цефтіофур – цефалоспориновий антибіотик III покоління, який резистентний до дії мікробіальних бета-лактамаз. Препарат активний відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій (аеробних та анаеробних), грибів (у тому числі роду *Candida*), хламідій, найпростіших, вірусів [390, 391, 392]. «Цефтіозол» діє як на вегетативні, так і на спорові форми мікроорганізмів, ефективний проти мікробіальної біоплівки. Препарат володіє протизапальними та регенеративними властивостями, а молочна кислота підтримує оптимальні значення кислотності слизової оболонки статевих органів. Утворення піни забезпечує рівномірний контакт активних речовин зі всією внутрішньою поверхнею стінки матки та її рогів.

Результати досліджень висвітлено у науковій праці [526].

### 3.4.4. Фармако-токсикологічні дослідження препарату для внутрішньоматкового введення аерозолу «Йодозол»

#### 3.4.4.1. Гостра токсичність препарату «Йодозол»

Експериментально встановлено, що після внутрішньошлункового введення препарату в дозах: 5000, 10000, 15000, 20000 і 25000 мг/кг маси тіла, лабораторні тварини в жодній із дослідних груп не загинули протягом 14-добового терміну спостереження (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

#### Дослідження гострої токсичності препарату «Йодозол» за умов одноразового внутрішньошлункового введення (n=120)

№ групи	Тварини	Доза, мг/кг	Загинулі тварини / тварини, що вижили
Контроль	Миші	Препарат не вводили	0/15
	Щури		0/5
1	Миші	5000	0/15
	Щури	5000	0/5
2	Миші	10000	0/15
	Щури	10000	0/5
3	Миші	15000	0/15
	Щури	15000	0/5
4	Миші	20000	0/15
	Щури	20000	0/5
5	Миші	25000	0/15
	Щури	25000	0/5

Упродовж досліду з визначення гострої токсичності препарату

«Йодозол» істотних змін у поведінці дослідних тварин не фіксували. Спостереження за емоційно-поведінковими реакціями білих мишей, після введення препарату «Йодозол» в дозах 5000–25000 мг/кг не виявило істотного впливу на нервову систему.

Хоча у тварин, які отримували «Йодозол» у дозі 25000 мг/кг маси тіла, незначно знижувалася рухова активність (кількість перейдених квадратів) та реакція огляду (кількість стоячих поз на 16,6 %,  $p < 0,05$ ), зменшувалася кількість умивань, однак поступово стан організму гризунів відновлювався і на 2–3-тюдобу після введення препарату не відрізнявся від контролю (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

**Фізіологічний стан й активність білих мишей після одноразового введення препарату «Йодозол» ( $M \pm m$ ,  $n=30$ )**

Група тварин / доза препарату, мг/кг	Апетит	Поведінкова реакція	Вертикальна рухова активність пози
Контрольна	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	5,00±0,28
I дослідна / 5000	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	4,53±0,19
II дослідна / 10000	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	4,27±0,32
III дослідна / 15000	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	4,73±0,21
IV дослідна / 20000	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	4,40±0,25
V дослідна / 25000	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	4,27±0,15*

\*  $p < 0,05$  – відносно контролю.

В цілому на 14-ту добу спостережень дослідницька (кількість обнюхувань та заглядань) й емоційна (кількість дефекацій та мічень) реакції не відрізнялися у контрольної та дослідних групах.

Клінічні показники тварин дослідних та контрольної груп за період досліджень істотно не відрізнялися. Відзначали невірогідне збільшення маси тіла тварин дослідних і контрольних груп протягом експерименту. Також відмічено тенденцію до зниження загальної маси у мишей п'ятої групи, які отримали препарат «Йодозол» у максимальній дозі – 25000 мг/кг маси тіла (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

**Динаміка маси тіла білих мишей за визначення гострої токсичності  
препарату «Йодозол» ( $M \pm m$ ,  $n=30$ )**

Група тварин / доза препарату, мг/кг	Маса тіла, г				
	до початку досліджу		у кінці досліджу		
	загальна по групі	середня однієї тварини	загальна по групі	середня однієї тварини	приріст загальної маси, %
Контрольна	273,3	18,22±0,08	292,9	19,53±0,08	7,2
I дослідна / 5000	274,4	18,29±0,09	287,5	19,17±0,03	4,8
II дослідна / 10000	271,9	18,13±0,04	288,1	19,21±0,04	6,0
III дослідна / 15000	273,4	18,23±0,05	287,8	19,19±0,04	5,3
IV дослідна / 20000	271,5	18,10±0,09	287,5	19,17±0,03	5,9
V дослідна / 25000	274,3	18,28±0,05	286,80	19,12±0,03	4,6

Дослідження подразнювальної дії за одноразової аплікації препарату на шкіру кролів у дозі 2 мл/см<sup>2</sup> показали відсутність набряку і потовщення шкірної складки у місці нанесення протягом 24 год спостереження, що свідчить про відсутність у препарату «Йодозол» подразнювальної дії на шкіру. У кон'юнктивальних пробах «Йодозол» не мав подразнювальної дії на слизову оболонку очей, очевидна реакція кон'юнктиви відсутня, що відповідає 0 балам за шкалою оцінки. У період проведених досліджень усі тварини залишалися активними, їх маса не зменшилася. Відхилень від нормальних поведінкових реакцій не спостерігали.

Отже, у результаті досліджень не встановлено місцево подразнювального впливу препарату на шкіру кролів, оскільки одноразові аплікації не спричиняють ушкоджень у вигляді еритем, набряків і потовщень шкіри та слизову оболонку ока за відсутності реакції кон'юнктиви.

#### **3.4.4.2. Підгостра та хронічна токсичність препарату «Йодозол»**

Нами проведено дослідження підгострої та хронічної токсичності ветеринарного лікарського засобу «Йодозол» за внутрішньошлункового введення білим мишам.

Під час досліджень з визначення підгострої токсичності препарату «Йодозол» істотних змін у поведінці дослідних тварин не спостерігали. Дослідження емоційно-поведінкових реакцій білих мишей після введення препарату «Йодозол» протягом 21-ї доби у дозах  $1/250$  (0,1 мл/кг маси тіла);  $1/50$  (0,5 мл/кг маси тіла) і  $1/25$  (1,0 мл/кг маси тіла) від максимально введеної не виявило істотного впливу на нервову систему, хоча у тварин, які отримували препарат «Йодозол» у 10-кратній дозі, знижувалася рухова активність (кількість перейдених квадратів) та реакція огляду (кількість стоячих поз) на 8,4 % ( $p \leq 0,05$ ), зменшувалася кількість умивань. У цілому дослідницька (кількість обнюхувань та заглядань) і емоційна (кількість

дефекацій та мічень) реакції не відрізнялися у дослідних та контрольної групах (табл. 3.27).

Таблиця 3.27

**Фізіологічний стан й активність білих мишей після 21-добового перорального введення препарату «Йодозол» ( $M \pm m$ ,  $n=30$ )**

Група тварин / доза препарату, мл/кг	Апетит	Поведінкова реакція	Вертикальна рухова активність
Контрольна	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	5,26±0,04
I дослідна / 0,1	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	5,51±0,05
II дослідна / 0,5	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	5,18±0,04
III дослідна / 1,0	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	4,85±0,03*

\*  $p < 0,05$ .

Клінічні показники тварин дослідних та контрольної груп за період досліджень залишалися у межах фізіологічної норми. Відзначали незначне збільшення маси тіла дослідних і контрольних тварин протягом експерименту. Також відмічено тенденцію до зменшення загальної маси у мишей третьої групи, які отримували препарат «Йодозол» у дозі 1,0 мл/кг (табл. 3.28).

Аналіз гематологічних показників свідчить про тенденцію до зниження вмісту гемоглобіну в крові тварин третьої групи через 21-ну добу введення препарату у 10-кратній дозі. Окрім того, встановлено тенденцію до збільшення у крові тварин цієї групи кількості моноцитів і зменшення еозинофілів, проте дані були не вірогідними. Решта показників у всіх

дослідних групах не мала статистичних відхилень від контролю. (табл. 3.29). Доцільно зауважити, що через 14 діб після припинення введення препарату гематологічні показники в усіх групах приходили до таких, як у контролі.

Таблиця 3.28

**Динаміка маси тіла білих мишей за визначення підгострої токсичності препарату «Йодозол» ( $M \pm m$ ,  $n=30$ )**

Група тварин / доза препарату, мл/кг	Маса тіла, г				
	до початку досліджу		в кінці досліджу		
	загальна по групі	середня однієї тварини	загальна по групі	середня однієї тварини	приріст загальної маси (%)
Контрольна	283,7	18,91 $\pm$ 0,10	299,0	19,93 $\pm$ 0,25	5,4
I дослідна / 0,1	284,7	18,98 $\pm$ 0,08	289,5	19,30 $\pm$ 0,06	1,7
II дослідна / 0,50	283,9	18,93 $\pm$ 0,05	287,20	19,15 $\pm$ 0,03	1,2
III дослідна / 1,0	283,8	18,92 $\pm$ 0,05	286,3	19,09 $\pm$ 0,06	0,9

Таблиця 3.29

**Морфологічні показники крові білих мишей за визначення підгострої токсичності препарату «Йодозол» ( $M \pm m$ ,  $n=30$ )**

Дослідні групи	Термін досліджень	
	Через 21-у добу введення	Через 14 діб після припинення введення
1	2	3
Загальний гемоглобін, г/л		
Контроль	167,20 $\pm$ 3,65	154,27 $\pm$ 4,11



Продовження табл. 3.29

		1	2	3
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)		167,4±4,52	157,48±3,26
	II дослідна (0,50 мл/кг)		161,33±4,98	159,14±3,22
	III дослідна (1,0 мл/кг)		158,2±6,60	157,91±4,79
Еритроцити, Г/л				
Контроль			8,05±0,16	7,61±0,79
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)		7,97±0,18	7,81±0,71
	II дослідна (0,50 мл/кг)		8,19±0,12	7,73±0,29
	III дослідна (1,0 мл/кг)		8,1±0,19	7,71±0,43
Лейкоцити, Г/л				
Контроль			6,88±0,04	6,65±0,22
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)		7,04±0,06	6,71±0,29
	II дослідна (0,50 мл/кг)		6,89±0,06	6,68±0,06
	III дослідна (1,0 мл/кг)		6,96±0,06	6,70±0,15
Еозинофіли, %				
Контроль			1,2±0,15	1,01±0,13
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)		1,12±0,14	0,96±0,14
	II дослідна (0,50 мл/кг)		0,9±0,15	0,98±0,24
	III дослідна (1,0 мл/кг)		0,73±0,12	1,00±0,05
Нейтрофіли паличкоядерні, %				
Контроль			0,40±0,14	0,30±0,03
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)		0,35±0,12	0,32±0,12
	II дослідна (0,50 мл/кг)		0,42±0,14	0,34±0,14
	III дослідна (1,0 мл/кг)		0,60±0,14	0,30±0,03
Нейтрофіли сегментоядерні, %				
Контроль			30,2±0,49	31,45±0,47

Закінчення табл. 3.29

		1	2	3
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)		31,2±0,37	32,15±0,39
	II дослідна (0,50 мл/кг)		29,5±0,25	30,87±0,23
	III дослідна (1,0 мл/кг)		31,3±0,31	31,62±0,42
Лімфоцити, %				
Контроль			67,9±0,53	66,94±0,62
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)		67,0±0,35	66,21±0,57
	II дослідна (0,50 мл/кг)		68,7±0,27	67,48±0,72
	III дослідна (1,0 мл/кг)		66,8±0,48	66,72±0,84
Моноцити, %				
Контроль			0,3±0,13	0,3±0,09
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)		0,33±0,13	0,36±0,12
	II дослідна (0,50 мл/кг)		0,48±0,14	0,33±0,13
	III дослідна (1,0 мл/кг)		0,57±0,19	0,36±0,12

Також за 10-кратної дози відзначали у порівнянні з контролем підвищення вмісту сечовини на 12,7 % ( $p \leq 0,05$ ), активності специфічних для печінки ензимів АЛАТ і АсАТ – на 34,3 і 16,6 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, проте середні значення цих показників не перевищували верхніх меж норми для цього виду. Вміст глюкози у крові тварин III групи підвищувався на 25,7 % ( $p \leq 0,01$ ) відносно контролю, тоді як концентрація загальних протеїнів і активності ЛФ у сироватці крові дослідних тварин вірогідно не змінювалася (табл. 3.30).

У сироватці крові тварин I і II груп вірогідних змін досліджуваних біохімічних показників не встановлювали на обох термінах досліджень.

Не зважаючи на вказане вище, через 14 діб після припинення введення препарату всі інтегральні показники обміну речовин тварин III дослідної

групи приходили до контрольних, що свідчить про зворотність процесів за дії найвищої дози препарату.

Таблиця 3.30

**Біохімічні показники крові білих мишей за визначення підгострої токсичності препарату «Йодозол» ( $M \pm m$ ,  $n=30$ )**

Дослідні групи		Термін досліджень	
		Через 21-ну добу введення	Через 14 діб після припинення введення
1		2	3
Загальні протеїни, г/л			
Контроль		54,10±2,08	58,40±0,72
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	55,77±1,12	60,17±0,97
	II дослідна (0,50 мл/кг)	50,89±2,14	59,56±0,36
	III дослідна (1,0 мл/кг)	55,49±1,15	61,14±1,02
Лужна фосфатаза, нмоль/с•л			
Контроль		4297,83±172,17	3924,83±182,17
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	4108,83±169,83	3961,33±192,00
	II дослідна (0,50 мл/кг)	4454,50±170,17	3841,83±199,00
	III дослідна (1,0 мл/кг)	4570,00±165,33	3904,33±206,33
АлАТ, ммоль/год•л			
Контроль		3,96±0,13	3,63±0,12
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	4,12±0,14	3,80±0,19
	II дослідна (0,50 мл/кг)	4,45±0,17	3,84±0,17
	III дослідна (1,0 мл/кг)	5,32±0,16 <sup>**</sup>	3,67±0,20
АсАТ, ммоль/год•л			
Контроль		5,68±0,13	5,63±0,25

Закінчення табл. 3.30

1		2	3
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	6,02±0,27	5,53±0,27
	II дослідна (0,50 мл/кг)	6,15±0,31	5,66±0,22
	III дослідна (1,0 мл/кг)	6,63±0,19**	5,87±0,28
Глюкоза, ммоль/л			
Контроль		2,97±0,03	3,45±0,15
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	2,93±0,05	3,58±0,16
	II дослідна (0,50 мл/кг)	2,96±0,05	3,49±0,09
	III дослідна (1,0 мл/кг)	4,99±0,03**	3,57±0,11
Сечовина, ммоль/л			
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	4,17±0,04	4,21±0,09
	II дослідна (0,50 мл/кг)	4,25±0,07	4,09±0,11
	III дослідна (1,0 мл/кг)	4,61±0,07**	4,10±0,05

\*\*  $p < 0,01$  – порівняно з контролем.

За умов визначення хронічної токсичності препарату «Йодозол» на білих щурах (30-добове щоденне пероральне введення) відхилень у поведінці дослідних тварин упродовж експерименту не спостерігали. Загиблих лабораторних тварин у всіх групах не зареєстровано.

Результати гексанолової проби і тесту з плаванням, що були проведені по закінченню введення препарату, показали статистично вірогідне збільшення на 9,4 і 14,7 % ( $p \leq 0,05$ ) часу сну з одночасним зменшенням середнього часу плавання на 12,1 ( $p \leq 0,05$ ) і 27,0 % ( $p \leq 0,001$ ) у тварин II і III дослідної груп (табл. 3.31).

Після діагностичної евтаназії щурів було проведено патологоанатомічний розтин з макроскопічним оглядом внутрішніх органів, у результаті чого відхилень від норми не було виявлено в жодній з дослідних груп.

Таблиця 3.31

**Результати проведення функціональних проб на 31-у добу за вивчення хронічної токсичності препарату «Йодозолу» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Група тварин / доза препарату, мл/кг	Гексеналова проба	Проба з плаванням
	Середній час сну, хв	
Контрольна (препарат не вводили)	27,11±0,34	12,95±0,13
I дослідна / 0,10	27,95±0,18	12,77±0,17
II дослідна / 0,50	29,67±0,22*	11,55±0,17*
III дослідна / 1,0	31,09±0,26*	10,21±0,22**

\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,001$  – порівняно з контрольною групою.

Дослідженням гематологічних показників крові щурів після 30-добового орального введення 10-кратної дози «Йодозолу» встановлено зниження рівня гемоглобіну на 7,5 % ( $p \leq 0,05$ ) та еритроцитів на 24,0 % ( $p \leq 0,001$ ) поряд зі зростанням кількості лейкоцитів на 67,9 % ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 3.32), проте такі коливання відбувалися в межах референтних рівнів. За менших дозувань середні гематологічні показники дослідних та контрольних груп тварин не мали виражених відмінностей.

Таблиця 3.32

**Гематологічні показники крові білих щурів на 31-шу добу досліду за вивчення хронічної токсичності препарату «Йодозолу» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Дослідні групи		Значення	Референтні рівні
1		2	3
Загальний гемоглобін, г/л			120,0–170,0
Контроль		163,33±0,89	
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	159,27±0,51	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	159,25±0,43	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	151,87±0,51*	

Закінчення табл. 3.32

1		2	3
Еритроцити, Т/л			6,0–7,8
Контроль		7,45±0,12	
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	6,23±0,09	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	6,02±0,03	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	6,01±0,03**	
Гематокрит, %			35,0–47,0
Контроль		36,55±0,18	
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	36,59±0,08	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	36,27±0,15	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	35,30±0,06	
Лейкоцити, Г/л			5,9–13,2
Контроль		5,9±0,05	
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	6,35±0,11	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	7,58±0,11	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	9,91±0,07***	

\*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – порівняно з контролем.

За умов 30-добового введення препарату «Йодозол» білим щурам встановлено такі зміни біохімічного профілю сироватки крові відносно контролю: за введення найменшої (умовно-терапевтичної) дози не спостерігали вірогідних змін концентрації загальних протеїнів, сечовини і креатиніну, активності лужної фосфатази й АсАТ, тоді як активність АлАт і концентрація глюкози на 31-шу добу дослідів вірогідно знижувались на 6,7 і 9,0 %.

За введення 5-кратної дози протягом 30-ти діб у сироватці крові знижувалася концентрація загальних протеїнів, глюкози і сечовини ( $p \leq 0,001$ ) на 4,0; 21,2 і 7,9 % відповідно поряд з підвищенням активності ЛФ, АсАТ і концентрації креатиніну відповідно на 12,1; 4,6 і 9,6 %.

Надходження препарату в організм щурів у 10-тикратній дозі призводило до вірогідного зниження концентрації загальних протеїнів на 6,0 % і активності АлАТ – на 7,6 % поряд з підвищенням активності ЛФ на 18,9 % і АсАТ – на 9,5 %, концентрації глюкози, сечовини і креатиніну на 15,2; 4,1 і 19,8 % відповідно.

Слід зазначити, що коливання біохімічних показників сироватки крові щурів не виходили за межі референтних рівнів, що свідчить про активізацію адаптаційних функцій організму у відповідь на дію препарату та відсутність токсичної дії (табл. 3.33).

Таблиця 3.33

**Біохімічні показники крові білих щурів на 31-шу добу досліду при вивченні хронічної токсичності препарату «Йодозол» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Дослідні групи		Значення	Референтні рівні
1		2	3
Загальні протеїни, г/л			50,0–70,0
Контроль		53,99±0,08	
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	53,32±0,10	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	51,91±0,13	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	50,76±0,16 <sup>***</sup>	
Лужна фосфатаза, нмоль/с•л			3667,0–5500,0
Контроль		3685,50±181,67	
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	3945,50±146,67	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	4141,17±111,11 <sup>*</sup>	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	4381,17±153,33 <sup>***</sup>	
АлАТ, ммоль/год•л			3,0–4,2
Контроль		4,17±0,051	

## Закінчення таблиці 3.33

1		2	3
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	3,89±0,018 <sup>*</sup>	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	3,93±0,013 <sup>*</sup>	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	3,85±0,020 <sup>*</sup>	
АсАТ, ммоль/год•л			6,0–8,4
Контроль		6,55±0,14	
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	6,71±0,11	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	6,85±0,09 <sup>**</sup>	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	7,17±0,26 <sup>**</sup>	
Глюкоза, ммоль/л			2,5–4,0
Контроль		3,1±0,03	
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	2,82±0,02 <sup>***</sup>	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	2,95±0,04 <sup>**</sup>	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	3,57±0,08 <sup>***</sup>	
Сечовина, ммоль/л			4,0–6,0
Контроль		4,85±0,05	
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	4,51±0,06	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	4,26±0,06 <sup>*</sup>	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	5,05±0,05 <sup>**</sup>	
Креатинін, ммоль/л			80,0–120,0
Контроль		99,41±0,64	
Дослід	I дослідна (0,10 мл/кг)	103,79±0,68	
	II дослідна (0,50 мл/кг)	109,92±0,16 <sup>*</sup>	
	III дослідна (1,0 мл/кг)	110,12±0,19 <sup>***</sup>	

\* p≤0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 порівняно з контролем.

Результати досліджень висвітлено у наукових працях [528, 531, 550].



### 3.4.4.3. Стабільність препарату «Йодозол»

Нами було проведено визначення стабільності ВЛЗ «Йодозол». Термін придатності встановлювали відповідно до результатів досліджень стабільності в умовах тривалого зберігання препарату при діапазоні температур від плюс  $5\pm 2$  до плюс  $25\pm 2$  °С у захищеному від світла місці через 6, 12, 24 і 30 міс.

Результати стабільності показників в умовах тривалого дослідження за різних температурних режимів зберігання наведено у табл. 3.34–3.36.

Згідно з отриманими результатами, показники якості дослідних серій препаратів у діапазоні температури від плюс 5 до плюс 20 °С відповідали встановленим нормам упродовж 24 міс. У разі підвищення температури зберігання вище плюс 25 °С відбувалося кількісне зниження антимікробних компонентів. Окрім того, за тривалого зберігання препаратів випуск вмісту з балону ставав переривистим і піна набувала темно-коричневого відтінку.

З даних, наведених у табл. 3.34–3.36 видно, що стерильність не змінюється при зберіганні. Значення рН водних розчинів препарату в процесі всього терміну зберігання істотно не змінювались. Стабільність аерозолу при тривалому зберіганні визначали також за показником мікробіологічної чистоти.

Отже, визначено оптимальні терміни зберігання лікарського препарату у металевих контейнерах (балонах) за температури від плюс 5 до плюс 20 °С, що відповідає нашим кліматичним умовам. Як свідчать отримані експериментальні дані, граничний термін зберігання препарату «Йодозол» становить 24 міс. За таких умов коливання показників якості, а саме об'єму піни, її стабільності, вмісту Йоду, калію йодиду та стерильність дослідних зразків препарату, перебували у межах допустимих відхилень. Результати експерименту враховано при розробці нормативної документації на препарат.

Результати досліджень висвітлено у науковій праці [529].

Таблиця 3.34

Показники якості препарату «Йодозол» в умовах зберігання за температури плюс  $5 \pm 2$  °C (M $\pm$ m, n=3)

Показник	Термін зберігання, міс.					Норма
	Вихідна	6	12	24	30	
Зовнішній вигляд, колір	При випуску із балона утворюється піна світло-жовтого кольору				Випуск із балона переривчастий, піна жовтого кольору	При випуску із балона утворюється піна світло-жовтого кольору
Герметичність упаковки	Герметична					Герметична
Вихід вмісту з упаковки, %	94,0 $\pm$ 0,71	92,3 $\pm$ 0,41	93,0 $\pm$ 0,71	91,7 $\pm$ 0,41*	90,3 $\pm$ 0,41**	Не менше 90 %
Об'єм піни, см <sup>3</sup>	>300					300 см <sup>3</sup> $\pm$ 10 %
Стабільність піни, хв	>30					Не менше 30 хв
Середня маса дози, г	54,9 $\pm$ 0,04	54,5 $\pm$ 0,23	54,2 $\pm$ 0,15	54,2 $\pm$ 0,04*	54,0 $\pm$ 0,07***	50 г $\pm$ 10 %
Ідентичність Йоду	Позитивна					Позитивна
Вміст Йоду, мг/мл	5,3 $\pm$ 0,15	5,1 $\pm$ 0,11	5,0 $\pm$ 0,04	4,9 $\pm$ 0,07	4,6 $\pm$ 0,07**	5 мг/мл $\pm$ 10 %
Ідентичність калію йодиду	Позитивна					Позитивна
Вміст калію йодиду, мг/мл	10,8 $\pm$ 0,19	10,6 $\pm$ 0,25	10,3 $\pm$ 0,19	9,8 $\pm$ 0,15**	9,1 $\pm$ 0,15**	10 мг/мл $\pm$ 10 %
Стерильність	Відповідає					Повинен бути стерильним
	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> – відсутні					

\* p&lt;0,05; \*\* p&lt;0,01; \*\*\* p&lt;0,001.

Таблиця 3.35

## Показники якості препарату «Йодозол» в умовах зберігання за температури плюс 20±2 °С (M±m, n=3)

Показники	Термін зберігання, міс.					Норма
	Вихідна	6	12	24	30	
Зовнішній вигляд, колір	При випуску із балона утворюється піна світло-жовтого кольору				Випуск із балона переривчастий, піна жовтого кольору	При випуску із балона утворюється піна світло-жовтого кольору
Герметичність упаковки	Герметична					Герметична
Вихід вмісту з упаковки, %	93,3±0,41	92,0±0,71	91,3±0,41*	91,3±0,41*	90,3±0,41**	Не менше 90 %
Об'єм піни	>300					300 см <sup>3</sup> ± 10 %
Стабільність піни, хв	>30					Не менше 30 хв
Середня маса дози, г	54,9±0,41	54,6±0,35	54,6±0,07**	54,3±0,16*	53,8±0,07***	50 г ± 10 %
Ідентичність Йоду	Позитивна					Позитивна
Вміст Йоду, мг/мл	5,2±0,14	5,1±0,15	5,0±0,11	4,8±0,07	4,7±0,11*	5 мг/мл ± 10,0 %
Ідентичність калію йодиду	Позитивна					Позитивна
Вміст калію йодиду, мг/мл	10,7±0,2	10,6±0,29	10,4±0,27	10,0±0,08*	9,8±0,14*	10 мг/мл ± 10 %
Стерильність	Відповідає					Повинен бути стерильним
	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> – відсутні					

\* p&lt;0,05; \*\* p&lt;0,01; \*\*\* p&lt;0,001.

Таблиця 3.36

## Показники якості препарату «Йодозол» в умовах зберігання за температури плюс 25±2 °С (M±m, n=3)

Показник	Термін зберігання, міс.					Норма
	Вихідна	6	12	24	30	
Зовнішній вигляд, колір	При випуску із балона утворюється піна світло-жовтого кольору				Випуск із балона переривчастий, піна світло-жовтого кольору	При випуску із балона утворюється піна світло-жовтого кольору
Герметичність упаковки	Герметична					Герметична
Вихід вмісту з упаковки, %	92,7±0,41	91,7±0,41	91,0±0,00	90,3±0,41*	90,0±0,00**	Не менше 90%
Об'єм піни	>300					300 см <sup>3</sup> ± 10 %
Стабільність піни, хв	>30					Не менше 30 хв
Середня маса дози, г	54,8±0,07	54,7±0,04*	54,6±0,04*	54,1±0,12**	54,0±0,15**	50,0 г ± 10 %
Ідентичність йоду	Позитивна					Позитивна
Вміст йоду, мг/мл	5,2±0,12	5,1±0,11	5,0±0,04	4,9±0,07	4,7±0,04*	5 мг/мл ± 10 %
Ідентичність калію йодиду	Позитивна					Позитивна
Вміст калію йодиду, мг/мл	10,7±0,16	10,6±0,16	10,4±0,23	10,1±0,22	9,8±0,12**	10 мг/мл ± 10 %
Стерильність	Відповідає					Повинен бути стерильним
	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S.aureus</i> – відсутні					

\* p&lt;0,05; \*\* p&lt;0,01; \*\*\* p&lt;0,001.

### **3.4.5. Клінічне оцінювання препаратів для внутрішньоматкового введення – аерозолів «Йодозол» і «Цефтіозол»**

#### **3.4.5.1. Клінічні дослідження препаратів «Йодозол» і «Цефтіозол» на телицях у підвищених дозах (толерантність препаратів)**

Обов'язковою умовою реєстрації нових лікарських препаратів є їх клінічні дослідження, у тому числі щодо ефективності та толерантності [476]. Відповідно до законодавства розвинених країн світу, правил Належної виробничої практики одним із обов'язків розробника є випробування, які потрібно здійснювати як на етапі розроблення активної речовини, так і лікарського препарату. Дослідження толерантності нових лікарських засобів для ветеринарної медицини, передусім антимікробних препаратів, сприяє вивченню механізму їх дії та розумінню впливу на морфофункціональний стан організму цільових тварин, що дає можливість спрогнозувати та запобігти появі побічних ефектів [403]. Також потрібно врахувати, що вивчення толерантності лікарських засобів є одним з чільних питань системи гарантування якості та безпеки терапевтичних маніпуляцій.

Толерантність піноутворювальних аерозолів «Йодозол» і «Цефтіозол» досліджена нами на телицях у дозах, які у 10 разів перевищували рекомендовану, а саме – по групах тварин з розрахунку 50, 100, 250 і 500 мг діючої речовини на 1 кг маси тіла на добу відповідно.

Результатами щоденного клінічного огляду не встановлено істотних, видимих змін у поведінці та апетиті у тварин дослідних груп порівняно з тваринами контрольної групи. Температура тіла, частота дихальних рухів та серцевих скорочень у тварин усіх груп перебувала у межах фізіологічної норми. Відхилень у загальному стані телиць дослідних груп, окрім прояву у деяких тварин короткочасної диспепсії, яка тривала не більше 1–2 діб після припинення введення препарату, не спостерігали. Реєстрували незначне зниження активності рубця (зменшення частоти та сили скорочень) у телиць

IV і V дослідних груп на 7-му добу введення препарату. У тварин III і IV груп на 7-му добу експерименту знизилася середня добова кількість споживання корму, порівняно з контрольною групою.

За результатами УЗ-досліджень встановлено збільшення об'єму матки, опущення рогів і тіла матки, що були помічені у однієї телиці I дослідної групи, двох тварин II групи, по одній тварині III і IV дослідних груп, яким вводили препарат «Йодозол» та у однієї тварини II групи, у чотирьох тварин III і IV груп, яким вводили «Цефтіозол», що є нормальною індивідуальною фізіологічною місцевою реакцією організму на введення підвищеної кількості сторонньої речовини, яка не впливає на загальний фізіологічний стан тварин. Об'єм і фізіологічне положення матки самостійно приходили до норми після припинення введення препарату.

Результати дослідження гематологічних показників телиць за умов внутрішньоматкового застосування різних доз препарату «Йодозол» і «Цефтіозол» наведено у табл. 3.37.

Згідно з результатами введення підвищених доз препарату викликало незначні, проте вірогідні, зміни вмісту загального гемоглобіну і кількості еритроцитів порівняно з контролем (у межах фізіологічної норми), тоді як кількість лейкоцитів збільшувалася зі зростанням дози препаратів, особливо в крові тварин III і IV груп (виявлено перевищення фізіологічної норми), що свідчило про наявність запалення в організмі тварин внаслідок дії високих доз обох препаратів, особливо препарату «Йодозол».

Таблиця 3.37

## Гематологічні показники телиць за умов застосування ВЛЗ «Йодозол» та «Цефтіозол» у підвищених дозах (M±m)

Групи тварин / доза ВЛЗ, мг/кг		Доба	Загальний гемоглобін, г/л		Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л		Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	
			«Йодозол» (n=3)	«Цефтіозол» (n=4)	«Йодозол» (n=3)	«Цефтіозол» (n=4)	«Йодозол» (n=3)	«Цефтіозол» (n=4)
Контрольна / 0		1	109,7±3,56	115,1±3,11	6,7±0,32	6,20±0,32	8,1±0,07	8,8±1,8
		3	116,7±3,49	116,9±1,09	6,3±0,07	6,21±0,33	9,0±0,11	9,2±1,3
		7	119,7±2,86	116,8±1,14	7,2±0,18	6,01±0,22	8,3±0,11	9,1±0,3
Дослідні	I / 50	1	108,7±2,94	118,4±1,10	6,6±0,47	6,51±0,20	9,6±1,11	8,8±1,11
		3	111,0±6,16	119,2±0,40	6,8±0,32	6,53±0,30	10,0±1,13	8,8±1,13
		7	124,7±3,89	116,8±0,20	7,1±0,11	6,53±0,20	9,9±0,14	9,2±0,01
	II / 100	1	104,3±1,78	115,5±2,06	6,6±0,17	6,39±0,16	9,6±0,23	8,5±1,15
		3	112,7±2,68	118,6±3,01	6,5±0,33	6,38±0,46	9,3±0,23	9,5±1,05
		7	112,0±1,87	119,9±1,03	7,6±0,31	6,28±0,45	10,0±0,57	9,5±0,15
	III / 250	1	104,3±4,60	111,5±3,05	6,4±0,35	6,16±0,60	9,9±0,04	9,1±0,12
		3	102,0±4,42 <sup>***</sup>	107,5±2,95 <sup>*</sup>	6,4±0,39	6,05±0,15	10,2±0,15 <sup>**</sup>	9,2±0,12
		7	104,3±2,16 <sup>**</sup>	114,5±0,15	6,8±0,07	6,00±0,15	11,4±0,29 <sup>**</sup>	9,9±0,93
	IV / 500	1	105,0±1,87	105,9±2,10 <sup>*</sup>	6,4±0,07	6,01±0,20	10,4±0,53 <sup>**</sup>	10,3±0,5
		3	98,3±2,68 <sup>**</sup>	108,1±1,89 <sup>*</sup>	6,0±0,11	6,03±0,10	10,6±0,26 <sup>**</sup>	10,6±1,8
		7	103,0±2,83 <sup>*</sup>	112,5±1,13	5,9±0,07 <sup>**</sup>	6,10±0,12	11,5±0,27 <sup>**</sup>	10,8±0,9
Фізіологічна норма			95,0–125,0		5,0–7,5		6,0–10,0	

\* p&lt;0,05; \*\* p&lt;0,01; \*\*\* p&lt;0,001 – відносно контролю.

Так, встановлено, що введення препарату «Йодозол» тваринам III дослідної групи (5-кратної) призвело до вірогідного зниження вмісту загального гемоглобіну на 3-тю і 7-му добу відповідно на 12,6 і 12,9 % та підвищення кількості лейкоцитів ( $p \leq 0,01$ ) – на 13,3 і 37,3 % відносно контролю, тоді як кількість еритроцитів залишалася у межах контрольних показників. Аналогічну картину, але більш вираженішу, спостерігали за 10-кратного перевищення дози препарату: зниження вмісту гемоглобіну на 3-тю і 7-му добу становило 15,8 і 14,0 %, а підвищення кількості лейкоцитів – на 17,8 і 38,6 % ( $p < 0,01$ ), окрім того, у крові телиць цих груп відзначали підвищення кількості лейкоцитів на першу добу ( $p < 0,01$ ) на 28,4 % і зниження кількості еритроцитів на 7-му добу дослідження ( $p < 0,001$ ) на 18,1 % відносно контролю. У крові телиць I і II дослідних груп вірогідних змін гематологічних показників не встановлено.

За внутрішньоматкового введення препарату «Цефтіозол» у дозі 500 мг/кг маси тіла (IV дослідна група) в крові телиць встановлено зниження вмісту загального гемоглобіну ( $p < 0,05$ ) на першу і 3-тю добу експерименту відповідно на 8,0 і 7,5 %. У крові телиць III дослідної групи (250 мг/кг) вміст загального гемоглобіну також знижувався лише на 3-тю добу (вірогідне зниження становило 8,0 %). Решта досліджуваних показників на всіх термінах досліджень вірогідно не відрізнялися від контролю. У крові телиць I і II дослідних груп вірогідних змін гематологічних показників не встановлено.

Результати біохімічних досліджень крові тварин за умов внутрішньоматкового застосування різних доз препаратів «Йодозол» і «Цефтіозол» наведено у табл. 3.38, 3.39.

Установлено, що відхилення окремих біохімічних показників крові телиць різних дослідних груп від показників контрольної групи були статистично вірогідними.



Таблиця 3.38

**Біохімічні показники сироватки крові телиць за умов застосування ВЛЗ  
«Йодозол» у підвищених дозах (M±m, n=3)**

Групи тварин / доза ВЛЗ, мг/кг	Терміни дослідження, доба			Фізіологічна норма
	Перша	3-тя	7-ма доба	
1	2	3	4	5
Загальні протеїни, г/л				
Контрольна / 0	77,13±1,83	79,16±2,50	82,12±1,45	72–86
I / 50	81,42±1,77	87,84±2,26	81,66±0,37	
II / 100	79,14±1,25	77,82±1,31	81,57±0,26	
III / 250	73,03±1,46	76,29±0,72	79,22±1,98	
IV / 500	81,34±2,44	81,87±0,62	81,0±0,37	
АсАТ, ммоль/год•л				
Контрольна / 0	2,21±0,19	2,47±0,26	1,92±0,07	0,6–3,0
I / 50	2,42±0,19	2,66±0,35	2,38±0,14	
II / 100	2,11±0,15	2,18±0,15	1,82±0,07	
III / 250	1,73±0,15	2,03±0,11	2,03±0,16	
IV / 500	2,82±0,04*	3,02±0,35*	2,97±0,08**	
АлАТ, ммоль/год•л				
Контрольна / 0	0,83±0,07	1,36±0,14	1,44±0,07	0,6-1,8
I / 50	1,07±0,04	1,04±0,12	1,63±0,22	
II / 100	1,32±0,25	1,32±0,33	1,25±0,12	
III / 250	1,61±0,07***	1,25±0,07	1,53±0,27	
IV / 500	1,63±0,22*	1,42±0,07	1,48±0,04	
ЛФ, нмоль/с•л				
Контрольна / 0	2328,33±106,83	1733,33±118,00	1838,33±129,67	1667,0– 3333,0
I / 50	2633,33±211,83	2271,67±120,50	2078,33±211,83	
II / 100	2838,33±211,83	2538,33±111,83	2145,00±178,50	
III / 250	2905,00±124,50***	1916,67±142,50	2645,00±211,83*	
IV / 500	3145,00±124,50***	2100,17±127,17	3121,67±155,67**	

Закінчення табл. 3.38

1	2	3	4	5
Креатинін, мкмоль /л				55,8–182,4
Контрольна / 0	95,00±3,08	98,00±3,71	97,30±4,55	
I / 50	91,70±1,08	95,00±5,10	95,00±3,08	
II / 100	103,70±2,94	107,00±2,83	107,70±5,49	
III / 250	128,70±1,08 <sup>***</sup>	130,30±1,47 <sup>***</sup>	110,30±3,01	
IV / 500	109,00±0,71 <sup>*</sup>	120,30±2,27 <sup>**</sup>	131,70±2,27 <sup>**</sup>	
Сечовина, ммоль/л				3,5–6,0
Контрольна / 0	3,90±1,20	4,30±0,44	4,00±1,30	
I / 50	4,10±0,11	4,90±0,11	4,00±0,08	
II / 100	4,60±0,35	3,90±0,07	3,87±0,11	
III / 250	4,00±0,07	4,80±0,07	5,60±0,89	
IV / 500	5,60±0,32 <sup>**</sup>	5,00±0,60	5,30±1,15	

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 – відносно контролю.

Зокрема, це стосується активності індикаторних ензимів печінки: у сироватці крові телиць, яким вводили «Йодозол» у дозі 500 мг/кг: активність АсАт була вірогідно підвищена протягом усього терміну досліджень на першу, 3-тю і 7-му добу (перевищення становило 27,3; 25,0 і 52,6 % відповідно), а активність АлАт підвищувалася лише на першу добу дослідження вдвічі відносно контролю. Також перевищення контрольних показників у сироватці крові тварин цієї групи було зафіксовано за активністю лужної фосфатази на першу і 7-му добу дослідження відповідно на 35,1 і 70,0 % (p<0,01), концентрацією креатиніну (на першу, 3-тю і 7-му добу дослідження відповідно на 14,7; 22,8 і 35,4 %) та концентрацією сечовини на першу добу дослідження – на 43,6 %. У сироватці крові телиць IV дослідної групи, яким вводили «Йодозол» у дозі 250 мг/кг, спостерігали менш виражені зміни біохімічного профілю: активність АлАт підвищувалася лише на першу добу дослідження вдвічі відносно контролю (p<0,001), лужної фосфатази на першу і 7-му добу

досліді відповідно на 24,8 і 43,9 % ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ), а концентрація креатиніну (на першу і 3-тю добу досліді на 35,5 і 33,0 % відповідно). Решта досліджуваних показників на всіх термінах досліджень вірогідно не відрізнялися від контролю. У крові телиць I і II дослідних груп вірогідних змін біохімічних показників не встановлено. Також слід зазначити, що досліджувані показники залишалися у межах фізіологічної норми.

Таблиця 3.39

**Біохімічні показники сироватки крові телиць за умов застосування ВЛЗ «Цефтіозол» у підвищених дозах ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Групи тварин / доза ВЛЗ, мг/кг	Терміни дослідження, доба			Фізіологічна норма
	Перша	3-тя	7-ма доба	
1	2	3	4	5
Загальні протеїни, г/л				72–86
Контрольна / 0	75,71±2,12	73,34±1,15	74,22±2,94	
I / 50	74,51±1,17	74,34±2,59	74,62±1,89	
II / 100	75,50±2,90	74,99±2,71	73,69±2,36	
III / 250	71,75±1,89	72,94±1,28	73,06±2,47	
IV / 500	74,73±1,27	70,35±2,73	73,75±1,87	
АсАТ, ммоль/год•л				0,6–3,0
Контрольна / 0	1,98±0,11	1,68±0,01	2,13±0,21	
I / 50	2,00±0,21	1,55±0,01	1,70±0,21	
II / 100	1,70±0,31	2,05±0,11	1,80±0,21	
III / 250	1,68±0,21	1,95±0,01*	2,03±0,31	
IV / 500	2,38±0,21	2,55±0,21**	2,83±0,21**	
АлАТ, ммоль/год•л				0,6–1,8
Контрольна / 0	1,15±0,15	1,0±0,17	0,85±0,16	
I / 50	0,85±0,16	1,2±0,19	0,95±0,09	
II / 100	0,95±0,26	0,83±0,09	1,08±0,11	
III / 250	1,15±0,16	1,25±0,19	1,58±0,23*	
IV / 500	1,45±0,15	1,4±0,19	1,70±0,16***	

Закінчення табл. 3.39

1	2	3	4	5
ЛФ, нмоль/сек•л				
Контрольна / 0	1879,17±116,67	1945,83±118,33	2245,83±150,00	100– 200
I / 50	1850,00±128,33	2129,17±131,67	2287,50±131,67	
II / 100	1979,17±130,00	2295,83±115,00	2508,33±115,00	
III / 250	2341,67±130,00*	2308,33±100,00	2933,33±118,33*	
IV / 500	2525,00±118,33*	2633,33±130,00*	3062,50±115,00**	
Креатинін, мкмоль/л				
Контрольна / 0	91,24±2,35	90,53±2,29	99,45±2,30	55,8– 182,4
I / 50	91,72±2,28	90,84±2,15	99,17±2,19	
II / 100	91,36±2,24	90,97±1,79	99,90±2,75	
III / 250	91,97±2,06	91,87±1,03	91,87±2,13	
IV / 500	91,93±2,47	94,98±2,82	99,83±1,17	
Сечовина, ммоль/л				
Контрольна / 0	4,9±1,2	5,3±1,0	5,5±1,3	3,5– 6,0
I / 50	4,8±1,2	5,0±1,0	5,2±1,3	
II / 100	4,8±1,8	5,1±1,1	5,3±1,9	
III / 250	4,9±1,2	5,2±1,1	5,2±1,2	
IV / 500	5,8±1,5	5,6±1,1	5,9±1,4	

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Під час застосування препарату «Цефтіозол» у підвищених дозах у крові телиць I і II дослідних груп вірогідних змін біохімічних показників не виявлено. Введення телицям ВЛЗ у дозі 250 мг/кг маси тіла призводило до вірогідного підвищення в сироватці крові активності АсАт відносно контролю на 16,1 % на 3-тю добу досліду, активності АлАт – на 7-му добу (перевищення становило 16,1 %) та лужної фосфатази – на першу і 7-му добу (на 24,6 і 30,6 % відповідно), тоді як решта досліджуваних біохімічних показників вірогідних відхилень від контролю не мала. Більш виражені зміни в біохімічному профілі сироватки крові встановлювали у разі застосування

«Цефтіозолу» в дозі 500 мг/кг маси тіла: активність АсАт підвищувалася на 3-тю і 7-му добу на 51,8 і 32,9 % відповідно ( $p<0,01$ ), АлАт – удвічі на 7-му добу досліду, ЛФ – на першу, 3-тю і 7-му добу – на 34,4; 35,3 і 36,4 % відповідно ( $p<0,01$ ;  $p<0,05$ ). Концентрація загальних протеїнів, креатиніну та сечовини у сироватці крові тварин цієї групи вірогідно не відрізнялася від контролю протягом усього терміну досліджень. Слід зазначити, що як і у випадку з «Йодозолом», досліджувані показники залишалися у межах фізіологічної норми.

При вивченні стану репродуктивних органів тварин, крім аналізу крові, пріоритетним є УЗД, яке є інформативним неінвазивним методом контролю стану матки після введення ВЛЗ у підвищених дозах, адже дає змогу визначити збільшення розмірів матки, порушення її форми, а також розширення порожнини. Через 5 діб після припинення введення препарату при УЗ-дослідженні середні показники розмірів матки у групах тварин, яким вводили препарати у підвищених дозах, не мали достовірної різниці порівняно з показниками телиць, яким препарати не вводили (група контролю) (табл. 3.40).

Таблиця 3.40

**УЗ-параметри матки та показники відтворення у телиць, яким вводили ВЛЗ «Йодозол» та «Цефтіозол» ( $M\pm m$ ,  $n=35$ )**

Показник	Група тварин		
	Контроль ( $n=7$ )	«Йодозол» ( $n=12$ )	«Цефтіозол» ( $n=16$ )
Довжина матки, см	10,80±0,14	10,50±0,35	10,63±0,28
Ширина матки, см	5,30±0,21	5,67±0,41	5,25±0,29
Краніально-каудальний розмір матки, см	2,50±0,04	2,50±0,007	2,55±0,003
Вік першого отелення, діб	637,3±1,78	640,3±1,08	642,0±2,79

Контури матки телиць були рівні, чіткі. Орган мав серединне положення, структура міометрію не змінена, тонус його не підвищений.

Надалі у всіх дослідних тварин, що зазнавали впливу різних доз препаратів «Йодозол» / «Цефтіозол», вік першого отелення був більшим на 0,5 і 0,7 % відносно контрольних тварин. Ці показники коливалися у межах фізіологічних норм.

Отже, препарати «Йодозол» і «Цефтіозол» за трикратного внутрішньоматкового введення телицям із інтервалом 48 год у дозах, що перевищують у 10 разів рекомендовану терапевтичну, проявили себе толерантно: негативного впливу на загальний клінічний стан великої рогатої худоби і змін морфофункціонального стану їх організму не виявлено. Доцільно зазначити, що за введення препаратів у дозах 250 і 500 мг/кг маси тіла спостерігали вірогідні коливання біохімічних показників крові відносно контролю, проте вони були у межах фізіологічної норми.

Ці дослідження можна використовувати як діагностично-прогностичні показники при УЗ-обстеженні репродуктивних органів великої рогатої худоби.

Результати досліджень висвітлено у наукових працях [527, 530].

#### **3.4.5.2. Біохімічний профіль крові корів і показники відтворення залежно від схем профілактики післяродової патології**

Біохімічні дослідження крові корів дали змогу встановити ефективність запропонованих схем профілактики післяродової патології із застосуванням нових препаратів. Так, у разі застосування традиційної схеми (контроль) після введення препаратів підвищувалися показники загального холестеролу на 14,8 % ( $p \leq 0,01$ ) і глюкози – на 12,3 % ( $p \leq 0,001$ ), знижувалися показники креатиніну (не вірогідно), сечовини – на 28,6 % ( $p \leq 0,001$ ) і прокальцитоніну – на 45,5 % ( $p \leq 0,001$ ), проте вони не приходили до фізіологічної норми. Водночас вміст загальних протеїнів вірогідно не відрізнявся до та після

застосування схеми лікування і залишався вище фізіологічної норми через загальні глобуліни, що свідчило про наявність запалення в організмі тварин, а вміст альбумінів знижувався на 5,6 % ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 3.40).

Застосування тваринам препарату «Цефтіозол» у терапевтичних дозах (1-ша дослідна група) після введення приводило до підвищення показників загального холестеролу на 42,2 % ( $p \leq 0,001$ ) і глюкози – на 45,7 % ( $p \leq 0,001$ ), зниження показників креатиніну – на 30,4 % ( $p \leq 0,001$ ), сечовини – на 23,3 % ( $p \leq 0,01$ ) і прокальцитоніну – на 98,1 % ( $p \leq 0,001$ ), що відповідало показникам фізіологічної норми. Окрім того, вміст загальних протеїнів вірогідно знижувався на 14,2 % за рахунок загальних глобулінів, концентрація яких знижувалася на 19,0 % ( $p \leq 0,01$ ) поряд з незначним зниженням концентрації альбумінів. Схожим був біохімічний профіль крові великої рогатої худоби у разі застосування препарату «Йодозол» у терапевтичних дозах (II дослідна група): відмічали підвищення показників загального холестеролу на 35,2 % ( $p \leq 0,001$ ) і глюкози – на 29,4 % ( $p \leq 0,001$ ), зниження показників креатиніну – на 26,0 % ( $p \leq 0,001$ ), сечовини – на 36,1 % ( $p \leq 0,01$ ) і прокальцитоніну – на 98,6 % ( $p \leq 0,001$ ), що відповідало показникам фізіологічної норми. Вміст загальних протеїнів вірогідно знижувався на 12,8 % за рахунок загальних глобулінів, концентрація яких знижувалася на 20,4 % ( $p \leq 0,01$ ) поряд з незначним зниженням концентрації альбумінів (табл. 3.40).

Отримані дані свідчили про відсутність запалення в організмі ВРХ, стабілізацію обмінних процесів після отелу та доводили ефективність схем профілактики післяродової патології корів із використанням розроблених препаратів.

Найбільш показовим був рівень прокальцитоніну в крові тварин I та II групи, який знижувався на 98,1–98,6 % і коливався у межах референтного рівня (0,02 нг/мл). Проведення такого дослідження дає можливість вчасно виявити відхилення від фізіологічного перебігу родів чи ускладнення післяродового періоду, дозволяє запобігти розвитку запалень, що сприяє лікуванню тварин на початковій стадії захворювання.

Таблиця 3.40

## Біохімічні показники крові корів за різних схем профілактики післяродової патології (M±m, n=7)

Показник	Група тварин						Референт- ний рівень
	Контрольна		I дослідна		II дослідна		
	Д	П	Д	П	Д	П	
Загальні протеїни, г/л	90,16± 0,68	88,64± 0,55	86,46± 0,34	74,20± 0,67*	86,13± 0,72	75,07± 0,59**	72,0–86,0
Альбуміни, г/л	38,11± 0,32	35,96± 0,48*	35,96± 0,71	34,73± 0,42	37,02± 0,50	36,00± 0,69	27,5–39,4
Загальні глобуліни, г/л	52,05± 1,31	52,68± 1,34	50,50± 0,41	40,90± 0,81**	49,11± 0,71	39,07± 0,53***	28,9–48,6
Прокальцитонін, нг/мл	1,23± 0,14	0,67± 0,07***	1,04± 0,01	0,02± 0,01***	1,39± 0,14	0,02± 0,01***	<0,5
Сечовина, ммоль/л	5,90± 0,07	4,21± 0,23***	5,14± 0,27	3,94± 0,11**	5,81± 0,09	3,71± 0,18***	3,50–6,00
Креатинін, мкмоль/л	121,43± 3,98	115,54± 3,94	132,57± 1,33	92,29± 2,17***	130,53± 1,12	96,57± 1,81***	80,0–130,0
Глюкоза, ммоль/л	2,19± 0,06	2,46± 0,02***	1,86± 0,09	2,71± 0,04***	2,21± 0,08	2,86± 0,03***	2,50–3,50
Загальний холестерол, ммоль/л	1,96± 0,07	2,24± 0,02**	2,04± 0,07	2,9± 0,11***	2,10± 0,03	2,84± 0,07***	2,30–4,50

Примітка: Д – до введення препаратів, П – після введення препаратів; \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.



Після проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів проаналізовано відтворну функцію корів. Особливу увагу ми звернули на виділення лохій, інволюції матки, сервіс-період та індекс осіменіння.

Установлено, що у корів I і II груп закінчення виділень лохій спостерігалось на 9-ту та 8,9 добу, інволюція матки – на 13-ту та 12,8 добу раніше, ніж у корів контрольної групи, що сприяло скороченню тривалості сервіс-періоду на 8,5 і 9,8 діб проти корів контрольної групи. У цих тварин значно вищі показники заплідненості, і індекс осіменіння становив 1,2 і 1,1, що достовірно нижче, ніж у контрольній групі – 1,5 (табл. 3.42).

Таблиця 3.42

**Ефективність застосованих методів профілактики післяродової патології корів ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Група	Сервіс-період, діб	Індекс осіменіння	Захворіло післяродовим ендометритом, гол. / %
Контрольна	69,4±0,46	1,5	2/28,6
I дослідна	60,9±0,64 <sup>***</sup>	1,2	0
II дослідна	59,6±0,40 <sup>***</sup>	1,1	0

<sup>\*\*\*</sup>  $p < 0,001$  – проти контролю.

Після проведення заходів з профілактики післяродової патології всі корови I і II дослідних груп протягом місяця прийшли в охоту і були осіменені. З двох корів контрольної групи, які лікувалися за схемою, господарства діагностували післяродовий ендометрит і повторний еструс, що вказує на неповне одужання.

Отже, комплексне застосування розроблених аерозолів для внутрішньоматкового застосування «Йодозол», «Цефтіозол» і препаратів «Енерголіт», «Кальфомін», «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3%» поряд із використанням ВЛЗ «Фітоспрей» (табл. 2.3) виявило високу

терапевтичну ефективність, що вказує на необхідність включення їх до схем профілактичних заходів післяродової патології корів.

Застосована нами діагностика запальних процесів у матці за біохімічними показниками сироватки крові дає швидкий та достовірний результат. Дослідження рівня прокальцитоніну дає можливість ефективно оцінити та прогнозувати перебіг захворювання та призначити найбільш коректне лікування.

Результати досліджень висвітлено у наукових працях [471, 472, 544, 545, 548, 549].

### **3.5. Удосконалення схем профілактики субклінічного маститу корів у післяотельний період**

#### **3.5.1. Етіологія субклінічного маститу корів у господарствах Рівненської та Хмельницької областей**

За результатами діагностичного етапу акушерської диспансеризації протягом 2016–2018 рр., у 8765 корів з провідних господарств Рівненської області під час сухостійного та післяотельного періоду встановлено 3442 випадки маститу, а у обстежуваних підприємствах Хмельниччини – 3154 випадки із 6227 тварин. Результати відносно поширеності різних форм маститів у корів господарств подано у табл. 3.43.

Загалом у 39,3 % корів господарств Рівненської та 50,7 % Хмельницької областей діагностували запалення вимені: з кількості хворих на мастит корів субклінічний перебіг запалення виявляли у 26,3 і 29,9 %, клінічний – у 13,0 і 20,8 % відповідно. Найбільша кількість випадків (n=3233) субклінічного маститу припадала на післяотельний період.

Таблиця 3.43

**Поширеність маститу у корів з провідних господарств Рівненської та Хмельницької областей**

Показник	Рівненська область		Хмельницька область	
	n	%	n	%
Всього корів	8765	100	6227	100
Хворих на мастит	3442	39,3	3154	50,7
У т.ч.:				
субклінічний	2303	26,3	1860	29,9
клінічний	1139	13,0	1294	20,8

Проведений ретроспективний моніторинг акушерських патологій та аналіз стану вимені корів з господарств виявив низку організаційно-господарчих недоліків, серед яких: у ДП ДГ «Білокриницьке», ФГ «Мрія» та ПСП «Україна» були: відсутність обліку корів, що хворіють на мастит у період лактації, відсутність діагностики субклінічного маститу, несвоєчасне видалення хворих корів із загального стада в окрему групу. У Філії «Рідний край» та ПП «Деметра-2010» виявляли тварин, які лягали на підлогу в гнойових алях, заходили в калюжі на вигульних майданчиках (при тепловому стресі), для підстилки використовували тирсу.

Так, наприклад, у ДП ДГ «Білокриницьке» серед інших порушень було виявлено недотримання черговості доїння корів, а саме – хворих на мастит доїли одночасно із здоровими тваринами. Лікування тварин проводили без ідентифікації бактерій та визначення їх чутливості до антибактеріальних засобів. Часто курс лікування був занадто короткий – 2–3 доби. Встановлено, що протягом останніх двох років, корів хворих на мастит, лікували антибіотиками цефалоспоринового ряду – препаратами «Цефтіодев» і «Цефтіокур». Оскільки препарати не мають терміну каденції, корів не

видаляли із загального стада. Крім того, у ДП ДГ «Білокриницьке» та ФГ «Мрія» через відсутність штатного лікаря ветеринарної медицини лікування покладали на оператора машинного доїння, що не сприяло контролю за перебігом захворювання. Не було випадків прийняття керівництвом господарства вольових рішень щодо вибраковування корів, які постійно хворіють на мастит та є джерелом поширення інфекції. Також виявляли залежність розвитку захворювання на мастит у корів, у яких фіксували часті післяютельні патології, а саме – патологічні роди, післяродовий парез та кетоз.

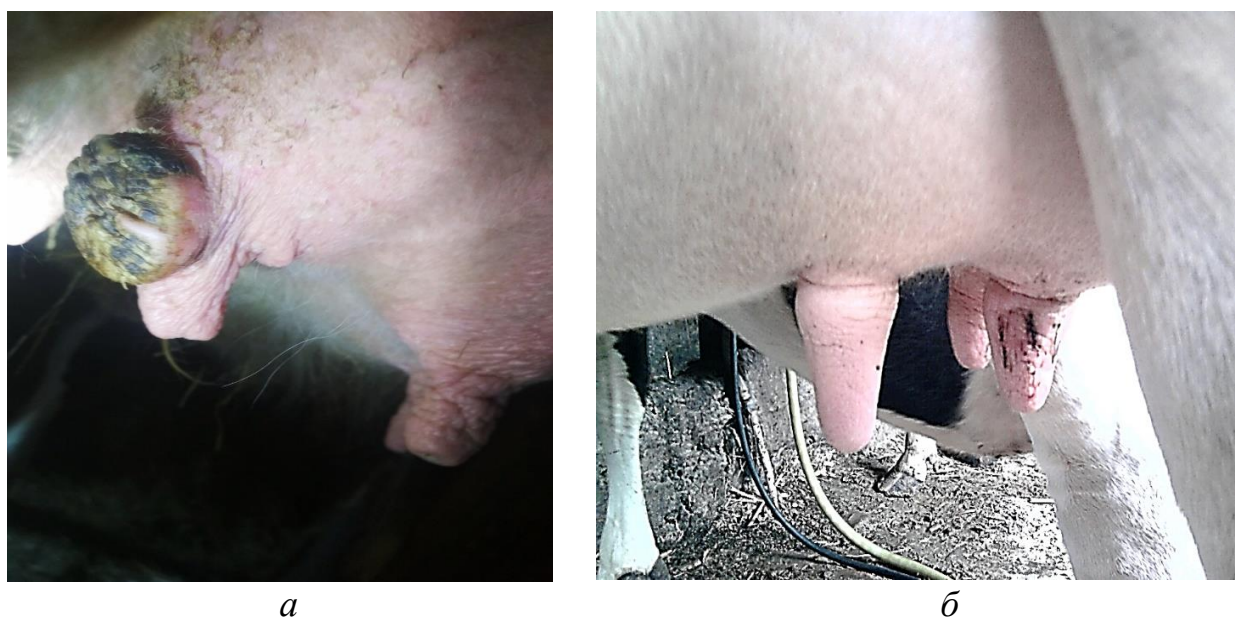
Варто відмітити, що протягом січня–червня 2017 р. виявляли дефекти у роботі доїльного обладнання у ФГ «Мрія», що призводило до порушення технології доїння, а саме – був завищений вакуум, передоювання («сухе доїння»), неправильне співвідношення тактів доїння і відпочинку (не відрегульований пульсатор). У цей період було зафіксовано найбільше випадків гіперкератозу – надмірного потовщення верхівки дійки (n=266) (рис. 3.31), тріщин дійок (n=54) вимені, що збільшило ризик потрапляння бактерій у дійковий канал і відповідно стало наслідком маститів (n=21), тоді як за цілий рік було діагностовано 27 випадків. У ДП ДГ «Білокриницьке» упродовж 2018 р. закупівля дешевої неякісної дійкової гуми та невчасної її заміни призвели до зараження маститом здорових корів від хворих. Бактеріологічними дослідженнями у Філії «Рідний край» та ПП «Деметра-2010» виділяли патогенні мікроорганізми в мікротріщинах дійкової гуми навіть після промивання. Наслідком стали захворювання дійок вимені на гіперкератоз (рис. 3.31), папіломатоз (рис. 3.32, а), тугодійність, дрібні рани та тріщини (рис. 3.32, б).

В етіології виникнення СМ важливу роль відводять вмісту Кальцію у організмі корів, який використовується для скорочення м'язу сфінктера дійки. За попередніми дослідженнями, які подано у підпункті 3.1.3 його в організмі сухостійних корів не вистачало, тому бактерії безперешкодно

могли проникнути у вим'я через дійковий канал. А також Цинку, який задіяний у каталітичних, структурних і регуляторних процесах синтезу кератину [469]. Тобто утворення кератину в каналі дійки також залежить від забезпеченості організму Цинком. Корови всіх досліджуваних фізіологічних груп мали низьку концентрацію Zn у сироватці крові, маючи підвищений ризик збільшення КСК і зменшення товщини шару епідермальних клітин у каналі дійки.



**Рис. 3.31. Гіперкератоз дійок вимені**



**Рис. 3.32. Папіломатоз (а) та тріщини дійок вимені (б)**

Результати досліджень висвітлено у науковій праці [483].

### 3.5.2. Теоретичне обґрунтування розробки нових фітопрепаратів та схем їх використання у профілактиці субклінічних маститів корів

Інформацію про розроблений засіб для зовнішнього застосування «Мазь для ран», який вирізняється більшим спектром дії і є економічно доступнішим, наведено у табл. 3.44.

Таблиця 3.44

#### Інформація про засіб для зовнішнього застосування «Мазь для ран»

Виробник, реєстраційне посвідчення (інші умови)	ТОВ «ДЕВІЕ», смт Літин, Вінницька обл., Україна; дослідна партія
Лікувальна форма	Засіб для зовнішнього застосування
Опис препарату	Густа мазеподібна однорідна маса жовтуватого кольору зі специфічним запахом
Склад (активні діючі та допоміжні речовини)	1 г препарату містить: ефірні масла сосни сибірської – 40 мг, евкаліпту – 35 мг, чайного дерева – 20 мг, кедра – 26 мг, гвоздики – 20 мг, масляний розчин хлорофіліпту – 1,2 мг та мазева основа – до 1 г.
Фармакологічна група	Засіб для зовнішнього застосування
Вид тварин	Велика рогата худоба, коні, вівці, кози, свині, хутрові звірі, кролі, собаки та коти
Застосування	Зовнішньо для лікування та профілактики великої рогатої худоби, коней, овець, кіз, свиней, хутрових звірів, кролів, собак та котів при ураженнях шкірного покриву (рани, дерматити, екземи, абсцеси, фурункули, карбункули, опіки, обмороження); молочної залози (мастити, тріщини шкіри дійок, гіперкератоз) та інших шкірних показаннях

Закінчення табл. 3.44

Спосіб введення	Зовнішньо
Дозування	Зовнішньо. Перед нанесенням препарату обов'язково проводять попередню антисептичну обробку ураженої ділянки. Мазь наносять тонким шаром на раневу поверхню та навколо неї і злегка втирають в уражену ділянку 2–3 рази на добу. Дозволяється довготривале застосування препарату
Форма випуску	Полімерні контейнери по 40 та 200 г
Умови зберігання	Сухе, темне, недоступне для дітей місце за температури від 2 до 25 °С
Термін придатності	2 роки

### 3.5.2.1. Антимікробні властивості різних концентрацій рослинних ефірних олій у комбінації з масляним розчином хлорофіліпту

Аналіз впливу досліджуваних зразків на тест-культури бактерій показав, що мазеві форми препаратів у концентраціях  $\geq 3\%$  для олії сосни сибірської,  $\geq 2\%$  для евкаліпту та  $\geq 1,5\%$  для гвоздики, кедрового дерева виявляють лише фонову антистафілококову активність. Підвищення концентраційного наповнення препаратів від 1,5 до 2,0 % для ефірної олії чайного дерева, від 4 % для сосни сибірської та від 2,0 % для евкаліпту, гвоздики, кедрового дерева сприяє як зростанню рівня антистафілококової активності досліджуваних зразків, так і розширенню спектра їх антимікробної дії (табл. 3.45).

Використана як зразок порівняння мазь з антибіотиком кліндаміцином була ефективна щодо кишкової палички, зона затримки росту становила  $24,0 \pm 0,71$  мм; помірно ефективним до стафілокока ( $19,3 \pm 1,08$  мм) і стрептокока ( $18,7 \pm 0,41$  мм), малоефективна відносно збудника псевдомону ( $13,7 \pm 2,48$  мм).

Таблиця 3.45

**Визначення протимікробної активності різних концентрацій ефірних  
олій та масляного розчину хлорофіліпту (M±m, n=3)**

№ зразка	Вміст діючої речовини, %	Зона затримки росту, мм			
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Str. Agalactiae</i>	<i>P. fluorescens</i>
<i>Ефірна олія сосни сибірської</i>					
1	2,0	13,0±0,71 <sup>***</sup>	17,0±1,41	17,0±0,71	16,0±0,71
2	3,0	19,0±0,71 <sup>**</sup>	17,3±1,47	17,7±0,41	17,7±0,41
3	4,0	27,0±0,71 <sup>*</sup>	26,0±0,71	27,0±0,71 <sup>***</sup>	19,3±1,08
<i>Ефірна олія евкалипту</i>					
4	1,0	14,0±0,71 <sup>***</sup>	16,0±0,71	11,3±1,08 <sup>**</sup>	13,0±1,41
5	2,0	18,0±0,71 <sup>**</sup>	20,0±0,71	18,0±0,71	18,0±0,71
<i>Ефірна олія гвоздики</i>					
6	1,0	11,3±1,08 <sup>***</sup>	9,7±0,41 <sup>***</sup>	0	10,0±0,71
7	1,5	14,0±0,71 <sup>***</sup>	12,3±1,08 <sup>**</sup>	5,0±1,41 <sup>***</sup>	14,0±1,41
<i>Ефірна олія кедра</i>					
8	1,0	16,7±0,82 <sup>**</sup>	13,3±1,47 <sup>*</sup>	14,0±0,71 <sup>**</sup>	12,7±1,08
9	1,5	18,0±0,71 <sup>**</sup>	20,3±0,41	18,3±0,41	16,7±1,08
<i>Ефірна олія чайного дерева</i>					
10	1,5	19,7±0,41 <sup>**</sup>	15,0±0,71 <sup>*</sup>	10,0±0,71 <sup>***</sup>	0
11	2,0	22,7±1,08	18,3±0,82	16,7±0,41	9,7±2,16
<i>Масляний розчин хлорофіліпту</i>					
12	0,5	17,0±0,71 <sup>**</sup>	18,3±0,41	16,0±0,71 <sup>*</sup>	16,0±0,71
13	1,0	26,7±1,78	27,0±0,71	24,0±0,71	19,0±0,71
<i>«Кліндамицин»</i>					
14 (Конт- роль)	2,0	24,0±0,71	19,3±1,08	18,7±0,41	13,7±2,48

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 – відносно контролю.



На наступному етапі досліджень випробували зразки, що містять мінімально ефективні щодо тестових мікроорганізмів концентрації ефірних олій у різних комбінаціях з масляним розчином хлорофіліпту. Оптимальним виявився такий склад інгредієнтів: 4 % ефірної олії сосни сибірської, 2 % евкалипту та чайного дерева, 1,5 % гвоздики та кедра і 1,0 % масляного розчину хлорофіліпту, решта – мазева основа. Бактерицидна активність дослідних зразків щодо кишкової палички та коків в 1,25 раза перевищувала результати, отримані для препарату порівняння – мазі з напівсинтетичним антибіотиком *Clindamycin*. Запропонована нами експериментальна композиція отримала назву «Мазь для ран».

Порівняльний аналіз протимікробної активності експериментального препарату, який отримав назву «Мазь для ран», показав, що зони затримки росту для тест-культур *E. Coli* та *S. Aureus* під дією ефірних олій і масляного розчину хлорофіліпту були вдвічі більшими, ніж під дією препарату порівняння «Мазь кліндаміцинова 2 %» ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 3.33).

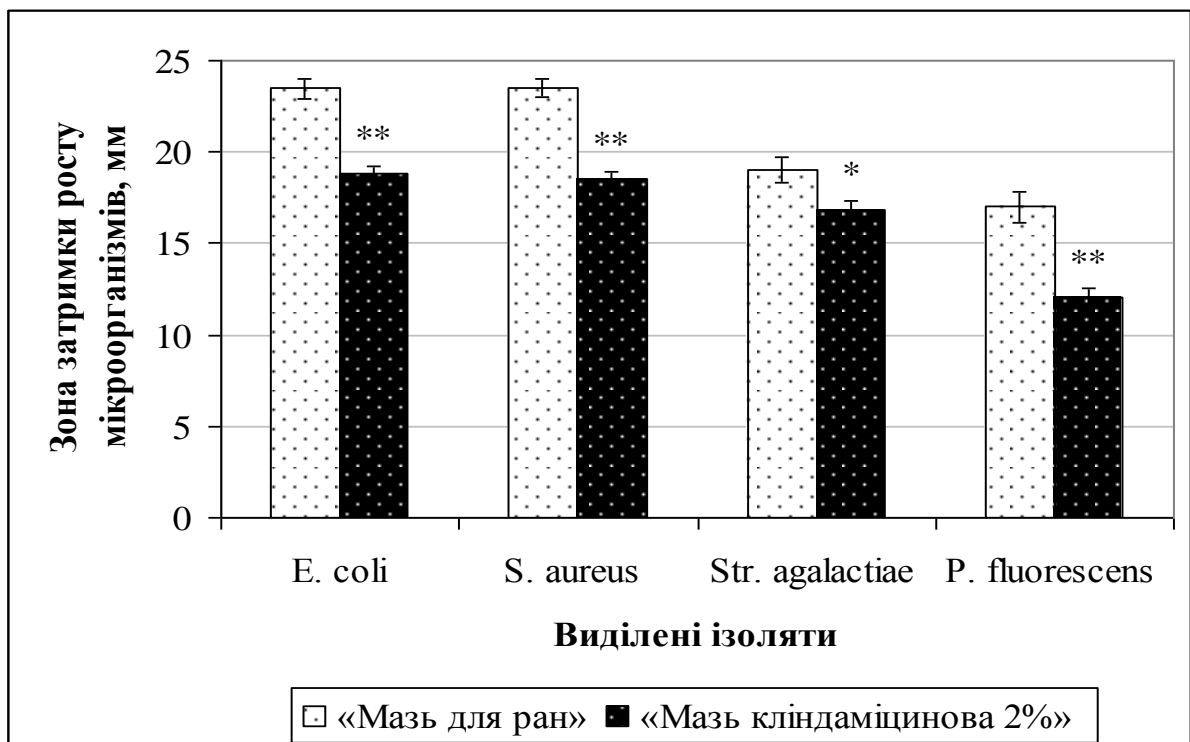


Рис. 3.33. Порівняльний аналіз протимікробної активності препарату «Мазь для ран» та «Мазь кліндаміцинова 2 %» ( $M \pm m$ ,  $n=3$ ):

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  відносно «Мазі кліндаміцинової 2 %»

Зони затримки росту тест-культур *Str. Agalactiae* і *P. Fluorescens* були майже у півтора раза більшими порівняно з маззю на основі кліндаміцину і становили  $16,8 \pm 0,55$  і  $12,1 \pm 0,55$  мм відповідно.

Таким чином, комбінація біологічно активних сполук рослинного походження, а саме – 4 % ефірної олії сосни сибірської, 2 % ефірної олії евкаліпту, 1,5 % ефірної олії гвоздики, 1,5 % ефірної олії кедра, 2,0 % ефірної олії чайного дерева і 1,0 % масляного розчину хлорофіліпту, володіє чітко вираженими протимікробними властивостями.

Зазначені ефірні олії мають, крім того, протизапальну, протигрибкову дію, сприяють загоєнню ран, що і стало підставою для їх включення до складу експериментального препарату під торговою назвою «Мазь для ран». Для традиційного лікарського засобу «Мазь кліндаміцинова 2 %», який наразі використовується у ветеринарній практиці, подібні властивості не характерні.

Результати дослідження висвітлено у науковій праці [533, 542].

### **3.5.2.2. Фармако-токсикологічна характеристика препарату «Мазь для ран»**

#### **3.5.2.2.1. Токсикологічна характеристика препарату «Мазь для ран»**

За результатами досліджень встановлено, що після внутрішньошлункового введення препарату в дозах: 5000, 10000, 15000, 20000 і 25000 мг/кг маси тіла ознак інтоксикації у щурів не спостерігали: тварини були чистими, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники. Процеси сечовиділення і дефекації відповідали нормі. Порушення дихання та судом не відзначали. Стан шерсті,

шкіри, слизових оболонок упродовж усього терміну спостережень залишався фізіологічно нормальним. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. Під час експерименту летальних наслідків не було встановлено у жодній з груп (табл. 3.46).

Таблиця 3.46

**Результати дослідження гострої токсичності препарату «Мазь для ран» за умов одноразового внутрішньошлункового введення (n=50)**

№ групи	Тварини	Доза, мг/кг	Загиблі тварини / тварини, що вижили
Контроль	Самці	Препарат не вводили	0/4
	Самки		0/4
1	Самці	5000	0/4
	Самки	5000	0/4
2	Самці	10000	0/4
	Самки	10000	0/4
3	Самці	15000	0/4
	Самки	15000	0/4
4	Самці	20000	0/4
	Самки	20000	0/4
5	Самці	25000	0/4
	Самки	25000	0/4

Для оцінювання підгострої дії засобу для зовнішнього застосування «Мазь для ран» досліджували склад периферичної крові, біохімічні показники та визначали коефіцієнти маси внутрішніх органів. Дослідженнями крові щурів встановлено, що у тварин дослідної групи показники вмісту загального гемоглобіну та кількості еритроцитів вірогідно перевищували контроль на 13,9 і 7,6 % відповідно, тоді як гематокрит і кількість лейкоцитів знижувалися відносно контролю ( $p < 0,001$ ) на 4,6 і 10,4 % відповідно (табл. 3.47). Доцільно зауважити, що коливання показників

складу периферичної крові були в межах референтних рівнів [444, 445].

Таблиця 3.47

**Результати підгострого впливу препарату «Мазь для ран» на гематологічні показники крові щурів на 21-шу добу досліду (M±m, n=10)**

Показник	Група тварин		Референтні рівні
	контрольна	дослідна	
Загальний гемоглобін, г/л	129,2±1,49	147,2±1,12 <sup>***</sup>	120–150
Еритроцити, Т/л	6,03±0,05	6,49±0,1 <sup>**</sup>	6,0–7,8
Гематокрит, %	37,2±0,11	35,5±0,17 <sup>***</sup>	35,0–47,0
Лейкоцити, Г/л	6,82±0,03	6,11±0,12 <sup>***</sup>	5,9–13,2

<sup>\*\*</sup> p<0,01; <sup>\*\*\*</sup> p<0,001.

Під час дослідження біохімічних показників крові білих щурів встановлено вірогідне перевищення усіх досліджуваних показників відносно контрольної групи на 21-шу добу досліду: загальних протеїнів – на 16,5 %, активності лужної фосфатази – на 10,1 %, АлАТ – на 12,2 % і АсАТ – на 12,3 % (табл. 3.48), проте, дані показники також перебували у межах референтних рівнів [444, 445].

Таблиця 3.48

**Біохімічні показники крові білих щурів на 21-шу добу досліду (M±m, n=10)**

Показник	Група тварин		Референтні рівні
	контрольна	дослідна	
Загальний білок, г/л	51,62±0,29	60,14±0,15 <sup>***</sup>	50,0–70,0
Лужна фосфатаза, Од/л	231,0±3,0	254,4±4,2 <sup>***</sup>	220,0–330,0
АлАТ, ммоль/год•л	3,16±0,04	3,54±0,03 <sup>***</sup>	3,0–4,2
АсАТ, ммоль/год•л	7,14±0,04	8,01±0,12 <sup>***</sup>	6,0–8,4

<sup>\*\*\*</sup> p<0,001.

Після розрахунку коефіцієнтів маси внутрішніх органів було встановлено, що коефіцієнт маси легень був вищим за контроль на 9,3 % ( $p < 0,05$ ), а нирок – відповідно нижчим на 10,1 %, тоді як значення коефіцієнтів маси печінки, серця та селезінки не відрізнялися від таких у тварин контрольної групи (табл. 3.49), що підтверджує відсутність токсичної дії препарату «Мазь для ран» і свідчить про розвиток адаптогенних процесів в організмі щурів дослідної групи.

Таблиця 3.49

**Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих нелінійних щурів на 21-у добу досліду з вивчення підгострої токсичності препарату «Мазь для ран» ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )**

Внутрішні органи	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Легені	1,08±0,03	1,18±0,02*
Печінка	5,30±0,19	5,06±0,1
Нирки	0,99±0,01	0,89±0,01**
Серце	0,6±0,01	0,56±0,01
Селезінка	0,45±0,01	0,48±0,02

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  – відносно контролю.

За результатами досліджень виявилось, що індекс шкірно-подразнювальної дії лікарського засобу «Мазь для ран» становив 0 балів, тобто встановлено відсутність шкірноподразнювальної дії.

Результати дослідження сенсibiliзуючої дії препарату «Мазь для ран» наведено у табл. 3.50.

У досліді, індекс сенсibiliзуючої дії для лікарського засобу «Мазь для ран» становив менше одиниці, хоча вірогідно перевищував контроль в 2 рази, що з одного боку свідчить про відсутність сенсibiliзуючої дії у цього

препарату, а з іншого – про стимулювальну дію на імунну систему щурів.

Таблиця 3.50

**Оцінка сенсibiliзувальної дії мазі «Мазь для ран» ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )**

Група тварин	Індекс сенсibiliзувальної дії
Контрольна	0,33±0,04
Дослідна	0,67±0,05*

\*  $p < 0,05$  – відносно контролю.

Результати дослідження висвітлено у наукових працях [474, 475, 543].

**3.5.2.2.2. Ембріотоксична дія препарату «Мазь для ран» на лабораторних тваринах**

За результатами експериментальних досліджень встановлено, що багаторазове дермальне нанесення препарату «Мазь для ран» вагітним щурам у різні терміни вагітності не викликало у тварин ознак токсикозу. Показники перед- і постімплантаційної ембріональної летальності у щурів дослідних груп не мали вірогідних відмінностей порівняно з показниками у контролі (т . 3.51).

Під час дослідження внутрішніх органів плодів дефектів їх розвитку не виявлено. Крім того, у ембріонів тварин, оброблених препаратом «Мазь для ран» у період вагітності, не встановлено дефектів розвитку кісткової системи, що свідчить про відсутність порушень процесів остеогенезу. При порівнянні кількості кісток у всіх відділах скелета у ембріонів дослідної та контрольної груп патологій та вірогідних відмінностей не встановлено.

Виняток становлять наявність крововиливів і гематом у плодів дослідних груп та гідронефроз (у 0,95–1,06 % ембріонів, проте в контролі також були виявлені ці патології на рівні 1,02 %), тому на підставі отриманого можна зробити висновок про відсутність у препараті ембріотоксичної, мутагенної і тератогенної дії при дермальному його застосуванні.

Таблиця 3.51

**Показники ембріотоксичної та тератогенної дії препарату «Мазь для ран» після нанесення на шкіру вагітним самкам щурів (M±m, n=30)**

Показники	Результати дослідження								
	Контроль, доба введення			І група (0,1 г/кг), доба введення			ІІ група (0,5 г/кг), доба введення		
	1–6	6–16	16–20	1–6	6–16	16–20	1–6	6–16	16–20
Кількість: вагітних самок	10	10	10	10	10	10	10	10	10
жовтих тіл	10,30±0,54	10,50±0,54	10,70±0,50	10,50±0,40	10,00±0,47	10,80±0,25	10,50±0,22	10,90±0,31	11,00±0,39
живих плодів	9,6±0,52	9,7±0,54	9,9±0,48	9,8±0,42	9,3±0,39	10,0±0,26	9,90±0,28	10,20±0,39	10,30±0,39
мертвих та резорбованих	0,20±0,13	0,20±0,13	0,10±0,10	0,20±0,13	0,10±0,10	0	0,20±0,13	0,20±0,13	0,20±0,13
Загальна ембріональна смертність, %	6,75±1,52	7,57±1,99	7,34±1,95	6,67±1,48	6,71±1,50	7,39±1,25	5,73±1,56	6,50±1,9	6,37±1,42
Смертність, %: доімплантаційна	8,70±1,97	9,51±2,27	8,18±1,77	8,58±2,24	7,71±1,99	7,39±1,25	7,55±2,30	8,50±2,64	8,25±2,25
післяімплантаційна	1,88±0,78	1,88±0,78	0,77±0,47	1,91±0,78	1,0±0,61	0	1,82±0,74	2,00±0,82	1,88±0,78
Маса плода, г	2,59±0,10	2,57±0,12	2,55±0,12	2,56±0,14	2,52±0,16	2,57±0,07	2,56±0,04	2,59±0,11	2,52±0,16
Краніо-каудальний розмір, мм	34,33±0,46	34,13±0,27	34,07±0,27	32,95±0,47	33,47±0,31	33,10±0,15	33,83±0,12	33,63±0,15	30,63±0,11
Маса плаценти, г	0,52±0,04	0,5±0,03	0,49±0,03	0,50±0,02	0,49±0,07	0,49±0,03	0,51±0,04	0,50±0,05	0,48±0,02
<i>Зовнішній огляд плодів</i>									
Кількість обстежених плодів, з них з аномаліями розвитку (гематоми, крововиливи), абс., %	98 (1; 1,02)	99 (1; 1,02)	100 (0; 0)	100 (0; 0)	94 (1; 1,06)	100 (0; 0)	101 (0; 0)	104 (1; 0,96)	105 (1; 0,95)
<i>Стан кісткової системи</i>									
Кількість обстежених плодів, з них з аномаліями розвитку, абс., %	49 (0;0)	49 (0;0)	50 (0;0)	50 (0;0)	47 (0;0)	50 (0;0)	50 (0;0)	52 (0;0)	52 (0;0)
<i>Стан внутрішніх органів</i>									
Кількість обстежених плодів, з них з аномаліями розвитку (гідронефроз), абс., %	98 (1; 1,02)	98 (1; 1,02)	100 (0; 0)	100 (0; 0)	94 (1; 1,06)	100 (0; 0)	101 (0; 0)	104 (1; 0,96)	105 (1; 0,95)

Далі проведено спостереження за постнатальним розвитком потомства у тварин, підданих впливу препарату під час вагітності (IV підгрупи I і II дослідних груп), оскільки вади розвитку і функціональна неповноцінність різних органів та систем часто виявляються після народження. При нашкірному нанесенні щурам препарату «Мазь для ран» у дозах 0,1 і 0,5 г/кг з 1-ої по 19-ту добу вагітності не встановлено впливу препарату на кількість народжених щурят і відсоток мертвонароджених плодів. Установлено, що роди у дослідних самок наставали, як правило, на 23-ту добу вагітності, як і у контрольних тварин. Чисельність посліду у самок, оброблених препаратом «Мазь для ран», була такою самою, як і в контролі. Показники смертності щуренят, що піддавалися в пренатальному періоді розвитку впливу препарату «Мазь для ран», динаміка маси і довжини їх тіла протягом першого місяця життя не відрізнялися від відповідних показників у контролі (таблиці 3.52, 3.53).

Таким чином, результати проведених токсикологічних досліджень вказують на те, що  $LD_{50}$  препарату «Мазь для ран» при внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам є вищою, ніж 25000 мг/кг маси тіла (за абсолютною масою препарату). При внутрішньошлунковому введенні максимальної дози препарату були відсутні будь-які прояви токсичної дії.

За умов підгострої дії засобу для зовнішнього застосування «Мазь для ран» у дослідній групі щурів встановлено вірогідні зміни гематологічних, біохімічних показників крові, проте вони перебували у межах референтних рівнів, та коефіцієнтів маси внутрішніх органів, що свідчить про відсутність токсичної дії препарату і розвиток адаптогенних процесів в організмі щурів дослідної групи.



Таблиця 3.52

**Показники постнатального розвитку щуренят у самок, що піддавалися впливу «Мазь для ран» з 1-ої по 19-ту добу вагітності (M±m, n=650)**

Групи тварин	При народженні		На 7-му добу життя		На 14-ту добу життя		На 21-шу добу життя	
	Маса тіла щуреняти, г	Довжина тіла щуреняти, см	Маса тіла щуреняти, г	Довжина тіла щуреняти, см	Маса тіла щуреняти, г	Довжина тіла щуреняти, см	Маса тіла щуреняти, г	Довжина тіла щуреняти, см
Дослід II, 0,5 г/кг	6,4±0,28	4,22±0,36	10,54±0,26	6,21±0,33	20,50±0,45	6,39±0,39	25,21±1,24	7,48±0,46
Дослід I, 0,1 г/кг	6,7±0,11	4,12±0,87	10,99±0,26	6,41±0,87	20,42±0,45	6,36±0,39	25,11±1,14	7,49±0,42
Контроль	6,23±0,30	4,87±0,29	10,26±0,29	5,87±0,27	20,45±0,42	6,39±0,29	25,14±1,64	7,45±0,35

Таблиця 3.52

**Показники постнатальної смертності щуренят, після впливу на самок препарату «Мазь для ран» з 1-ої по 19-ту добу вагітності**

Показники	Контрольна	Дослідна I, 0,1 г/кг	Дослідна II, 0,5 г/кг
Кількість народжених щуренят на 1 самку	9,8±1,55	9,6±1,54	9,7±1,21
Постнатальна смертність, %	3,99±0,41	3,96±0,42	4,61±0,35

Індекс шкірноподрозднювальної дії лікарського засобу «Мазь для ран» становив 0 балів, а індекс сенсibiliзувальної дії препарату становив для дослідної групи менше одиниці (хоча вірогідно перевищував контроль удвічі), що свідчить про відсутність шкірноподрозднювальної і сенсibiliзувальної дії та про стимулювальну дію на імунну систему щурів.

При нашкірному нанесенні щурам препарату «Мазь для ран» в дозах 0,1 і 0,5 г/кг з 1-ї по 19-ту добу вагітності не встановлено впливу препарату на кількість народжених щурят і відсоток мертвонароджених плодів.

Тому, згідно з класифікацією речовин за токсичністю і небезпечністю (вимогами СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТу 12.1.007-76) препарат «Мазь для ран» належить до IV класу токсичності – речовини малотоксичні та IV класу небезпеки – речовини малонебезпечні.

Результати дослідження висвітлено у науковій праці [473].

### **3.5.3. Клінічні дослідження ефективності та безпечності препаратів «Мазь для ран», «Forticept Udder Wash» і «Forticept Udder Forte»**

#### **3.5.3.1. Ефективність препарату для зовнішнього використання «Мазь для ран» за гіперкератозу діжок вимені у корів**

У результаті проведеного дослідження встановлено, що під час курсу

лікування у дослідній групі після застосування композиції із ефірними оліями та масляним розчином хлорофіліпту шкіра дійок ставала м'якою та еластичною, в ділянці сфінктера соскового каналу відмічали розм'якшення кругової мозолі, відторгнення шарів зроговілої шкіри клітин. Уже на 7-му добу курсу лікування у 6-ту корів (75,0 %) спостерігали загоєння тріщин, при цьому у 5-ту тварин (62,5 %) відмічали перехід захворювання в неускладнену форму гіперкератозу, у 4 (50,0 %) – більш інтенсивніші процеси одужання упродовж патологічного процесу, що проявлялося відторгненням кератинових нашарувань на верхівці соска (рис. 3.34).

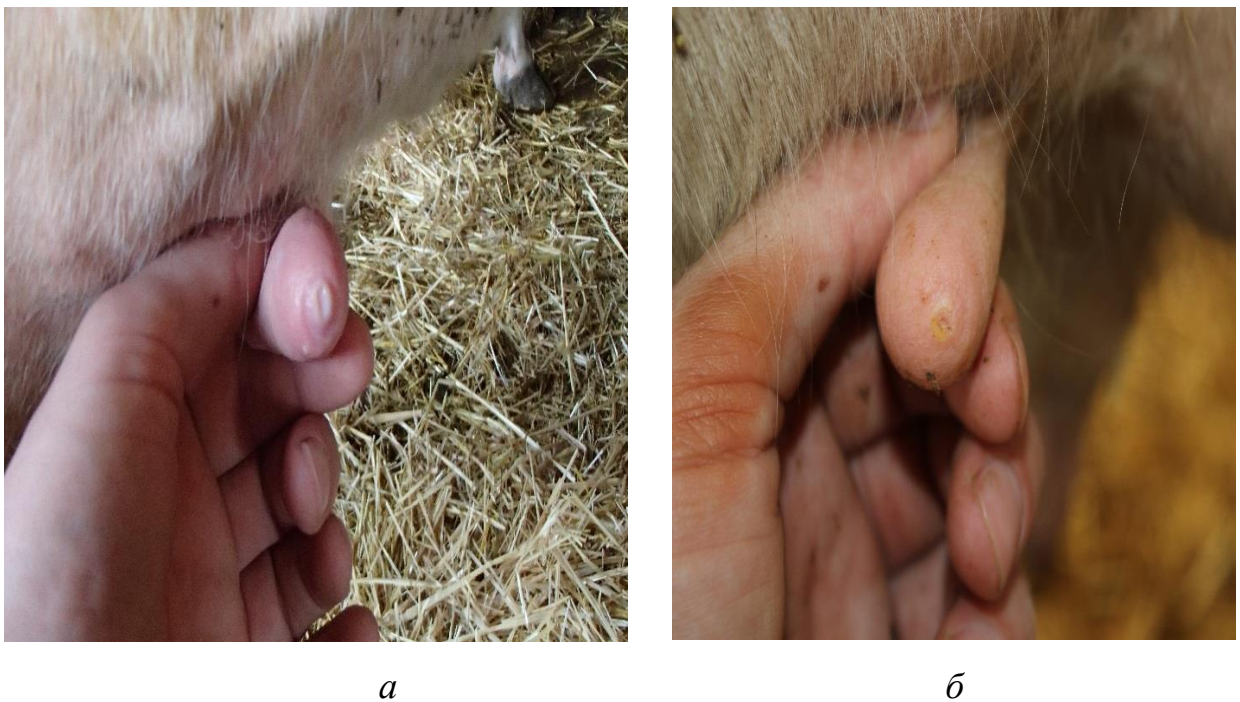


Рис. 3.34. **Результати лікування дійок вимені композицією із ефірними оліями та масляним розчином хлорофіліпту:** а – до застосування препарату; б – через 7 діб після лікування

У контрольній групі до цього часу кількість тварин із ураженням у вигляді ускладненого тріщинами гіперкератозу знизилася в 1,6 раза порівняно із вихідними показниками і становила 5 корів (62,5 %). У 25 % тварин під дією мазі «Дбайлива доярочка» ураження перейшло у більш легку форму неускладненого гіперкератозу.

При дослідженні на 12-ту добу у дослідній групі простежувалося

подальше зниження важких форм уражень дійок, які поступово переходили у більш легку аж до повного одужання. До цього терміну лише у двох тварин на сосках зареєстровано незначне потовщення епідермісу, що прийнято розглядати як норму при машинному доїнні корів, тоді як у контрольній групі із такими самими змінами було три корови (37,5 %).

Спостереження за тваринами упродовж наступних семи діб показали подальше покращення стану тканин верхівки дійок у корів дослідної групи. Зафіксовано значне підвищення еластичності шкіри, відторгнення кругової мозолі у вигляді невеликого струпа, відновлення малюнка шкіри. Ураження у вигляді рельєфної кругової мозолі із шорсткуватостями відмічалися у 50 % корів, неускладнений гіперкератоз становив у структурі уражень 25 %. У контрольній групі при дослідженні корів на 19-ту добу також зареєстровано позитивну динаміку у зміні стану дійок, однак кількість показників була нижчою, ніж у дослідних тварин. Так, корів з незначним потовщенням епідермісу на сосках у цій групі було менше у 1,25 раза, тоді як тварин із рельєфною круговою мозоллю дійок було в 1,25 раза більше та із неускладненим гіперкератозом – однаково порівняно з дослідною групою.

На 19-ту добу спостережень у контрольній групі зберігався позитивний ефект лікування, про що свідчило зменшення кількості тварин з сосками, ураженими гіперкератозом. Результати, отримані при обстеженні корів контрольної групи на 31-шу добу спостережень, показали початок рецидиву процесу, важкість ураження дійок у тварин почала зростати. Знизився відсоток такого ураження, як рельєфна кругова мозоль, який становив 50 %. Значно (до 37,5 %) збільшилася кількість тварин із неускладненим гіперкератозом дійок (табл. 3.54).

Окрім того, удвічі (до 15 %) збільшилася кількість тварин із ураженням дійок у вигляді гіперкератозу, ускладненого радіальними тріщинами.

Досліджувані засоби мають вплив на розмір кругового потовщення верхівки соска. Як показало вимірювання діаметра мозолі у тварин дослідної групи, середній діаметр по групі в кінці періоду спостереження зменшився на

3,1 мм, у контрольній групі – на 1,9 мм.

Таблиця 3.54

**Випадки шкірних уражень дійок вимені у корів (M±m, n=8)**

Термін дослідження від початку лікування	Ураження, гол. / %							
	незначне потовщення епідермісу		рельєфна кругова мозоль		неускладнений гіперкератоз		ускладнений гіперкератоз	
	Група тварин, кількість/%							
	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К
Вихідні дані	-	-	-	-	-	-	8/ 100,0	8/ 100,0
7 діб	3/37,5	2/25,0	-	-	5/62,5	5/62,5	-	1/ 12,5
12 діб	2/25,0	3/37,5	1/12,5	-	5/62,5	4/50,0	-	1/ 12,5
19 діб	2/25,0	1/12,5	4/50,0	5/62,5	2/25,0	2/25,0	-	-
31-ша доба	1/12,5	1/12,5	6/75,0	4/50,0	1/12,5	3/37,5	-	-

Примітка: Д – дослідна група («Мазь для ран»); К – контрольна група (мазь «Дбайлива доярочка»).

Фармакологічна композиція «Мазь для ран» показала 97,5 %-ву лікувальну ефективність при такій патології, середній термін загоєння тріщин дійок становив  $7,4 \pm 0,4$  доби. Терапевтична ефективність мазі «Дбайлива доярочка» становила 87,9 %, середній термін регенерації тканин у ділянці тріщин дійок –  $9,9 \pm 0,47$  діб, що відповідно було довше на 33,8 %, ніж у дослідній групі (табл. 3.55).

Зниження рівня та важкості уражень дійок молочної залози закономірно сприяло зниженню вмісту СК і КМАФАНМ у молоці корів. У тварин дослідної групи до кінця терміну спостереження рівень соматичних клітин становив  $170,8 \pm 3,99$  тис./мл і був нижчим порівняно із показниками

контрольної групи на 44,3 %. При цьому кількість четвертей молочної залози із вмістом соматичних клітин понад 300 тис./мл молока знизилася в обох групах, а саме: у дослідній групі – на 18,0 %, у контрольній – на 25,1 % (табл. 3.56).

Таблиця 3.55

**Ефективність різних схем лікування при тріщинах шкіри у ділянці верхівки дійки (M±m, n=8)**

Показник	Група тварин	
	Д	К
Терапевтична ефективність, %	97,5	87,9
Термін загоєння тріщин, діб	7,4±0,4 <sup>***</sup>	9,9±0,47

Примітка: Д – дослідна група («Мазь для ран»); К – контрольна група (мазь «Дбайлива доярочка»); <sup>\*\*\*</sup> p<0,001 – відносно контролю.

Таблиця 3.56

**Показники якості молока під час застосування різних схем лікування гіперкератозу дійок вимені корів (M±m, n=8)**

Група тварин	Добовий надій, кг	Кількість СК, тис/мл		КМАФАнМ, КОУ/мл		Наявність інгібіторів	
		Вихідні дані	На 12-ту добу	Вихідні дані	На 12-ту добу	Вихідні дані	На 12-ту добу
Д	22,3±0,49 <sup>*</sup>	275,1±2,97 <sup>*</sup>	170,8±3,99 <sup>***</sup>	2,3±0,18×10 <sup>5</sup>	2,1±0,13×10 <sup>5</sup>	Відс.	Відс.
К	20,8±0,35	287,3±1,82	306,5±3,64	2,5±0,2×10 <sup>5</sup>	2,3±0,18×10 <sup>5</sup>	Відс.	Відс.
Норма		≤ 400		≤ 3×10 <sup>5</sup>		Відс.	

Примітка: Д – дослідна група («Мазь для ран»); К – контрольна група (мазь «Дбайлива доярочка»); <sup>\*</sup> p<0,05; <sup>\*\*\*</sup> p<0,001 – відносно контролю; Відс. – відсутні.

Отже, результати, отримані під час порівняння двох засобів для місцевого застосування, довели більш високу ефективність композицій з

ефірними оліями та масляним розчином хлорофіліпту «Мазь для ран» при ускладненні гіперкератозу дійок вимені корів. Засіб вирізняється економічністю, простотою у використанні та не потребує зміни технологічного процесу утримання тварин. Натомість лікування корів із важким ураженням дійок гіперкератозом із застосуванням досліджуваного засобу дає можливість підвищити якість молока, зменшуючи вміст соматичних клітин на 44,3 % і кількість мезофільних аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів на 8,7 %.

Результати досліджень висвітлено у наукових працях [524, 525].

### **3.5.3.2. Використання препаратів «Forticept Udder Wash» для гігієнічної обробки дійок до доїння та «Forticept Udder Forte» після доїння у профілактиці субклінічного маститу корів**

Однією з основних умов одержання неконтамінованого бактеріями молока є проведення ефективної переддоїльної обробки вимені [411]. З питання ефективної обробки вимені було проведено величезну кількість досліджень, які довели, що правильне використання дезінфікувальних засобів до доїння вірогідно знижує рівень проникнення первинної інфекції в дійковий канал [208, 482, 524]. А відтак, актуальним залишається впровадження у ветеринарну практику нових препаратів для гігієнічної обробки вимені, а рішення щодо можливості їх застосування може бути прийняте тільки після систематичного вивчення і доведення його ефективності та безпечності на продуктивних тваринах (коровах).

Як преддипінг використовували нові препарати, які не виділяються з молоком «Forticept Udder Wash» для преддипінгу та «Forticept Udder Forte» для дипінгу. Препарат «Forticept Udder Wash» перед застосуванням розводили водою у співвідношенні 1:4. Виготовлений розчин використовували у вигляді піни, отриманої за допомогою піноутворювальних стаканів через повне занурення дійок з експозицією 30 с. Після доїння соски вимені корів

занурювати на 1–3 с в діппінг-склянки з розчином препарату «Forticept Udder Forte».

Під час обстеження великої рогатої худоби на наявність субклінічних маститів уже на 10-ту добу застосування препаратів було виявлено зниження відсотка хворих тварин у групі, де використовували комплекс «Forticept». Показники різнилися вдвічі порівняно з початковим середнім значенням та з таким самим показником у контрольній групі тварин.

Застосування препаратів для гігієни вимені лінійки «Forticept» кардинально зменшувало кількість корів з субклінічною формою маститу. Експериментально показано, що при їх застосуванні кількість корів з цією патологією зменшувалася вдвічі за 1 міс. Використання експериментальних гігієнічних засобів. При цьому, в кінці досліджу, цей показник серед тварин контрольної групи, яких обробляли йодовмісним препаратом «Уберасептик СБ», був у 2,9 раза вищим, ніж у дослідній групі (рис. 3.35).

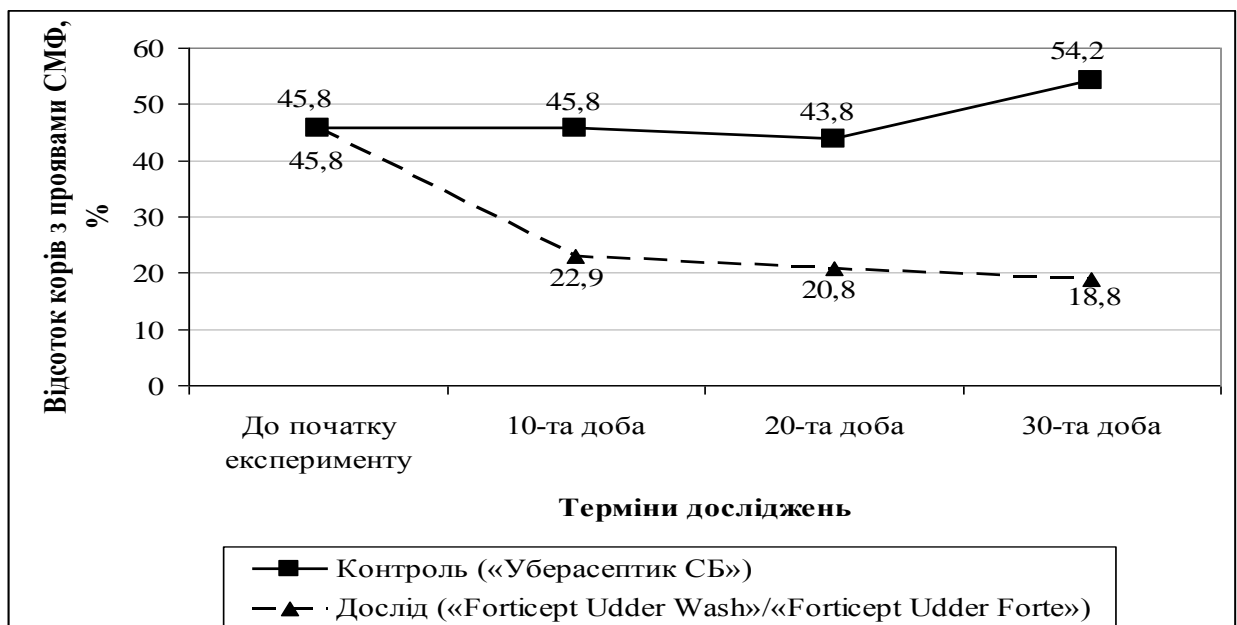


Рис. 3.35. Динаміка поширення субклінічних маститів серед корів за різних схем переддипінгу/дипінгу дійок вимені (n=48)

Таким чином, за час обстеження середнє значення прояву прихованих маститів зросло до 18,3 % у групі тварин, яких обробляли йодовмісним засобом і знизилося до 59,0 % за обробки «Forticept Udder Wash» та



«Forticept Udder Forte», що було у 2,3 раза нижчим.

Серед тварин обох груп відмічено значний початковий прояв гіперкератозів дійкового каналу, що є однією з причин виникнення маститів. Як видно з рис. 3.36, їх зниження за використання йодовмісного засобу, яким обробляли корів контрольної групи протягом 30 діб, становило лише 3,1 %, тоді як у дослідній групі він знизився на 20,6 % з тенденцією до подальшого зменшення проявів гіперкератозів.

При цьому, на 30-ту добу експерименту тварин з цією патологією у контрольній групі було на 27 % більше, ніж у дослідній.

Лабораторними дослідженнями встановлено, що вміст жиру і перетравного протеїну у молоці корів дослідної групи на 30-ту добу після застосування препаратів серії «Forticept» підвищився на 16,4 і 10,4 % ( $p < 0,05$ ) відносно даних до початку експерименту, а загального протеїну і сухої речовини знизився на 26,5 % та 16,5 % ( $p < 0,01$ ) відповідно, тоді яку контрольній групі тварин після обробки дійок вимені йодовмісним препаратом вірогідних змін вмісту в молоці жиру, протеїну, білка і сухої речовини не спостерігали.

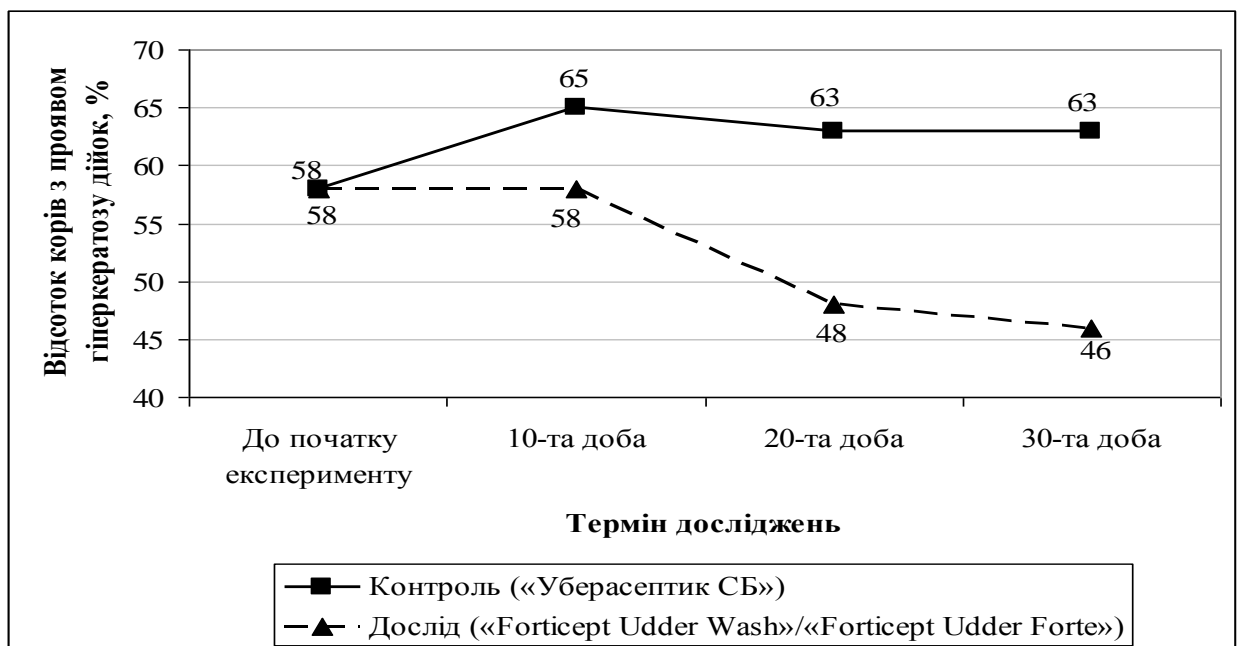


Рис. 3.36. Динаміка прояву гіперкератозу дійок при застосуванні різних схем переддипінгу/дипінгу дійок вимені (n=48)

Крім визначення показників якості молока, протимаститна програма в господарствах головним чином залежить від контролю кількості в молоці соматичних клітин (СК) і загального бактеріального забруднення. В нашому експерименті було виявлено значну різницю кількості соматичних клітин у пробах збірного молока від лактуючих корів дослідної та контрольної груп. Так, на 30-ту добу після початку гігієнічних обробок кількість СК у молоці тварин, яких обробляли гігієнічними засобами «Forticept», була нижча у 3,3 раза, а йодовмісним препаратом – у 2,1 раза.

При дослідженні КМАФАнМ у молоці корів також було виявлено вірогідне їх зниження на 9,5 % ( $p < 0,05$ ) за обробки препаратами серії «Forticept», до обробки цей показник становив  $2,3 \pm 0,03 \times 10^5$  КОУ/мл, після –  $2,1 \pm 0,03 \times 10^5$ , а у групі контролю після обробки йодовмісним засобом цей показник підвищився на 31,8 %. Загальна кількість бактерій у пробах молока від корів обох груп до обробки препаратів була  $>150$  КУО/см<sup>3</sup>, а після обробки  $>100$  КУО/см<sup>3</sup>. При цьому, інгібуючих речовин у збірних пробах молока обох груп не виявлено (табл. 3.57).

Отже, на нашу думку, показники якості молока після дії препаратів «Forticept Udder Wash» і «Forticept Udder Forte» покращувалися завдяки підвищенню вмісту жиру і перетравного протеїну поряд зі зниженням вмісту загального протеїну, сухої речовини та СК, можливо, у разі зменшення кількості мікроорганізмів (КМАФАнМ) і продуктів запалення.

Важливим фактором, який впливає на економічні показники молочної галузі, є величина надоїв і навіть незначне підвищення кількості СК може вважатися найчутливішим індикатором зниження продуктивності корів.

Так, контрольні доїння показали дещо відмінну динаміку об'ємів отриманого від корів молока у групах. Установлено, що від дослідної групи до початку експерименту було надоєно 1200 л молока, а на 30-ту добу після початку використання гігієнічного засобу «Forticept» – на 1,3 % більше і становило 1215 л. При цьому у контрольній групі надої в цей період знизились на 3,7 % – з 1396 до 1345 л.

Таблиця 3.57

Показники якості молока ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Показник	Дослідна група («Forticept»)		Контрольна група («Уберасептик СБ»)	
	вихідні дані	на 30-ту добу	вихідні дані	на 30-ту добу
Жир, %	2,62±0,10	3,05±0,14 <sup>*</sup>	2,96±0,15	2,93±0,13
Загальний протеїн, %	5,97±0,40	4,39±0,53 <sup>*</sup>	3,14±0,27	4,39±0,61
Лактоза, %	4,81±0,03	4,89±0,06	4,89±0,04	4,79±0,11
Суша речовина, %	14,36±0,42	11,99±0,22 <sup>**</sup>	13,27±0,50	12,91±0,56
Перетравний протеїн, %	2,89±0,10	3,19±0,14 <sup>*</sup>	3,26±0,13	3,18±0,10
Кількість СК, тис./мл	327,83±95,38	100,42±37,64 <sup>*</sup>	276,50±85,16	131,33±38,60 <sup>*</sup>
КМАФАнМ, КОУ/мл	2,3±0,03×10 <sup>5</sup>	2,1±0,03×10 <sup>5*</sup>	2,2±0,02×10 <sup>5</sup>	2,9±0,02×10 <sup>5</sup>
Загальне бактеріальне осіменіння, КУО/см <sup>3</sup>	>150	>100	>150	>100
Наявність інгібіторів	Відс.	Відс.	Відс.	Відс.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – відносно вихідних даних.

Результати досліджень висвітлено у наукових працях [482, 483].

### 3.6. Економічна ефективність від впровадження препаратів і схем профілактики акушерської патології та субклінічного маститу корів

Розробка заходів профілактики та лікування післяродової патології корів неможлива без застосування лікарських засобів, особливо їх економічної доступності з доведеною ефективністю, якістю за стандартами та створення системи регламентації застосування препаратів у плані забезпечення ефективної фармакотерапії.

Обчислення економічної складової у ветеринарній медицині, засновані на загальних принципах і методах економічних розрахунків, викладено у типовій нормативній методичній документації [485, 486, 487].

Деякі незручності виникають за відсутності єдиного стандарту обрахунків вартості недоотриманої продукції і приплоду від неплідної чи ялової корови, що є наслідком розбіжності у поглядах на нормативну тривалість міжотельного періоду. Методики визначення економічних збитків різні. Деякі дослідники рекомендують за основу брати собівартість недоотриманої продукції, але для кожного господарства цей показник індивідуальний. Інші вважають досконалішою оцінку вартості нецільового використання кормів [488]. Слід зауважити, що метод ґрунтується не просто на обліку кормових одиниць, а й вираховує вартість суспільно-корисного продукту, оціненого за встановленими державою закупівельними цінами, і прибуток, який можна було б отримати, згодуюючи ці корми продуктивним тваринам.

Під час визначення економічної ефективності від впровадження науково-дослідної роботи ми керувались формулою (3.1) – визначення економічного ефекту від впровадження досягнень ветеринарної науки у виробництво, запропонованою В.В. Винокуров [485]:

$$E = (C_1 - C_2) \times A_2, \quad (3.1)$$

де  $C_1$  і  $C_2$  – собівартість базових і нових досягнень ветеринарної науки;

$A_2$  – обсяг виконаної роботи в новому варіанті.

Наприклад, за період з 01.01.2017 р. по 31.01.2019 р. виробничим відділом ТОВ «ДЕВІЕ» виготовлено та реалізовано 45400 шт ін'єкційних розчинів «Енерголіт» для ветеринарної медицини на суму 5257320,0 грн. Собівартість одного флакона ємністю 250,0 мл становить 68,5 грн, а реалізаційна ціна зі складу 115,8 грн. Користуючись наведеною формулою 3.2, ми отримали економічну ефективність у 2147420,0 грн.

$$E = (115,8 - 68,5) \times 45400 = 2147420,0 \text{ грн.} \quad (3.2)$$

Отже, економічна ефективність від впровадження результатів науково-дослідної роботи з виробництва та продажу розчинів «Енерголіт» становила 2147420,0 грн., препарату для орального застосування «Кальфомін» – 43837,0 грн., піноутворюючих аерозолів «Йодозол» та «Цефтіозол» 222360,0 і 266175,8 грн відповідно. Деякі менші показники були від впровадження препаратів «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %», «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» і «Мазь для ран», а саме – 21811,20, 61035,00 і 42105,25 грн відповідно (табл. 3.58).

Використовуючи схему профілактики післяродової патології ФГ «Мрія» у 50-ти корів та схему профілактики післяродового парезу за біохімічними показниками крові у 50 корів, нам вдалося прискорити постановку діагнозу від 48–72 до 24–30 год. Усе це дало змогу вибрати оптимальну схему профілактики післяродового парезу у корів та зменшити на 58,0 грн затрати на медикаменти (у середніх цінах станом на 1.01.2018 р. – 14.10.2018 р.), а тривалість лікування до 3-х днів, а загальна економічна ефективність від запропонованого способу діагностики і вибору схеми профілактики післяродових патологій становила 2255,0 грн / гол. (табл. 3.59).

Таблиця 3.58

## Економічна ефективність з розробки препаратів

Препарат, об'єм фасування	Показник				
	Виготовлено / реалізовано препаратів, шт.	Сума від реалізації, грн	Собівартість продукції, грн	Реалізаційна ціна, грн	Економічна ефективність, грн
«Енерголіт», 250 мл	45400 / 45400	5257320,00	68,5	115,80	2147420,00
«Кальфомін», 1000 мл	590 / 590	91450,00	80,7	155,00	43837,00
«Йодозол», 53 мл	13080 / 13080	1327620,00	84,5	101,50	222360,00
«Цефтіозол», 53 мл	7117 / 7117	986416,20	101,2	138,60	266175,8
«Бленд вітамінний для ВРХ 0,2%», 2 кг	512 / 512	121856,00	195,4	238,00	21811,20
«Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3%», 3 кг	1950 / 1950	799500,00	378,7	410,00	61035,00
«Мазь для ран», 40 г	13805 / 13805	71095,75	2,1	5,15	42105,25

Таблиця 3.59

**Економічний ефект від згодовування препаратів «Кальфоміну» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3%» для корів у післяотельний період**

Позитивна зміна	Економічний ефект, грн / гол.
На 20 кг більше молока протягом перших 3-х міс. Лактації	160,0
На 60 кг більше молока з 2-го по 10-й міс.	470,0
На 25 % менше затримання посліду	375,0
На 10 % менше вибракування	1250,0
Разом	2255,0

У цьому досліді заплідненість після першого штучного осіменіння становила 39,6 % у дослідній групі порівняно з 26,4 % у контрольній. Загалом 66,7 % корів у групі, де задавали «Кальфомін» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %», стали тільними протягом перших 100 днів лактації і тільки 57,2 % корів – у контрольній групі.

При додаткових витратах у дослідній групі 400 грн/корову на «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» повернення інвестицій лише за перший місяць доїння становило 2,70:1 і 4,65:1 за всю лактацію. У цих розрахунках не взято до уваги покращення показників відтворення, яке також компенсуватиме вартість витрат на добавку.

Під час дослідження було підтверджено, що згодовування препаратів «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» коровам під час сухостою і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» після отелення є ефективною профілактикою типових захворювань післяродового періоду й покращує репродуктивну функцію.

Крім того, зниження затрат на лікування маститів та захворювань дійок

вимені (гіперкератозів, папіломатозів, тугодійності, дрібних ран та тріщин), витрат на використання неефективного засобу, а також підвищення продуктивності.

Рівень повернення інвестицій (РПІ) = 1:3-5 за рахунок зменшення витрат на лікування, зниження рівня вибракування корів, збільшення продуктивності на 3–5 л у середньому, при цьому +1 л на початку лактації додає 250 л протягом усієї лактації або 750–1250 л, або від 6- до 10-ти тис. грн додаткового чистого доходу від корови в рік, тобто на 10–15% підвищує рентабельність виробленого молока (табл. 3.60, 3.61).

Таблиця 3.60

### Економічна ефективність застосування гігієнічних засобів «Forticept»

<i>Характеристика господарства</i>	
Кількість корів	500
Середня продуктивність за 305 діб, л	5000
Продуктивність, молока за період лактації, л	2500000
<i>Затрати діпінга</i>	
Витрати на 1 доїння, мл	5
Затрати на лактацію, л	2287,5
Ціна комплексу «Forticept», грн	122,5
Вартість комплексу «Forticept» в рік, грн	280218,8

Таблиця 3.61

### Економічний ефект від виробництва продукції

Вартість молока за л		Економічна цінність, грн	
2-й сорт молока, грн	7,35	Продаж у рік, грн	18375000,0
Вищий сорт молока, грн	8,09		20212500,0

$$EE = 20212500,0 - 18375000,0 - 280218,8 = 1557281,2 \text{ грн / рік.}$$



### 3.7. Висновок до Розділу 3

Підсумовуючи дані ретроспективного аналізу відтворювальної здатності та акушерської патології корів у господарствах Рівненської і Хмельницької областей, слід зазначити, що на практиці мали місце підвищення частоти виникнення родильного парезу (12,7–20,2 %), післяродового ендометриту (15,6–21,6 %) та субклінічного маститу (19,5–20,8 %).

Ці патології мають важливе ветеринарне, економічне та соціальне значення, оскільки зумовлені незавершеністю і невідповідністю лікування та в окремих випадках призводили до розвитку важких захворювань післяродового періоду, погіршення загального клінічного стану тварини і порушення у них відтворювальної функції.

У сироватці крові корів сухостійного періоду виявлено зниження рівня загальних протеїнів на 18,8 %, їх глобулінової фракції – на 16,5 ( $p \leq 0,01$ ), концентрації глюкози – на 14,0 % ( $p \leq 0,05$ ) відносно референтних значень цих показників; також зниженим був вміст загального Кальцію (14,7 %), неорганічного Фосфору (9,0 %), Цинку (7,8 %), Купруму (18,6 %), Мангану (11,8 %), Селену (50,9 %), Йоду (33,9 %) та Кобальту (26,8 %) відносно нижнього показника референтного рівня на фоні надлишку Феруму (в 1,8 раза) відносно верхнього показника референтного рівня, тобто наявна висока імовірність виникнення післяродового парезу, затримки посліду та кетозу.

У сироватці крові корів після отелу виявлено зниження вмісту загального холестеролу (ЗХС) на 13,5 % ( $p \leq 0,05$ ), що свідчить про схильність тварин до розвитку субінволюції матки, водночас визначено нестачу загального Кальцію (8,4 %), неорганічного Фосфору (10,3 %), Цинку (4,9 %), Купруму (3,3 %), Селену (36,7 %), Йоду (39,7 %) та Кобальту (4,0 %) відносно нижнього показника референтного рівня.

У корів на 10-ту добу після розтелу спостерігали стабілізацію показників вмісту Купруму, Феруму, Йоду та загального кальцію у сироватці

крові, проте поглиблювалася нестача Цинку (12,4 %), Мангану (6,0 %), Кобальту (27,6 %), неорганічного Фосфору (28,9 %), зниженим був також вміст Селену (29,2 %) на фоні зниженого рівня альбумінів на 18,1 % ( $p \leq 0,01$ ), що може бути однією з причин затримки статевої охоти, низької заплідненості, а у подальшому – ранньої ембріональної смертності та виникнення кетозу.

При аналізі кормової бази обстежуваних господарств Рівненської і Хмельницької областей встановлено такі фактори, що сприяють виникненню акушерської патології та метаболічних хвороб у корів, а саме: невстановлені фактори токсичності кормів (загальна токсичність) – 21,4 % проб; забрудненість патогенними мікроскопічними грибами (46,7 % проб кормів вище МДР) та наявність токсиноутворювальних видів *Fusarium* і *Aspergillus* (21,4 %); мікотоксини афлатоксин В<sub>1</sub> та зеараленон у 4,7 % проб вище МДР.

У раціоні корів встановлена помірна нестача (до 15 %) Цинку, Купруму та Мангану, виражена нестача (до 25 %) Селену, Кобальту, Кальцію і Фосфору і значна нестача Йоду (–44,0 до норми) на фоні значного надлишку Феруму і Нікелю (у 3,1 та 2,7 раза відповідно) та знижений відносно норм вміст сухої речовини (на 9,5 %), сирого протеїну (на 6,6 %) і обмінної енергії (на 10,8 %) поряд з підвищенням вмісту сирого клітковини (на 13,5 %), що також призводило до зниження імунної резистентності організму та було однією з етіологічних факторів виникнення післяродового парезу, післяродового ендометриту та маститу.

В етіології післяродового парезу корів важливу роль відіграє вік тварин, генетичний фактор і сезонність захворювання. Клінічні симптоми післяродового парезу корів були типовими та перебігали у три стадії.

На основі аналізу окремих біохімічних показників крові великої рогатої худоби та аналізу ринку вітамінно-мінеральних препаратів обґрунтовано доцільність розробки та склад ветеринарних препаратів: «Енерголіт» і «Кальфомін» (у формі розчинів для ін'єкцій та для перорального застосування відповідно), «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і «Бленд

вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» (у формі порошків).

За результатами оцінювання параметрів гострої токсичності препарату «Енерголіт» його напівлетальну дозу ( $LD_{50}$ ) визначити не вдалося оскільки не спостерігали загибелі лабораторних тварин навіть при внутрішньошлунковому введення найвищої дози (25000 мг/кг маси тіла). Визначено, що препарат «Енерголіт» не викликав подразнень шкіри у кролів і не виявляв місцевопоздрознювальної дії на слизову оболонку ока. Результати досліджень дають змогу віднести препарат «Енерголіт» до IV класу небезпеки (малотоксичні речовини) (СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТу 12.1.007-76). Встановлено, що препарат стабільний упродовж 24 міс.

Після апробації комплексної схеми терапії корів із застосуванням препаратів «Енерголіт», «Кальфомін» і вітамінно-мінеральних блендів рівень загального Кальцію в крові корів на 3-тю добу після отелу зріс на 8,7 % ( $p < 0,05$ ), а на 14-ту – на 16,9 % ( $p < 0,001$ ). Аналогічна тенденція спостерігалася із вмістом неорганічного Фосфору, Цинку та Купруму. Крім того, після корекції раціону сухостійних корів препаратом «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» та після отелення препаратом «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %», вміст вітамінів А і Е відновлювався до показників фізіологічної норми. Після застосування запропонованої нами схеми випадки післяродового парезу у корів були відсутні, що підтверджує ефективність терапії розробленими ВЛЗ.

При УЗ-дослідженні репродуктивних органів корів за клінічної картини післяродового ендометриту спостерігали асиметрію товщини стінок матки, неоднорідність структури ендометрію, субінволюцію матки, наявність гіпоехогенного вмісту з гіперехогенними включеннями в порожнині матки.

З лохій та вмістимого матки виділяли грампозитивні мікроорганізми, серед яких були бактерії роду *Staphylococcus*, де домінував *S. aureus* – 42,2 %. Частка виділених *S. saprophyticus* була в 2,3 раза меншою. Крім того, 13,1 % проб були контаміновані *S. agalactiae* і 10,8 % – *S. faecalis*. Мікробні асоціації інших видів становили 15,5 %. Основними представниками грамнегативної

мікрофлори була *E. coli* (68,8 %) і *P. aeruginosa*, яка ідентифікована у 18,4 % досліджених проб. Серед досліджених препаратів, найкращу чутливість виявлено у препаратів «Цефтіозол» і «Йодозол». Чутливість мікрофлори до піноутворювального аерозолу «Цефтіозол» становила майже 100 %. Те саме спостерігали при дослідженні препарату «Йодозол», до якого були чутливими  $90,9 \pm 7,2$  % досліджених культур.

Препарат «Йодозол» у найбільшій випробуваній дозі – 25000 мг/кг (за абсолютною масою препарату) не впливає на поведінкові реакції та фізіологічні показники лабораторних тварин. Препарат «Йодозол» не чинить місцевої токсичної і подразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки кролів. За одноразового нанесення на шкірні покриви лікарського засобу у дозі 8000 мг/кг маси тіла констатували відсутність запальної реакції у місці аплікації, свербіж, розчосів, виразок і алопецій, а товщина шкірної складки не змінювалася. Згідно з вимогами СОУ 85.2-37-736:2011 і ГОСТу 12.1.007-76 засіб належить до малотоксичних речовин – 4-го класу токсичності.

Нові препарати «Йодозол» і «Цефтіозол» за трикратного внутрішньоматкового введення телицям із інтервалом 48 год у дозах, що перевищують у 10 разів рекомендовану терапевтичну, проявили себе толерантно: негативного впливу на загальний клінічний стан великої рогатої худоби і змін морфофункціонального стану їх організму не виявлено. Слід зазначити, що за введення препаратів у дозах 250 і 500 мг/кг маси тіла спостерігали вірогідні коливання біохімічних показників крові відносно контролю, проте вони були у межах фізіологічної норми.

Ефективність запропонованих схем профілактики післяродової патології показала, що комплексна терапія із застосування препаратів «Йодозол» і «Цефтіозол» сприяла швидкому відновленню біохімічних показників крові до референтних значень, ніж у тварин контрольної групи. Найбільш показовим був рівень прокальцитоніну в крові тварин I та II групи, який знижувався на 98,1–98,6 % і коливався у межах референтного рівня (0,02 нг/мл). Такі дослідження дають можливість вчасно виявити відхилення

від нормального перебігу родів чи ускладнення післяродового періоду, дає змогу запобігти розвитку запалень, що сприяє лікуванню тварин у початковій стадії захворювання.

Протягом дослідження у 39,3 % корів господарств Рівненської та 50,7 % Хмельницької областей діагностували запалення молочної залози. З кількості хворих на мастит корів субклінічний перебіг запалення вим'я виявляли у 26,3 і 29,9 %, клінічний – у 13,0 і 20,8 % відповідно. Факторами ризику виникнення маститів у господарствах були порушення санітарно-гігієнічних умов утримання корів, наявність патологій (патологічні роди, післяродовий парез, гіперкератоз, тріщини, папіломи дійок вимені).

Теоретично та експериментально обґрунтовано склад ВЛЗ для зовнішнього застосування для обробки дійок вимені корів при гіперкератозі у формі мазі під комерційною назвою «Мазь для ран».

Встановлено протимікробну активність ВЛЗ «Мазь для ран» щодо клінічних штамів та виділених ізолятів патогенних мікроорганізмів та було визначено такі концентрації складових у препараті: 4 % ефірної олії сосни сибірської, 2 % евкалипту та чайного дерева, 1,5 % гвоздики та кедрового та 1,0 % масляного розчину хлорофіліпту, решта – мазева основа.

Результати досліджень гострої токсичності вказують на те, що  $LD_{50}$  для препарату «Мазь для ран» при внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам є вищою, ніж 25000 мг/кг маси тіла (за абсолютною масою препарату). Згідно з класифікацією речовин за токсичністю і небезпечністю (вимогами СОУ 85.2-37-736:2011 і ГОСТу 12.1.007-76) препарат «Мазь для ран» належить до IV класу токсичності – речовини малотоксичні та IV класу небезпеки – речовини малонебезпечні.

Результати, отримані під час порівняння двох засобів для місцевого застосування, довели вищу ефективність композицій з ефірними оліями та масляним розчином хлорофіліпту «Мазь для ран» при ускладненні тріщинами гіперкератозу дійок молочної залози високопродуктивних корів. Також застосування досліджуваного засобу для лікування корів із важким

ураженням дійок гіперкератозом дає можливість підвищити якість молока за показником соматичних клітин і кількості мезофільних аеробних та факультативно анаеробних мікроорганізмів.

Застосування засобів для гігієни вимені «Forticept Udder Wash» та «Forticept Udder Forte» на 30-ту добу після початку обробок зменшувало кількість корів із субклінічною формою маститу на 59,0 % і випадків гіперкератозу – на 20,6 %.

Встановлено покращення показників якості молока після дії препаратів «Forticept Udder Wash» та «Forticept Udder Forte», зокрема підвищення вмісту жиру на 16,4 %, перетравного протеїну – на 10,4 % ( $p < 0,05$ ) і зниження загального протеїну на 26,5 % ( $p < 0,05$ ), сухої речовини – на 16,5 % ( $p < 0,01$ ) та СК – у 3,3 раза, можливо, внаслідок зниження КМАФАнМ – на 9,5 % і загального бактеріального обсіменіння до  $>100$  КУО/см<sup>3</sup>, відповідних продуктів запалення.

Використання препаратів серії «Forticept» дає змогу отримувати стабільні надой з тенденцією до збільшення: валовий надій у дослідній групі за 30-и добовий період зріс на 1,3 % (при зниженні показника у контрольній групі на 3,7 %).

## РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Забезпечення населення продуктами тваринного походження як найбільш біологічно повноцінними і легкозасвоюваними було і залишається головним завданням діяльності аграрно-промислового комплексу всього світу [1, 2, 3, 4]. В умовах сучасного ведення тваринництва відзначається надмірне функціональне напруження організму тварин, що веде до біохімічних, клінічних і морфологічних змін у різних органах і тканинах [5, 6, 7, 8].

Одним із найважливіших фізіологічних станів в організмі корови є перехідний період до та після отелу [9, 10, 11]. За даними різних авторів він може різнитися за тривалістю, але в середньому його визначають як термін 3 тижні до отелу і 3 тижні після [12, 13, 14]. Вважається, що найбільше метаболічних захворювань та акушерських патологій трапляються саме у цей період. Тому з одного боку здоров'я тварини перехідного періоду є важливим фактором подальшого відтворення продуктивності молочних тварин, з іншого – виникнення проблем та ризиків для наступних репродуктивних функцій [15, 16, 17, 18].

Неплідність корів завдає значних економічних збитків молочному скотарстві як у разі недоотримання приплоду та молока, так і внаслідок непродуктивних затрат на утримання та лікування неплодних тварин [487]. При порушенні оптимальних умов утримання та збалансованості годівлі у високопродуктивних тварин з'являються захворювання, пов'язані з порушенням обміну речовин, такі як післяродовий парез, кетоз, ацидоз, зміщення сичуга, порушення і зниження відтворювальної функції, хвороби статевої системи, мастити тощо [12, 14, 19].

Післяродовий парез, післяродовий ендометрит та субклінічний мастит – актуальна проблема ветеринарного акушерства з огляду на їх поширення, певні діагностичні труднощі та не завжди задовільні результати

лікування. Ці патології посідають ведуче місце у структурі запальних захворювань в акушерстві та є основною причиною порушення репродуктивної функції корів [439]. Репродуктивна здатність корови значною мірою залежить від того, як відновлюється природний стан матки у післяродовий період. Серед усіх акушерсько-гінекологічних захворювань на запальні процеси матки припадає 65 – 75 % випадків, більшість з яких мають підгострий перебіг з частими рецидивами, а на фоні зниження імунологічної реактивності організму тварин перебігають хронічно [465, 466].

Хвороби матки поширені у високопродуктивних корів і пов'язані зі зменшенням відсотка тільності після одного штучного осіменіння, збільшенням міжотельного інтервалу та відсотка вибракування тварин [511]. Відомо, що пізня діагностика запальних процесів у статевих органах тварин несвоєчасне та/або неадекватне лікування, ускладнює їх перебіг і є однією з найчастіших причин неплідності [128, 177, 192].

Крім того, одним із головних чинників, які гальмують підвищення молочної продуктивності корів і якості молока, є захворювання на мастит. Для лікування корів, хворих на мастит, найчастіше використовують антибіотики, асортимент яких у весь час розширюється. Тому їх використання призводить до появи антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів і неефективності застосування антимікробних препаратів [489, 490, 491]. Враховуючи нинішній стан проблеми якості товарного молока та молочної продукції в Україні, а також масштаби поширення в господарствах маститу, тематика забезпечення належного догляду за вимені, гігієни доїння, профілактики маститу й інших хвороб вимені потребує більш детального вивчення і максимального висвітлення згідно із сучасними знаннями та досягненнями інноваційних технологій [482]. А розробка препаратів на основі компонентів штучного та природного походження, які не виділяються з молоком і не створюють антибіотикорезистентності та схем їх застосування, є актуальним питанням ветеринарного акушерства.



Отже, на увагу заслуговують такі заходи як своєчасний контроль за станом обміну речовин і здоров'ям тварин. Рання діагностика метаболічних порушень, розробка схем профілактики з усунення несприятливих чинників і комплексне лікування тварин є необхідною умовою боротьби з цими захворюваннями та післяродовою патологією у корів. Актуальним залишається вивчення етіології і патогенезу післяродового парезу, післяродового ендометриту, субклінічного маститу корів та розробки схем їх лікування і профілактики. Водночас конструювання нових лікарських препаратів менш вартісних і більш ефективних за дією дасть змогу удосконалювати існуючі та розробляти нові схеми профілактики і лікування акушерської патології та субклінічного маститу корів.

На першому етапі роботи нами вивчено поширення акушерської патології серед корів у господарствах Рівненської ( $n = 8765$ ) та Хмельницької ( $n = 6227$ ) областей. Результати дослідження показали, що на 57 % молочних ферм Рівненської області корів повторно осіменяли протягом кількох статевих циклів. При цьому 45 % корів запліднювались через 150–180 діб після отелу. У підприємствах зафіксовано подовжений сервіс-період – 148–154 доби, а на 100 корів отримували 70–76 телят. У господарствах Хмельницької області показник міжотельного періоду дещо перевищував оптимальну тривалість у корів, що зумовлено як генетико-біологічними, так і технологічними факторами і протягом трьох лактацій на 9,4 доби за другу лактацію; 14,6 – за третю і 17,7 діб – за найвищу лактацію відповідно. Отримані дані свідчили про значне розповсюдження акушерської патології в гуртах господарств Рівненської та Хмельницької областей і вказували на поліетіологічність її виникнення, що узгоджується з даними як закордонних [16, 19], так і вітчизняних науковців [477, 478].

Наступна частина роботи була присвячена діагностичному етапу акушерської диспансеризації, за результатами якої встановлено, що причинами порушення відтворної функції корів були незаразні акушерські захворювання, серед яких домінували післяродовий парез корів (12,7–

20,2 %), післяродовий ендометрит (15,6–21,6 %) та субклінічна форма маститу (19,5–22,5 %). Враховуючи наявний науковий досвід у цьому напрямі досліджень, такі патології в основному викликаються порушеннями оптимальних умов утримання, збалансованості раціону та процесу доїння [35, 80, 93, 479, 480], а в деяких випадках неефективністю застосовуваних схем лікування чи незавершеністю і невідповідністю лікування високопродуктивних тварин [141, 177, 178, 179, 180], що, власне, і спонукало нас до удосконалення лікувально-профілактичних заходів, які запобігають розвитку цих патологій.

Проте перед розробкою схем лікування (профілактики), підбором препаратів, корекції раціонів тварин слід знати: по-перше, в якому стані знаходиться організм корови на певному етапі експлуатації (біохімія крові за інтегральними показниками обміну речовин, зокрема вітамінно-мінеральна забезпеченість), по-друге, на скільки безпечна та якісна (повноцінна) кормова база господарства, по-третє, яка патогенна (умовнопатогенна) мікрофлора наявна в гуртах великої рогатої худоби з обов'язковим визначенням її чутливості до протимікробних препаратів.

Так, проведені нами лабораторні дослідження крові корів різних фізіологічних груп виявили, що вміст загальних протеїнів був знижений на 18,8 % у період сухостою, на 6,6 % ( $p \leq 0,05$ ) – отелу і на – 5,3 % у післяотельний період, альбумінів – на 18,1 % ( $p \leq 0,01$ ) у післяотельний період. В організмі корів вміст загальних глобулінів був знижений на 16,6 % ( $p \leq 0,01$ ) тільки у період сухостою. Встановлено знижений рівень глюкози у крові корів у період сухостою на 14,0 % ( $p \leq 0,05$ ) та у корів на 1–2-гу добу після родів на 26,4 % відносно нижнього показника референтного рівня. Крім того, у отелених корів на фоні змін у протеїнограмі визначено зниження вмісту загального холестеролу (ЗХС) на 13,5 % ( $p \leq 0,05$ ) та жиророзчинного вітаміну А в 1,8 раза ( $p \leq 0,001$ ) у організмі корів сухостійного періоду, у 2,3 – отелених ( $p \leq 0,01$ ) і у 1,2 раза у тварин через 10 діб після отелу проти референтних показників.

Як показують дані літератури, захворювання корів на післяродовий парез, кетоз і жирове переродження печінки значною мірою пов'язані з нестачею глюкози [73, 75]. Одним із наслідків зниження вмісту ЗХС у корів після отелу може бути розвиток субінволюції матки, оскільки холестерол бере участь у синтезі статевих гормонів [469], а низький вміст вітаміну А свідчить про посленій захист слизових оболонок статевої системи, що може бути однією з причин розвитку післяотельних інфекцій і підтверджується даними [223, 235, 247].

Під час аналізу мінерального забезпечення великої рогатої худоби встановлено, що в організмі сухостійних корів має місце вірогідна нестача загального кальцію (14,7 %), неорганічного Фосфору (9,0 %), Цинку (7,8 %), Купруму (18,6 %), Мангану (11,8 %), Селену (50,9 %), Йоду (33,9 %) та Кобальту (26,8 %) відносно нижнього показника референтного рівня на фоні надлишку Феруму (в 1,8 раза) відносно верхнього показника референтного рівня. Отримані дані узгоджуються з наявною науковою інформацією [253-259] і свідчать про високу імовірність виникнення післяродового парезу (нестача в період сухостою Кальцію і Фосфору); затримки посліду (знижений вміст загального Кальцію, Купруму, Йоду та Селену); кетозу (нестача Кобальту); а дефіцит загального Кальцію, неорганічного Фосфору, Мангану, Селену, вітамінів А та Е у період сухостою також міг призвести до абортів і мертвонароджень, оскільки інфекційних захворювань у гурті не виявляли.

В організмі отелених корів встановлено вірогідну нестачу загального Кальцію (8,4 %), неорганічного Фосфору (10,3 %), Цинку (4,9 %), Купруму (3,3 %), Селену (36,7 %), Йоду (39,7 %) та Кобальту (4,0 %) відносно нижнього показника референтного рівня, тоді як вміст Феруму і Мангану перебувають у межах норми. Про краще забезпечення неорганічними елементами отелених корів свідчить вміст Феруму і Мангану, який перебувають у межах норми, проте у цьому фізіологічному періоді нестача Селену і Йоду на фоні нестачі вітамінів А та Е є однією з причин зниження гуморальної ланки імунної системи організму, що призводить до активації

умовно-патогенної мікрофлори та розвитку післяродового сепсису [223, 235, 247]. Крім того, знижений вміст вітаміну Е та Селену в організмі корів після отелу призводить до зниження активності антиоксидантної системи, накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, затягування процесу інволюції матки, є однією з причин виникнення затримки посліду, післяродового ендометриту та маститу, що в кінцевому результаті подовжує сервіс-період та сприяє розвитку неплідності тварин [255].

На 10-ту добу після отелення в середньому спостерігали стабілізацію показників вмісту Купруму, Феруму, Йоду та загального Кальцію у сироватці крові, проте поглиблювалася нестача Цинку (12,4 %), Мангану (6,0 %), Кобальту (27,6 %) та неорганічного Фосфору (28,9 %), зниженим був також вміст Селену (29,2 %), при цьому підвищувалося співвідношення Са:Р, що може бути однією з причин затримки статевої охоти, низької заплідненості, а у подальшому ранньої ембріональної смертності та виникнення кетозу (як описано у працях [89, 90, 91, 92, 93, 94]).

Таким чином, отримані дані свідчили про можливу неповноцінність кормової бази господарств та наявність небезпечних факторів у кормах, що підтвердилося результатами хіміко-токсикологічних досліджень кормів.

При аналізі кормової бази обстежуваних господарств Рівненської і Хмельницької областей встановлено такі фактори, що сприяють виникненню акушерської патології та метаболічних хвороб у корів, а саме: невстановлені фактори токсичності кормів (загальна токсичність) – 21,4 % проб; забрудненість патогенними мікроскопічними грибами (46,7 % проб кормів вище МДР) та наявність токсиноутворювальних видів *Fusarium* та *Aspergillus* (21,4 %); мікотоксини афлатоксин В<sub>1</sub> та зеараленон у 4,7 % проб вище МДР; помірна нестача у раціоні корів таких неорганічних елементів (до 15 %), як Цинк, Купрум та Манган, виражена нестача (до 25 %) Селену, Кобальту, Кальцію і Фосфору, значна нестача Йоду (–44,0 до норми) на фоні значного надлишку Феруму і Нікелю (в 3,1 і 2,7 раза відповідно) та знижений відносно

норм вміст сухої речовини (на 9,5 %), сирого протеїну (на 6,6 %) й обмінної енергії (на 10,8 %) поряд з підвищенням вмісту сирого клітковини (на 13,5 %).

Отримані дані корелювали з показниками сироватки крові корів відповідних господарств, що і стало підґрунтям для розробки вітамінно-мінеральних ветеринарних лікарських засобів «Енерголіт» та «Кальфомін», «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %».

«Енерголіт» – комплексний препарат в етіотропній, симптоматичній, заміщувальній терапії неінфекційних та інфекційних захворювань, корекції та нормалізації обмінних процесів у тварин з таким складом вітамінів:  $V_1$  – 0,1 мг,  $V_2$  – 0,02,  $V_3$  – 1,5,  $V_5$  – 0,05,  $V_6$  – 0,15,  $V_{12}$  – 0,03 мг. Допоміжні речовини: глюкоза – 30 мг, сорбітол – 20, ацетат натрію – 2,6, натрію хлорид – 6, калію хлорид – 0,4, кальцію хлорид – 0,2, магнію хлорид – 0,2 мг аргінін, глютамінова кислота, лізин, метіонін, вода для ін'єкцій – до 1 мл.

ВЛЗ «Кальфомін» (розчин для орального застосування) – комплексний оральний препарат, який застосовують для корекції та нормалізації обмінних процесів, в основі яких лежить порушення мінерального обміну. В 1 мл препарату міститься діючих речовин: Ca – 20,624 мг,  $P_2O_5$  – 128,47 мг, Mg – 3,204, K – 1,046, Na – 1,576, Zn – 6,2, Mn – 0,478, Co – 0,228, Cu – 0,239, метіонін – 10,0, лізин – 6,2, аргінін – 2,0 мг, наповнювач – до 1 мл.

«Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %», призначений для сухостійних корів. В 1 кг бленду містяться: вітаміни А – 5000 тис. МО;  $D_3$  – 1000 тис. МО; Е – 37,54 г, Кобальт – 600 мг, Йод – 1150 мг, Цинк – 15000 мг; Купрум – 8000 мг; Манган – 8000 мг; Селен – 150 мг; Actigen – 200 г і наповнювач (кукурудзяний глютен) до 1 кг.

«Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» призначено для корів після отелення та під час лактації. В 1 кг бленду містяться: вітаміни А – 6670 тис. МО,  $D_3$  – 835 тис. МО; Е – 26,62 г; Кобальт – 1000 мг; Йод – 1000 мг; Цинк – 20000 мг; Купрум – 10000 мг; Марганець – 10000 мг; Селен – 200 мг; Actigen – 65 г і наповнювач (кукурудзяний глютен) до 1 кг.

На основі цих препаратів розроблено та науково обґрунтовано схему профілактики акушерської патології корів, що включає в себе застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт». Розчин вводили коровам внутрішньовенно одразу після отелення, 1 раз на добу, протягом 3-х діб у дозі – 50–100 мл на 100 кг маси тіла.

Нестачу вітамінів А, Е та Кобальту нормалізували через введення у раціон коровам сухостійного періоду – задавали 2 кг препарату «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2%» на 1 т кормосуміші одразу після родів, упродовж усього післяродового періоду коровам вводили 3 кг препарату «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3%» на 1 т кормосуміші. Крім того, вміст мікро- і макроелементів у організмі корів відкоригували завдяки пероральному введенню препарату «Кальфомін», який містить легкозасвоювані сполуки Кальцію, Фосфору, Магнію, Натрію, Мангану, Цинку, Купруму, Кобальту, а також Метіону та Лізину.

Нестачу Селену коровам нормалізували через введення підшкірно ВЛЗ «Девівіт Селен», 1 мл препарату на 50 кг маси тіла, 2 рази з інтервалом один місяць, перша ін'єкція через 3 доби після родів.

Отримані нами дані свідчать про ефективність вказаної схеми, яка полягала у нормалізації обміну речовин в організмі отелених корів завдяки відновленню вуглеводного балансу (за вмістом глюкози та зниження кетонових тіл), стимулюванню системи антиоксидантного захисту організму (накопичення вітамінів А і Е) та поповненню резерву макро- і мікроелементів. Зокрема, на 3-тю добу після застосування комплексної схеми профілактики акушерської патології розробленими препаратами концентрація глюкози в сироватці крові корів зросла на 7,6 % відносно контролю ( $p < 0,05$ ), на 6-ту добу введення – при цьому вірогідне перевищення контролю становило вже 32,0 %, тоді як на 14-ту добу досліджу концентрація глюкози стабілізувалася у межах норми і була вірогідно вищою за контроль на 61,8 %. До введення препаратів вміст кетонових тіл в організмі корів становив  $2,0 \pm 0,04$  ммоль/л, на 3-тю добу після отелу цей показник в організмі корів дослідної групи

знизився на 10,8 % відносно контрольної, на 6-ту добу – на 26,3 % і на 10-ту добу після отелу у корів дослідної групи рівень кетонових тіл знизився до  $0,5 \pm 0,09$  ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ) проти корів контрольної групи, де він залишився на рівні  $1,1 \pm 0,17$  ммоль/л.

Вміст вітамінів А і Е після корекції раціону сухостійних корів препаратом «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» та отелених «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» відновлювався до показників фізіологічної норми (не менше 25 мкг% і 4–6 мкг/мл відповідно) на 14-ту добу введення.

Після застосування коровам препарату «Кальфомін» рівень загального Кальцію у сироватці крові дослідної групи на 3-тю добу досліду не мав вірогідної різниці з контролем, а починаючи з 6-ї доби, стабілізувався до фізіологічної норми (2,25– 3,00 ммоль/л) і залишався у межах норми на 14-ту добу експерименту (відповідне перевищення контролю ( $p < 0,01$ ) становило 8,7 і 16,9 %). Концентрація неорганічного Фосфору в організмі корів показово виявилася на 6-ту добу, підвищившись на 28,7 % ( $p < 0,001$ ) і приходила до норми (1,45–2,1 ммоль/л), а на 14-ту добу перевищення становило 56,7 % ( $p < 0,001$ ).

Застосування розроблених препаратів дало змогу вдвічі збільшити кількість здорових корів та успішно профілакувати післяродовий парез (оскільки протягом 10-ти діб після отелення не спостерігали випадків цього захворювання у пролікованих тварин). Також зменшилася кількість таких випадків, як набряк вимені у корів на 30,5 %, ідіопатичних абортів на 45,8 %, затримки посліду на 20,5 %. У групі корів, яким було застосовано вказану терапію, у 2,1 раза зменшилася кількість тварин, яких доводилося повторно осіменяти протягом кількох статевих циклів, були відсутні випадки мертвонароджень та ранньої ембріональної смертності. Слід зазначити, що такий ефект забезпечувало тільки комплексне застосування розроблених препаратів.

Проте навіть ідеально збалансований раціон за умов наявності умовно патогенної мікрофлори в гурті не може повністю забезпечити захист тварин

від післяродового ендометриту та маститу (особливо субклінічної його форми), що підтверджується даними літератури [110, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 479, 491]. Тому наступним напрямом наших досліджень стала розробка засобів лікування та профілактики післяродового ендометриту корів, а також схем їх застосування.

У цьому напрямі одним із завдань дослідження було проведення бактеріологічних досліджень, спрямованих на ідентифікацію збудника та встановлення чутливості до антибіотиків. З таким підходом можна встановити істинні причини виникнення ендометритів та маститів.

У результаті комплексного аналізу причин виникнення ендометритів корів встановлено, що в етіологічній структурі бактеріальних збудників переважають грампозитивні мікроорганізми, серед яких були бактерії роду *Staphylococcus*, де домінував *S. aureus* – 42,2 %. Частка виділених *S. saprophyticus* була у 2,3 раза меншою. Крім того, 13,1 % проб лохий були контаміновані *S. agalactiae* і 10,8 % – *E. faecalis*. Мікробні асоціації інших видів становили 15,5 %. Основними представниками грамнегативної мікрофлори були мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*, серед яких найчастіше виділялись *E. coli* (68,8%). Грамнегативна аеробна мікрофлора представлена *P. aeruginosa*, ідентифікована у 18,4 % досліджених проб. Отримані дані узгоджувалися з літературними даними [169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176], проте залежали від індивідуальних особливостей господарств.

Проведеними нами дослідженнями встановлено, що низьку протимікробну дію щодо досліджених культур проявляли аміноглікозиди. Так, культури *E. coli* були взагалі нечутливими до гентаміцину та амікацину, а також у 61,2 % – до канаміцину. Чутливість золотистого стафілококу до гентаміцину становила  $84 \pm 6,7$  %, однак він виявився стійким до дії інших аміноглікозидів. Менш стійкими були культури *S. agalactiae*. Його чутливість була у межах 26,6–73,3 %. При цьому досліджені препарати аміноглікозидів не впливали на ріст *E. faecalis*.



Зауважимо, що оцінка чутливості виділених культур до дії  $\beta$ -лактамних антибіотиків показала, що майже всі бактерії проявляли стійкість до пеніциліну, клоксациліну та амоксициліну. Лише  $44,4 \pm 3,9$  % культур *E. coli* були чутливими до дії амоксициліну. Висока стійкість стафілококів до антибіотиків пеніцилінового ряду вказує на здатність мікроорганізмів до високого рівня продукції  $\beta$ -лактамаз, що доволі сильно впливає на правильність вибору антибактеріальних препаратів для досягнення максимального терапевтичного ефекту в майбутньому.

На нашу думку, висока резистентність мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів виникає через безконтрольне та безсистемне застосування антибіотиків для лікування великої рогатої худоби та узгоджується з даними українських та закордонних учених [512, 513, 514].

Поряд з цим серед досліджених антимікробних препаратів на мікрофлору, яка виділена при ендометритах, найкраще діяли йодовмісні та засоби із цефтіофуром, що узгоджується з даними Hoekstra M. J., Westgate S. J., Mueller S., 2017; M. R. Silas et al., 2017; Никитин В. Я. и др., 2001; Анзоров В. А., Абасов Ш. М., 2017; A. D. Cristillo et al., 2019; Galvgo K. N. et al., 2009 [349, 351, 366, 367, 389, 397].

Отримані результати та маркетингові дослідження дали підставу для розробки піноутворювальних аерозолів для внутрішньоматкового введення «Цефтіозол» та «Йодозол». Чутливість мікрофлори до піноутворювального аерозолу «Цефтіозол» становила 96–100 %, а «Йодозолу» – 91–100 %.

Що стосується маститів, то в основному потрапляння мікроорганізмів у вим'я корів відбувається через дійковий канал (оскільки повне його закриття в окремих тварин триває до 2-х год) [205]. Тому саме у цей період потрібно створити штучний бар'єр на шляху до проникнення патогенів, що можна забезпечити обробкою дійок після кожного доїння спеціальними засобами [206, 207, 208]. Проте вказані вище засоби мають бути нетоксичними, ефективними та екологічними. Таким вимогам відповідають препарати рослинного походження [291, 292, 293, 294, 295].

За даними бактеріологічного дослідження, на штамів мікроорганізмів проведено порівняльне дослідження бактерицидної дії ефірних рослинних олій різного складу, зокрема 4 %-ї ефірної олії сосни сибірської, 2 %-ї ефірної олії евкаліпту, 1,5 %-ї ефірної олії гвоздики, 1,5 %-ї ефірної олії кедра, 2 %-ї ефірної олії чайного дерева та 1 %-ї олійного розчину хлорофіліпту, що й увійшло до складу експериментального препарату «Мазь для ран». Порівняльний аналіз протимікробної активності засобу «Мазь для ран» показав, що зони затримки росту для тест-культур *E. coli* та *S. aureus* під дією ефірних олій і масляного розчину хлорофіліпту були вдвічі більшими, ніж під дією препарату порівняння «Мазь кліндаміцинова 2%» ( $p \leq 0,05$ ). Зони затримки росту тест-культур *Str. agalactiae* і *P. fluorescens* були майже у півтора раза більшими порівняно з маззю на основі кліндаміцину і становили  $16,8 \pm 0,55$  і  $12,1 \pm 0,55$  мм відповідно, що підтверджує наявну антибактеріальну дію фітопрепаратів, описану в літературі [291, 292, 293, 294, 295].

Крім того, у схему профілактики маститу запропоновано гігієнічні лікарські засоби для обробки дійок вимені, до доїння «Forticept Udder Wash» та після доїння «Forticept Udder Forte», проте на них ми зупинимося дещо пізніше при аналізі клінічних випробувань.

Отже, під час досліджень було розроблено кілька нових ветеринарних препаратів для лікування та профілактики акушерської патології корів, які потребували впровадження у практику. Оскільки однією з вимог застосування ветеринарних препаратів в Україні на продуктивних тваринах є проведення доклінічних та клінічних досліджень, одним з етапів роботи стало вивчення впливу розроблених препаратів на організм лабораторних тварин.

Так, ветеринарний препарат «Енерголіт» за умов внутрішньошлункового введення білим щурам у дозах 5000, 10000, 15000, 20000 і 25000 мг/кг не викликав загибелі тварин протягом 14-ти діб спостереження, не проявляв місцевоподразнювальної дії на шкіру та слизову

оболонку ока кролів, що дало змогу згідно з класифікацією речовин за токсичністю віднести його до речовин відносно нешкідливих (VI клас;  $LD_{50} > 15000$  мг/кг), а за ступенем небезпечності – до IV класу – малонебезпечних речовин ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) [401, 425]. Стабільність препарату при зберіганні у герметично закритому, стерильному флаконі становить 12 міс.

Доведено безпечність та нешкідливість препарату «Йодозол» для білих щурів і мишей. У гострому експерименті за умов внутрішньошлункового введення білим щурам і мишам у дозах 5000–25000 мг/кг не викликав загибелі тварин протягом 14-ти діб спостереження. Не виявлено також місцево-подразнювальної дії препарату на шкіру і слизову оболонку ока кролів та алергенних властивостей, що дало змогу відповідно до класифікації речовин за токсичністю віднести його до речовин відносно нешкідливих (VI клас;  $LD_{50} > 15000$  мг/кг), а за ступенем небезпечності – до IV класу – малонебезпечних речовин ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) [401, 425]. Граничний термін зберігання препарату «Йодозол» становить 24 міс.

У підгострому експерименті при внутрішньошлунковому введенні препарату «Йодозол» білим мишам упродовж 21-ї доби в дозах  $1/250$  (0,1 мл/кг маси тіла);  $1/50$  (0,5 мл/кг маси тіла) і  $1/25$  (1 мл/кг маси тіла) від максимально введеної під час проведення гострого досліду (25 мл/кг маси тіла) не виявлено істотних змін у поведінці дослідних тварин, що свідчить про відсутність патологічної дії на нервову систему [401]. Аналіз гематологічних показників свідчить про тенденцію до зниження вмісту гемоглобіну та кількості еозинофілів і тенденцію до збільшення кількості моноцитів у крові тварин дослідних груп, які отримували підвищені дози препарату, проте через 14 діб після припинення введення препарату «Йодозол» гематологічні показники в усіх групах приходили до таких, як у контролі, що свідчить про відсутність гемотоксичної дії [401]. Під час аналізу біохімічних показників крові мишей після 21-ї доби введення препарату в дозах 0,5 і 1,0 мл/кг маси тіла встановлювали порівняно з контролем підвищення активності специфічних для печінки ензимів АлАТ та АсАТ, концентрації сечовини і

глюкози, а за введення засобу «Йодозол» у дозі 1,0 мл/кг маси тіла ще й активності лужної фосфатази ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, тоді як на 15-ту добу після припинення введення препарату біохімічні показники крові мишей вірогідно не відрізнялися від контрольних. Слід також зазначити, що середні значення цих показників не перевищували верхніх меж норми для цього виду протягом експерименту. Отримані дані свідчать про активацію детоксикаційної функції печінки і нирок та можливе тимчасове порушення глікогенсинтезувальної функції печінки чи підвищення інтенсивності окиснення вуглеводів [438, 459, 469]. Отже, можна зробити висновок про відсутність гепато- та нефротоксичної дії препарату «Йодозол» на організм лабораторних тварин за умов підгострого експерименту.

Під час внутрішньошлункового введення препарату «Йодозол» у дозах  $1/250$  (0,1 мл/кг маси тіла);  $1/50$  (0,5 мл/кг маси тіла) і  $1/25$  (1,0 мл/кг маси тіла) від максимально введеної під час проведення гострого дослідження (25 мл/кг маси тіла) білим щурам у хронічному експерименті (30 діб) також не спостерігали клінічних ознак отруєння препаратом, проте у тварин другої та третьої дослідних груп на 31-шу добу вірогідно тривалішим був час гексеналового сну, що свідчить про зниження детоксикаційної функції печінки у разі подовження біотрансформації гексеналу [515] і підтверджується збільшенням маси цього органу та біохімічними дослідженнями крові. Хронічне введення білим щурам препарату «Йодозол» протягом 30-ти діб у дозі 1,0 мл/кг маси тіла призводило до вірогідного зниження відносно контролю рівня гемоглобіну та еритроцитів поряд зі зростанням кількості лейкоцитів, зниження концентрації загальних протеїнів і активності АлАТ поряд з підвищенням активності ЛФ і АсАТ, концентрації глюкози, сечовини і креатиніну, проте такі коливання відбувалися у межах референтних рівнів. За менших дозувань середні гематологічні показники дослідних та контрольних груп тварин не мали виражених відмінностей, а біохімічні – мали менш інтенсивний характер. Отримані дані свідчать про активізацію адаптаційних функцій організму щурів у відповідь на дію препарату за хронічного

введення підвищених доз [469] та відносну безпечність лікарського засобу «Йодозол».

Під час доклінічних досліджень лікарського препарату «Мазь для ран» встановлено, що гостра токсичність  $LD_{50}$  препарату при внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам є вищою, ніж 25000 мг/кг маси тіла (за абсолютною масою), препарат також не володів сенсibiliзуючою і подразнювальною дією при нанесенні на шкіру та слизові оболонки лабораторних тварин, що дало змогу відповідно до класифікації речовин за токсичністю віднести його до речовин відносно нешкідливих (VI клас;  $LD_{50} > 15000$  мг/кг), а за ступенем небезпечності – до IV класу – малонебезпечних речовин ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) [401, 425].

При оцінюванні підгострої дії засобу на організм лабораторних тварин за умов перорального введення на 21-шу добу застосування препарату в дозі  $1/10$  від максимально введеної в гострому експерименті (2500 мг/кг маси тіла) у крові щурів встановлено, що показники вмісту загального гемоглобіну та кількості еритроцитів вірогідно перевищували контроль, тоді як гематокрит і кількість лейкоцитів знижувалися відносно контролю ( $p < 0,001$ ), однак коливання показників були в межах референтних рівнів, а отримані дані свідчили про можливу стимулювальну дію препарату на органи кровотворення та відсутність токсичної дії. При розрахунку коефіцієнтів маси внутрішніх органів було встановлено, що коефіцієнт маси легень був вищими за контроль ( $p < 0,05$ ), а нирок – відповідно нижчим, тоді як значення коефіцієнтів маси печінки, серця та селезінки не відрізнялися від таких у тварин контрольної групи, що підтверджує відсутність токсичної дії препарату «Мазь для ран», і свідчить про розвиток адаптогенних процесів в організмі щурів дослідної групи [401].

За даними досліджень ембріотоксичності, мутагенності, тератогенності та впливу на постнатальний розвиток щуренят препарату «Мазь для ран» встановлено, що багаторазове дермальне нанесення засобу вагітним щурам у різні терміни вагітності не викликало у тварин ознак токсикозу. Показники

перед- і постімплантаційної ембріональної летальності у щурів дослідних групах не мали вірогідних відмінностей порівняно з показниками у контролі. У ембріонів тварин, оброблених препаратом «Мазь для ран» в період вагітності, не встановлено дефектів розвитку кісткової системи, що свідчить про відсутність порушень процесів остеогенезу, що підтверджує безпечність препарату «Мазь для ран».

Отже, результати доклінічних випробувань вказували на те, що розроблені препарати є нешкідливими для лабораторних тварин та можуть бути застосовані для клінічних випробувань.

Клінічне дослідження являє собою науковий експеримент, який проводять на цільових тваринах, є ключовою й обов'язковою передумовою створення та апробації ветеринарних препаратів і схем їх застосування [476].

Під час апробації на телицях піноутворювальних аерозолів «Йодозол» і «Цефтіозол» визначено їх толерантність як у терапевтичній, так і у 10-тикратній дозі для телиць, про що свідчить відсутність у тварин клінічних ознак отруєння, відхилень окремих гематологічних і біохімічних показників крові та змін середніх показників розмірів матки при УЗ-дослідженні.

Доведено терапевтичну ефективність вказаних вище препаратів при післяродовому ендометриті у корів. Порівнюючи зі стандартною схемою лікування (контролем), встановлено, що у корів 1- («Цефтіозол») та 2-ї груп («Йодозол») закінчення виділень лохій спостерігали на 9-ту та 8,9-ту добу, інволюція матки – на 13-ту та 12,8-ту добу раніше, ніж у корів контрольної групи, що призвело до скорочення тривалості сервіс-періоду на 8,5 і 9,8 діб проти корів контрольної групи. У цих тварин значно підвищилися показники заплідненості, а індекс осіменіння становив 1,2 і 1,1, що достовірно нижче, ніж у третій контрольній групі – 1,5. Отримані дані вказують на необхідність включення розроблених препаратів у лікувально-профілактичні схеми акушерської патології на молочно-товарних комплексах і узгоджуються з даними закордонної літератури щодо ефективності йодовмісних та препаратів з цефтіофуrom [182, 348, 350, 359, 390, 394, 395].

На цьому етапі досліджень також запропоновано додатковий діагностичний критерій, який вказує на початок розвитку запального процесу в організмі корів після отелення – це вміст прокальцитоніну в сироватці крові, який становив від  $1,23 \pm 0,14$  до  $1,39 \pm 0,14$  нг/мл, що вказує на системну відповідь організму з перебігом гострої форми запального процесу у хронічну. Відмічено, що застосована у досліді комплексна терапія дала швидше відновлення референтних значень біохімічних показників крові, ніж у тварин контрольної групи. Найбільш показовим був рівень прокальцитоніну в крові тварин першої та другої груп, який знижувався на 98,1-98,6 % і коливався у межах референтного рівня (0,02 нг/мл). Слід зазначити, що до наших досліджень цей показник не використовували при діагностиці акушерських патологій великої рогатої худоби, хоча його досить широко застосовують у медичній практиці [516, 517].

Препарат на основі ефірних олій та олійного розчину хлорофіліпту «Мазь для ран» апробовано на коровах, доведено його терапевтичну ефективність при лікуванні гіперкератозу дійок вимені. Вже на 7-му добу курсу лікування у 6-ти корів (75,0 %) спостерігали загоєння тріщин, при цьому у 5-ти тварин (62,5 %) відмічався перехід захворювання в неускладнену форму гіперкератозу, у 4-х (50,0 %) пройшло більш виражене покращення упродовж патологічного процесу з відторгненням кератинових нашарувань на верхівці соска. Фармакологічна композиція «Мазь для ран» показала 100 %-ву лікувальну ефективність при такій патології, середній термін загоєння тріщин дійок становив  $7,4 \pm 0,4$  доби. Лікувальна ефективність препарату відзначилася і на рівні соматичних клітин у молоці. При цьому кількість четвертей вимені із вмістом соматичних клітин понад 300 тис./мл молока знизилася в обох групах, а саме: у дослідній групі – на 18,0 %, у контрольній – на 25,1 %. Отримані дані узгоджуються з даними літератури щодо застосування мазей з фітокомплексами у ветеринарній дерматології [292, 337, 339].

Однією з основних умов отримання молока, неконтамінованого мікроорганізмами, є проведення ефективної обробки вимені перед доїнням. Молоко, отримане від корів після гігієнічних діппінг-процедур, має оптимальну кількість СК і нормативні показники бактеріологічної безпеки [205]. Навіть незначне підвищення кількості СК може вважатися найчутливішим індикатором, який сигналізує про зниження молочної продуктивності ще на початку патологічних змін анатомії і фізіології вимені. Причиною цього є різні захворювання, часто – саме СФМ [209, 212].

Тому одним з елементів програми профілактики маститу на фермі є використання засобів для обробки вимені до та після доїння.

Нині до лінійки гігієнічних засобів для обробки вимені увійшли новинки: препарати «Forticept Udder Wash», що у своєму складі містить бензалконію хлорид і косметичні компоненти по догляду за шкірою (екстракти ромашки та деревію) та «Forticept Udder Forte», до складу якого входять активні компоненти штучного (бензетонію хлорид) та природного походження (олія чебрецю, ланолін, екстракти ромашки і деревію).

Проте ці препарати не були апробовані в умовах сучасного ведення молочного скотарства України, а відтак метою наших досліджень стала апробація експериментальних зразків засобів для гігієни вимені «Forticept Udder Wash» і «Forticept Udder Forte» під час профілактики субклінічного маститу у корів.

Дослідженнями встановлено вплив препаратів до доїння «Forticept Udder Wash» і після доїння «Forticept Udder Forte» на стан шкіри дійок вимені та показників якості молока, доведено їхню ефективність під час профілактики субклінічного маститу у корів. Відзначено, що застосування засобів для гігієни вимені «Forticept Udder Wash» та «Forticept Udder Forte» на 30-ту добу після початку обробок зменшувало кількість корів з субклінічною формою маститу на 59 % і випадків гіперкератозу на 20,6 %.

Також встановлено покращення показників якості молока після дії препаратів «Forticept Udder Wash» та «Forticept Udder Forte», зокрема



підвищення вмісту жиру на 16,4 %, перетравного протеїну на 10,4 % ( $p < 0,05$ ) і зниження білка на 26,5 % ( $p < 0,05$ ), сухої речовини на 16,5 % ( $p < 0,01$ ) та СК у 3,3 раза, можливо, внаслідок зниження КМАФАнМ на 9,5 % і загального бактеріального обсіменіння до  $>100$  КУО/см<sup>3</sup>, відповідних продуктів запалення.

Багато вчених довели наявність тісного кореляційного зв'язку між вмістом СК у молоці і величиною надоїв [484], що узгоджується з нашими дослідженнями відносно використання препаратів серії «Forticept», а саме: дають змогу отримувати стабільні надої з тенденцією до збільшення (валовий надій у дослідній групі за 30-добовий період зріс на 1,3 % (при зниженні показника у контрольній групі на 3,7 %).

Таким чином, розроблені препарати «Енерголіт» та «Йодозол» успішно пройшли доклінічні, клінічні випробування та технологічну адаптацію. На ці препарати отримали свідоцтво про державну реєстрацію в Україні. За результатами клінічних випробувань препаратів «Енерголіт» і «Йодозол» розроблено схеми використання та проведено роботу щодо їх впровадження у промислове виробництво. Кормові суміші «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %», які виробляють на підставі зареєстрованих Технічних умов України, теж впроваджені у виробництво. Результати доклінічних та клінічних досліджень препаратів «Кальфомін», «Цефтіозол», «Мазь для ран» «Forticept Udder Wash» та «Forticept Udder Forte» увійшли до реєстраційних досьє, реєстрація яких перебуває на завершальному етапі.

На кожен із препаратів розроблено інструкцію та схему його використання у практичній ветеринарній медицині, а також розширено комплекс диференційованих діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для ефективної терапії післяродового парезу, післяродового ендометриту та субклінічного маститу корів.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розв'язано актуальну проблему сучасної ветеринарної фармакології та акушерства щодо розробки нових препаратів і схем їхнього застосування для лікування та профілактики акушерської патології у корів завдяки проведеному експериментальному та теоретичному обґрунтуванню застосування нових вітамінно-мінеральних препаратів «Енерголіт», «Кальфомін», «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» для профілактики післяродового парезу у корів; антимікробної дії у формі пінного аерозолу «Йодозол» та «Цефтіозол» для лікування і профілактики післяродового ендометриту корів; для лікування гіперкератозу дійок вимені корів розроблено препарат для зовнішнього застосування «Мазь для ран». Для профілактики субклінічного маститу запропоновано гігієнічні лікарські засоби для обробки дійок вимені до доїння «Forticept Udder Wash» та після доїння «Forticept Udder Forte».

1. У чотирьох провідних господарствах Рівненської та двох Хмельницької областей частою акушерською патологією корів ( $n=13107$ ) був післяродовий парез (12,7–20,2 %), післяродовий ендометрит (15,6–21,6 %) і субклінічний мастит (19,5–20,8 %).

2. Встановлено, що у корів сухостійного періоду був заниженим вміст загального протеїну на 18,8 % ( $p \leq 0,05$ ), глюкози – на 14,0 ( $p \leq 0,05$ ), загального Кальцію – на 14,7 ( $p \leq 0,05$ ), неорганічного Фосфору – на 9,0 ( $p \leq 0,05$ ), Цинку – на 7,8 ( $p \leq 0,05$ ), Купруму – на 18,6 ( $p \leq 0,01$ ), Мангану – на 11,8 ( $p \leq 0,05$ ), Селену – на 50,9 ( $p \leq 0,001$ ), Йоду – на 33,9 ( $p \leq 0,01$ ) і Кобальту – на 26,8 % ( $p \leq 0,01$ ) відносно нижнього показника референтного рівня на фоні надлишку Феруму в 1,8 раза ( $p \leq 0,01$ ) відносно верхнього показника референтного рівня, що призводило до розвитку післяродового парезу, затримки посліду та кетозу. У корів після отелу зниження вмісту загального холестеролу (ЗХС) на 13,5 % ( $p \leq 0,05$ ) свідчило про розвиток субінволюції матки, а на 10-ту добу після розтелу поглиблювалася нестача Цинку на

12,4 % ( $p \leq 0,05$ ), Кобальту – на 27,6 ( $p \leq 0,01$ ) та неорганічного Фосфору – на 28,9 % ( $p \leq 0,001$ ), вміст Селену становив 29,2 % ( $p \leq 0,001$ ), що було причиною затримки статевої охоти, низької заплідненості та ранньої ембріональної смертності.

3. У раціоні корів у сухостійний період встановлено вірогідну нестачу (15 %) Цинку, Купруму, Мангану і (25 %) Селену, Кобальту, Кальцію, Фосфору, а також 44 % Йоду на фоні значного надлишку (у 3,1 і 2,7 раза відповідно) Феруму і Нікелю. За результатами даних щодо складу кормів, біохімічних показників крові, обґрунтовано доцільність розробки та склад препаратів: для ін'єкцій – «Енерголіт», для перорального застосування – «Кальфомін», «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %» і «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %».

4. Доклінічними дослідженнями визначено, що препарат «Енерголіт» належить до IV класу токсичності – малотоксичні речовини, оскільки, за результатами оцінки параметрів гострої токсичності препарату на білих щурах, його напівлетальну дозу ( $LD_{50}$ ) визначити не вдалося навіть за внутрішньошлункового введення найвищої дози (25000 мг/кг маси тіла). Препарат «Енерголіт» не викликав подразнень шкіри у дозі 5000 мг/кг і в дозі 100 мг/кг маси тіла не виявляв місцевоподразнювальної дії на слизову оболонку ока у кролів. Встановлено, що протягом двох років зберігання, а також однієї доби після проколу пробки стерильною ін'єкційною голкою в первинному пакуванні за температури від 5 до 25 °C та відносної вологості повітря ( $60 \pm 5$  %) три досліджувані серії препарату «Енерголіт» показали постійність складу протягом всього досліджуваного періоду.

5. Після застосуванням препаратів «Енерголіт», «Кальфомін» і вітамінно-мінеральних блендів вміст глюкози в організмі корів підвищувався на 61,8 % ( $p < 0,05$ ), загального Кальцію – на 16,9 ( $p < 0,01$ ), неорганічного Фосфору – на 56,7 ( $p < 0,001$ ), Цинку і Купруму – на 42,2 і 46,7 % відповідно проти контролю. Після корекції раціону сухостійних корів препаратом «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %», а після отелення препаратом «Бленд

вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» вміст вітамінів А і Е відновлювався до показників фізіологічної норми. Після застосування запропонованої нами схеми випадки післяродового парезу у корів були відсутні.

6. З вмістимого матки виділяли грампозитивні бактерії роду *Staphylococcus*, де домінував *S. aureus* – 42,2 %. Частка виділених *S. saprophyticus* була у 2,3 раза меншою. Крім того, 13,1 % проб були контаміновані *S. agalactiae* і 10,8 % – *E. faecalis*. Мікробні асоціації інших видів становили 15,5 %. Основними представниками грамнегативної мікрофлори були *E. coli* (68,8 %) і *P. aeruginosa*, які ідентифіковано у 18,4 % досліджених проб. Серед досліджених препаратів найкраще діяли препарати експериментальної серії «Цефтіозол» та «Йодозол». Чутливість мікрофлори до піноутворювального аерозолу «Цефтіозол» становила 100 %, а «Йодозол» –  $90,9 \pm 7,2$  %.

7. Доклінічними дослідженнями встановлено, що застосування препарату «Йодозол», навіть у найбільшій випробуваній дозі – 25000 мг/кг (за абсолютною масою препарату), не впливає на поведінкові реакції та фізіологічні показники лабораторних тварин. Препарат «Йодозол» не чинить місцевої токсичної і подразнювальної дії на шкіру (в дозі 8000 мг/кг маси тіла) та слизові оболонки (в дозі 100 мг/кг маси тіла) кролів. Протягом періоду досліджень з визначення оральної підгострої та хронічної токсичності препарату «Йодозол» відмічали певні зміни гематологічних і біохімічних показників крові лабораторних тварин за введення найвищої дози (1 мл/кг маси тіла), які через 14 діб після припинення введення препарату приходили до контрольних, що свідчить про активізацію адаптаційних функцій організму у відповідь на дію препарату, зворотність процесів за дії ВЛЗ та відсутність токсичної дії. Розроблений препарат «Йодозол» за ступенем небезпечності належить до IV класу – малотоксичні речовини.

8. Нові препарати «Йодозол» і «Цефтіозол» за трикратного внутрішньоматкового застосування телицям з інтервалом 48 год у дозах, що

перевищують у 10 разів рекомендовану терапевтичну, проявляли себе толерантно. Негативного впливу на загальний клінічний стан корів і змін морфофункціонального стану їх організму не виявлено. Комплексна терапія корів із застосування препаратів «Цефтіозол» і «Йодозол» сприяла зниженню рівня прокальцитоніну в крові першої та другої груп на 98,1–98,6 % ( $p \leq 0,001$ ). Дослідження рівня прокальцитоніну є інформативним у схемах лікування тварин, хворих на післяродовий ендометрит.

9. Діючі речовини, а саме – 2 % ефірної олії сосни сибірської, 1,5 % евкалипту, 1,5 % гвоздики, 2 % кедра, чайного дерева та 1 % масляного розчину хлорофіліпту, забезпечували удвічі ( $p \leq 0,05$ ) вищу бактерицидну активність створеного нами експериментального препарату «Мазь для ран» щодо *S. aureus*, *E. coli* та *P. fluorescens* порівняно з маззю на основі кліндаміцину.

10. За умов одноразового внутрішньошлункового введення білим щурам і мишам препарату «Мазь для ран»  $LD_{50}$  є вищою, ніж 25000 мг/кг маси тіла (за абсолютною масою препарату). За умов підгострої та хронічної дії засобу у щурів дослідних груп встановлено вірогідні зміни гематологічних і біохімічних показників крові, проте вони перебували у межах референтних рівнів, що свідчить про відсутність токсичної дії препарату і розвиток адаптогенних процесів в їх організмі. При нашкірному нанесенні білим щурам-самкам препарату «Мазь для ран» у дозах 0,1 і 0,5 г/кг з 1-ї по 19-ту добу вагітності не встановлено впливу препарату на кількість народжених щурят і відсоток мертвонароджених плодів. Індекс шкірно-подразнювальної дії лікарського засобу «Мазь для ран» становив 0 балів, а індекс сенсibiliзуючої дії для препарату становив для дослідної групи менше одиниці (хоча вірогідно перевищував контроль удвічі), що свідчило про відсутність шкірно-подразнювальної і сенсibiliзуючої дії та стимулювальну дію на імунну систему щурів. Препарат «Мазь для ран» належить до IV класу небезпеки – речовини малонебезпечні.

11. У 39,3 % корів господарств Рівненської та 50,7 % Хмельницької

областей діагностували запалення вимені. З кількості хворих на мастит корів субклінічний перебіг діагностували у 26,3 і 29,9 %, клінічний – у 13,0 і 20,8 % відповідно. В етіології субклінічного маститу корів значну роль відіграли захворювання дійок вимені на гіперкератоз, папіломатоз, дрібні рани та тріщини.

12. Застосування засобу «Мазь для ран» (композиції з ефірними оліями та масляним розчином хлорофіліпту) забезпечує терапевтичний ефект при лікуванні корів із гіперкератозом дійок вимені і сприяє зниженню соматичних клітин на 61,1 % ( $p < 0,001$ ), кількості мезофільних аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів – на 9,5 % і підвищенню якості молока.

13. Використання засобів для гігієни вимені «Forticept Udder Wash» і «Forticept Udder Forte» на 59,6 % зменшувало кількість корів з субклінічною формою маститу. Встановлено, що на 30-ту добу після початку обробки дійок вимені препаратами серії «Forticept», кількість соматичних клітин у молоці тварин, що оброблялись, була нижчою у 3,3 раза порівняно з коровами контролю.

14. Здійснення запропонованого комплексу діагностично-терапевтичних заходів забезпечувало збільшення продуктивності корів на 1 л початку лактації та на 2–3 л молока за лактацію й отримання до 6-ти тис. грн додаткового чистого доходу на корову в рік за рентабельності 10–15 %.

## ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для профілактики післяродового парезу та кетозу коровам сухостійного періоду задавати 2 кг препарату «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2%» на 1 т кормосуміші за 7 діб до і 7 після родів до кормосуміші та мінеральний препарат «Кальфомін» у дозі 30 мл на 100 кг маси тіла. Ін'єкційно у день отелу і наступні дві доби після нього вітамінний засіб «Енегроліт» у дозі 100 мл на 100 кг маси тіла 1 раз на добу. Одразу після родів і упродовж всього післяродового періоду коровам вводити 3 кг препарату «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %» на 1 т кормосуміші.

2. Для профілактики післяродової патології коровам одразу після отелу зовнішні статеві органи обробити «Фітоспреєм» та внутрішньоматково застосовувати аерозоль «Йодозол» або «Цефтіозол» у дозі 53 мл на тварину, двічі з інтервалом 48 год.

3. Для профілактики субклінічного маститу корів зовнішньо на уражені гіперкератозом дійки застосувати «Мазь для ран» до повного зникнення клінічної картини, як преддипінг використати «Forticept Udder Wash» як дипінг «Forticept Udder Forte». Препарат «Forticept Udder Wash» перед застосуванням розводити водою у співвідношенні 1:4. Приготовлений розчин використовувати у вигляді піни, отриманої за допомогою піноутворювальних стаканів через повне занурення діжок з експозицією 30 с. Після доїння дійки вимені корів занурювати на 1–3 с в дипінг-склянки з розчином препарату «Forticept Udder Forte».

4. Теоретичні дані роботи рекомендуємо використовувати у навчальних процесах на факультетах ветеринарної медицини, для підготовки магістрів, аспірантів і докторантів та при підготовці студентів за спеціальностями екологія та біологія у вищих навчальних закладів ветеринарного та природничого профілю різних рівнів акредитації.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gross J., Dorland H., Bruckmaier R., Schwarz F. (2011). Performance and metabolic profile of dairy cows during a lactational and deliberately induced negative energy balance by feed restriction with subsequent realimentation. *J. Dairy Sci.* 94: 1820–1830.
2. Ляшенко М.В. Інноваційний підхід до реалізації стратегії екологічнобезпечного розвитку тваринництва (міжнародний аспект). *Агросвіт*. 2019. Вип. 15. С. 45–50.
3. Orjales I., Lopez-Alonso M., Miranda M., Alaiz-Moretón H. (2019). Dairy cow nutrition in organic farming systems. *Comparison with the conventional system. animal.* 13. 5: 1084–1093.
4. Manono B., Moller H., Bengtsson J. et al. (2019). Assessment of soil properties and earthworms in organic and conventional farming systems after seven years of dairy farm conversions in New Zealand. *Agroecology and Sustainable Food Systems.* 43. 6: 678–704.
5. Sheldon I., Dobson H. (2004). Postpartum uterine health in cattle. *Animal reproduction science.* 82: 295–306.
6. Sheldon I.M., Lewis G.S., LeBlanc S., Gilbert R.O. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology.* 65: 1516–1530.
7. Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R. (2010). Evaluation of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *Journal of dairy science.* 93: 546–554.
8. Zubkov O.O., Skliarov P.M. (2017). Structure and prevalence of polyorgans pathology of cows of the postpartum period. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences.* 19. 82: 145–147.
9. Brunner N., Groeger S., Bruckmaier R.M. (2018). Prevalence of subclinical ketosis and production diseases in dairy cows in Central and South



America, Africa, Asia, Australia, New Zealand, and Eastern Europe. *Translational animal science*. 3. 1: 84–92.

10. Stephen C.P., Johnson W. H., Leblanc S.J. et al. (2019). The impact of ecboolic therapy in the early postpartum period on uterine involution and reproductive health in dairy cows. *Journal of Veterinary Medical Science*. 18–17.

11. Meignan T., Madouasse A., Beaudeau F. et al. (2019). Does feeding extruded linseed to dairy cows improve reproductive performance in dairy herds? An observational study. *Theriogenology*. 125: 293–301.

12. Piceiro J.M., Menichetti B.T., Barragan A.A. et al. (2019). Associations of postpartum lying time with culling, milk yield, cyclicity, and reproductive performance of lactating dairy cows. *Journal of dairy science*. 102. 4: 3362–3375.

13. Kessel S. Meyer H., Stroehl M. et al. (2008). Individual variability in physiological adaptation to metabolic stress during early lactation in dairy cows kept under equal conditions. *Anim Sci*. 2008. 86: 2903–2912.

14. Drackley J.K. (1999). ADSA Foundation Scholar Award: Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *J. Dairy Sci*. 82: 2259–2273.

15. Жаров А.В., Кондрахин И.П. Кетоз высокопродуктивных коров. Москва: Россельхозиздат, 1984. 201 с.

16. Chapinal N., Carson M., Duffield T., Capel M. et al. (2011). The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *J. Dairy Sci*. 94: 4897–4903.

17. Castaceda-Gutiérrez E., Pelton S., Gilbert R., Butler W. (2009). Effect of peripartum dietary energy supplementation of dairy cows on metabolites, liver function and reproductive variables. *Animal reproduction science*. 112. 3–4: 301–315.

18. Capper J.L., Cady R.A., Bauman D.E. (2009). The environmental impact of dairy production: 1944 compared with 2007. *J. Anim Sci*. 87: 2160–2167.

19. Bruckmaier R.M., Gross J.J. (2017). Lactational challenges in transition dairy cows. *Animal Production Science*. 57: 1471–1481.
20. Duffield T.F., Leslie K.E., Sandals D. et al. (1999). Effect of a monensin-controlled release capsule on cow health and reproductive performance. *Journal Dairy Science*. 82: 2377–2384.
21. Raboisson D., M. Mounie, E. Maigne. (2014). Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: a meta-analysis and review. *Journal Dairy Science*. 97: 7547–7563.
22. Кібкало Д.В., Тимошенко О.П., Пасічник В.А., Коренев М.І. Маловивчені ланки порушень обміну ліпідів та глікокон'югатів за субклінічного перебігу кетозу у високопродуктивних корів. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2016. Вип 1. С. 43–48.
23. Павлов М.Є., Митрофанов О.В., Пасічник В.А. та ін. Зміни енергетичного балансу у корів та їх наслідки. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*. 2016. Вип. 32, № 2. С. 16–22.
24. Zhu Y., Liu G., Du X. et al. (2019). Expression patterns of hepatic genes involved in lipid metabolism in cows with subclinical or clinical ketosis. *Journal of Dairy Science*. 102. 2: 1725–1735.
25. Duffield T., Sandals D., Leslie K. et al. (1998). Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci*. 81: 2866–2873.
26. Littell R.C., Henry P.R., Ammerman C.B. (1998). Statistical analysis of repeated measures data using SAS procedures. *J. Anim. Sci*. 76: 1216–1231.
27. Littell R.C., Pendergast J., Natarajan R. (2000). Modelling covariance structure in the analysis of repeated measures data. *Stat. Med*. 19: 1793–1819.
28. Andersson L. (1988). Subclinical ketosis in dairy cows. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract*. 4: 233–251.
29. McArt J.A., Nydam D.V., Ospina P.A., Oetzel G.R. (2011). A field trial on the effect of propylene glycol on milk yield and resolution of ketosis in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis. *J. Dairy Sci*. 94: 6011–6020.

30. Jubb T.F., Malmo J., Davis G., Vawser A.S. (1991). Leftside displacement of the abomasum in dairy cows at pasture. *Aust. Vet. J.* 68: 140–142.
31. Cameron R.E., Dyk P.B., Herdt T.H. et al. (1998). Dry cow diet, management, and energy balance as risk factors for displaced abomasum in high producing dairy herds. *J. Dairy Sci.* 81: 132–139.
32. Oetzel G.R. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 20: 651–674.
33. Dohoo I.R., Martin S.W. (1984). Subclinical ketosis: Prevalence and associations with production and disease. *Can. J. Comp. Med.* 48: 1–5.
34. Kessel S., Stroehl M., Meyer H. et al. (2008). Individual variability in physiological adaptation to metabolic stress during early lactation in dairy cows kept under equal conditions. *Journal of Animal Science.* 86. 11: 2903–2912.
35. Слівінська Л.Г., Федорович В.Л. Клінічний статус за остеодистрофії корів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького.* 2015. Вип. 17, № 1. С. 170–175.
36. Compton C.W., McDougall S., Young L., Bryan M.A. (2014). Prevalence of subclinical ketosis in mainly pasture-grazed dairy cows in New Zealand in early lactation. *New Zealand Veterinary Journal.* 62: 30–37.
37. LeBlanc S. J. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J. Reprod. Develop.* 56: 29–35.
38. McArt J.A.A., Nydam D.V., Overton M.W. (2015). Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: a deterministic estimate of component and total cost per case. *J. Dairy Sci.* 98: 2043–2054.
39. Oetzel G.R. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 20: 651–674.
40. Suthar V.S., Canelas-Raposo J., Deniz A., Heuwieser W. (2013). Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *J. Dairy Sci.* 96: 2925–2938.

41. Laven R.A., Holmes C.W. (2008). A review of the potential impact of increased use of housing on the health and welfare of dairy cattle in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*. 56: 151–157.
42. Pérez-Cabal M.A., Campos A.I., Vazquez D. (2009). Genetic evaluation of susceptibility to clinical mastitis in Spanish Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 92: 3472–3480.
43. Dohoo I.R., Martin S.W. (1984). Subclinical ketosis: Prevalence and associations with production and disease. *Can. J. Comp. Med.* 48: 1–5.
44. Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R. (2010). Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level. *J. Dairy Sci.* 93: 3595–3601.
45. Spiegelman D., Hertzmark E. (2005). Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences. *Am. J. Epidemiol.* 162: 199–200.
46. Frome E.L., Checkoway H. (1985). Epidemiologic programs for computers and calculators. Use of Poisson regression models in estimating incidence rates and ratios. *Am. J. Epidemiol.* 121: 309–323.
47. Belkin B.L. (2006). Diagnosis and Non-Traditional Methods of Treatment of Subclinical Mastitis in Cows. *Newsletter of the Orel State Agrarian University*. 1. 1: 31–36.
48. McArt J.A.A., Nydam D.V., Oetzel G.R. (2012). Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 95: 5056–5066.
49. McLaren C.J., Lissemore K.D., Duffield T.F. et al. (2006). The relationship between herd level disease incidence and a return over feed index in Ontario dairy herds. *Can. Vet. J.* 47: 767–773.
50. Zbinden R.S., Falk M., Münger A. et al. (2017). Metabolic load in dairy cows kept in herbage-based feeding systems and suitability of potential markers for compromised well-being / *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*. 101: 767–778.

51. Thomsen P.T., Munksgaard L., Tsigersen F.A. (2008). Evaluation of a lameness scoring system for dairy cows. *J. Dairy Sci.* 91: 119–126.
52. Bauman D.E., Currie W.B. (1980). Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: A review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *J. Dairy Sci.* 63: 1514–1529.
53. Сімонов М.Р., Петрух І.М., Влізло В.В. Застосування препарату Ремівітал при патології печінки у хворих на кетоз корів. *Біологія тварин.* 2014. Вип.16. № 3. С. 204–204.
54. Akbar H., Grala T.M., Vailati Riboni M. et al. (2015). Body condition score at calving affects systemic and hepatic transcriptome indicators of inflammation and nutrient metabolism in grazing dairy cows. *J. Dairy Sci.* 98: 1019–1032.
55. Allen M.S., Bradford B.J., Harvatine K.J. (2005). The cow as a model to study food intake regulation. *Annu. Rev. Nutr.* 25: 523–547.
56. McDougall S., Bryan M. A., Tiddy R. M. (2009). Effect of treatment with the nonsteroidal antiinflammatory meloxicam on milk production, somatic cell count, probability of re-treatment, and culling of dairy cows with mild clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 92: 4421–4431.
57. Newby N.C., Renaud D., Tremblay R., Duffield T.F. (2014). Evaluation of the effects of treating dairy cows with meloxicam at calving on retained fetal membranes risk. *Can. Vet. J.* 55: 1196–1199.
58. Kumar A., Gupta H.P., Prasad S. (2013). Studies on the immunomodulatory and therapeutic efficacy of neem (*Azadirachta indica*) on endometritis in repeat breeding crossbred cows. *Indian J. Anim. Reprod.* 34. 2: 1–5.
59. Meier S., Priest N.V., Burke C.R. et al. (2014). Treatment with a nonsteroidal antiinflammatory drug after calving did not improve milk production, health, or reproduction parameters in pasture-grazed dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97: 2932–2943.

60. Singh K., Molenaar A.J., Swanson K.M. et al. (2012). Epigenetics: A possible role in acute and transgenerational regulation of dairy cow milk production. *Animal*. 6: 375–381.
61. Humblet M.-F., Guyot H., Boudry B. et al. (2006). Relationship between haptoglobin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period. *Vet. Clin. Pathol.* 35: 188–193.
62. Bionaz M., Trevisi E., Calamari L. et al. (2007). Plasma paraoxonase, health, inflammatory conditions, and liver function in transition dairy cows / *J. Dairy Sci.* 90: 1740–1750.
63. Coetzee J.F., Gehring R., Bettenhausen A.C. et al. (2007). Attenuation of acute plasma cortisol response in calves following intravenous sodium salicylate administration prior to castration. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 30: 305–313.
64. Coussens L. M., Werb Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*. 420: 860–867.
65. Sung M.H., Li N., Lao Q. et al. (2014). Switching of the relative dominance between feedback mechanisms in lipopolysaccharide-induced NF-kappaB signalling. *Sci. Signal.* 7: 1–6.
66. Shwartz G., VanBaale M.J., Baumgard L.H. (2009). Effects of flunixin meglumine on pyrexia and bioenergetic variables in postparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 92: 1963–1970.
67. Schukken Y.H., Günther J., Fitzpatrick J. et al. (2011). Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 144: 270–289.
68. Martin-Tereso J., Martens H. (2014). Calcium and magnesium physiology and nutrition in relation to the prevention of milk fever and tetany (dietary management of macrominerals in preventing disease). *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 30. 3: 643–670.
69. Oetzel G.R. (2013). Oral calcium supplementation in peripartum dairy cows. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice.* 29. 2: 447–455.

70. Goff J.P. (2008). The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The veterinary journal*. 176. 1: 50–57.
71. Rollin E., Berghaus R.D., Rapnicki P. et al. (2010). The effect of injectable butaphosphan and cyanocobalamin on postpartum serum beta-hydroxybutyrate, calcium, and phosphorus concentrations in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 93. 978–987.
72. Zachut M., Honig H., Striem S. et al. (2013). Periparturient dairy cows do not exhibit hepatic insulin resistance, yet adipose-specific insulin resistance occurs in cows prone to high weight loss. *J. Dairy Sci.* 96: 5656–5669.
73. Watson C.J. (2009). Immune cell regulators in mouse mammary development and involution. *J. Anim. Sci.* 87: 35–42.
74. Vorbach C., Capocchi M.R., Penninger J.M. (2006). Evolution of the mammary gland from the innate immune system? *BioEssays*. 28: 606–616.
75. DeGaris P.J., Lean I.J. (2008). Milk fever in dairy cows: a review of pathophysiology and control principles. *Vet. J.* 176: 58–69.
76. Suñrez-Trujillo A., Argüello A., Rivero M.A. et al. (2019). Differences in distribution of serotonin receptor subtypes in the mammary gland of sheep, goats, and cows during lactation and involution. *Journal of dairy science*. 102. 3: 2703–2707.
77. Rutherford A.J., Oikonomou G., Smith R.F. (2016). The effect of subclinical ketosis on activity at estrus and reproductive performance in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 99: 4808–4815.
78. Andersson L. (1988). Subclinical ketosis in dairy cows. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 4: 233–251.
79. Кібкало Д.В. Аналіз цитокінового статусу сироватки крові корів за субклінічної форми кетозу. *Біологія тварин*. 2017. Вип. 19. № 3. С. 50–54.
80. Личук М.Г., Слівінська Л.Г., Паска М.З. Функціональний стан печінки високопродуктивних корів за субклінічного кетозу. *Біологія тварин*. 2017. Вип. 19. № 4. С. 125–125.

81. Iwersen M., Falkenberg U., Voigtsberger R. et al. (2009). Evaluation of an electronic cowside test to detect subclinical ketosis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 92: 2618–2624.
82. Dohoo I.R., Martin S.W. (1984). Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease. *Can. J. Comp. Med.* 48: 1–5.
83. Garro C.J., Mian L., Cobos Roldón M. (2014). Subclinical ketosis in dairy cows: prevalence and risk factors in grazing production system. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*. 98: 838–844.
84. Walsh R.B., Walton J.S., Kelton D.F. et al. (2007). The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.* 90: 2788–2796.
85. McArt J.A.A., Nydam D.V., Oetzel G.R. (2012). Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *Journal of dairy science*. 95. 9: 5056–5066.
86. Emery R.S., Burg N., Brown L.D., Blank G.N. (1964). Detection, occurrence, and prophylactic treatment of borderline ketosis with propylene glycol feeding. *J. Dairy Sci.* 47: 1074–1079.
87. Simensen E., Halse K., Gillund P. (1990). Ketosis treatment and milk yield in dairy cows related to milk acetoacetate levels. *Acta Vet. Scand.* 31: 433–440.
88. Duffield T.F., Lissemore K.D., McBride B.W., Leslie K.E. (2009). Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *J. Dairy Sci.* 92: 571–580.
89. Kessel S., Stroehl M., Meyer H. et al. (2008). Individual variability in physiological adaptation to metabolic stress during early lactation in dairy cows kept under equal conditions. *Journal of animal science*. 86. 11: 2903–2912.
90. Reist M., Erdin D., Euw D. et al. (2003). Concentrate feeding strategy in lactating dairy cows: metabolic and endocrine changes with emphasis on leptin. *Journal of Dairy Science*. 86. 5: 1690–1706.



91. Cheong P.H.Y., Legault C.Y., Um J.M. et al. (2011). Quantum mechanical investigations of organocatalysis: mechanisms, reactivities, and selectivities. *Chemical reviews*. 111. 8: 5042–5137.
92. Herdt T.H. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 16: 215–230.
93. Сімонов М.Р. Вплив препарату Ремівітал на показники обміну вуглеводів у корів, хворих на кетоз. *Біологія тварин*. 2015. Вип. 17. № 1, С. 92–98.
94. Wu Z., Bernard J.K., Zanzalari K.P., Chapman J.D. (2014). Effect of feeding a negative dietary cation-anion difference diet for an extended time prepartum on postpartum serum and urine metabolites and performance. *J Dairy Sci.* 97. 11: 7133–7143.
95. Valdecabres A., Pires J.A.A., Silva-del-Rıo N. (2019). Cow-level factors associated with subclinical hypocalcemia at calving in multiparous Jersey cows. *Journal of dairy science*. 102. 9: 8367–8375.
96. Zhang B., Guo H., Yang W. et al. (2019). Effects of ORAI calcium release-activated calcium modulator 1 (ORAI1) on neutrophil activity in dairy cows with subclinical hypocalcemia. *Journal of animal science*. 97. 8: 3326–3336.
97. Yogeshpriya S., Selvaraj P., Krishnakumar S. et al. (2019). ECG Markers in Subclinical Hypocalcaemia Exacerbated Clinical Ketosis in Transition Cows. *Indian Vet. J.* 96. 5: 47–49.
98. Duffield T.F., Lissemore K.D., McBride B.W., Leslie K.E. (2009). Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *J. Dairy Sci.* 92: 571–580.
99. King M. T.M., Duffield T.F., DeVries T.J. (2019). Assessing the accuracy of inline milk fat-to-protein ratio data as an indicator of hyperketonemia in dairy cows in herds with automated milking systems. *Journal of dairy science*. 102. 9: 8417–8422.

100. Renaud D.L., Kelton D.F., Duffield T.F. (2019). Validation of a test-day milk test for  $\beta$ -hydroxybutyrate for identifying cows with hyperketonemia. *Journal of dairy science*. 102. 2: 1589–1593.
101. Luke T.D.W., Rochfort S., Wales W.J. et al. (2019). Metabolic profiling of early-lactation dairy cows using milk mid-infrared spectra. *Journal of dairy science*. 102. 2: 1747–1760.
102. Sun L.W., Zhang H.Y., Wu L. et al. (2014). <sup>1</sup>H-Nuclear magnetic resonance-based plasma metabolic profiling of dairy cows with clinical and subclinical ketosis. *Journal of dairy science*. 97. 3: 1552–1562.
103. Loor J.J., Dann H.M., Guretzky N.A.J. et al. (2006). Plane of nutrition prepartum alters hepatic gene expression and function in dairy cows as assessed by longitudinal transcript and metabolic profiling. *Physiological Genomics*. 27. 1: 29–41.
104. Galvão K.N. (2018). Postpartum uterine diseases in dairy cows. *Animal Reproduction (AR)*. 9. 3: 290–296.
105. Lypez-Helguera I., Lypez-Gatius F., Garcia-Ispuerto I. (2012). The influence of genital tract status in postpartum period on the subsequent reproductive performance in high producing dairy cows. *Theriogenology*. 77: 1334–1342.
106. Borsberry S., Dobson H. (1989). Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. *Vet. Rec.* 124: 217–219.
107. Opsomer G., Gröhn Y.T., Hertl J. et al. (2000). Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology*. 53. 8: 41–57.
108. Lee S.C., Jeong J.K., Choi I.S. et al. (2018). Cytological endometritis in dairy cows: diagnostic threshold, risk factors, and impact on reproductive performance. *Journal of veterinary science*. 19. 2: 301–308.
109. Sheldon I.M., Owens S.E. (2018). Postpartum uterine infection and endometritis in dairy cattle. *Animal Reproduction*. 14. 3: 622–629.

110. Amos M.R., Healey G.D., Goldstone R.J. et al. (2014). Differential endometrial cell sensitivity to a cholesterol-dependent cytolysin links *Trueperella pyogenes* to uterine disease in cattle. *Biol Reprod.* 90: 1–13.
111. Blander J.M., Sander L.E. (2012). Beyond pattern recognition: five immune checkpoints for scaling the microbial threat. *Nat Rev Immunol.* 12: 215–225.
112. Fetrow J. (2008). Economics of postpartum uterine health. In: Proceedings of the Dairy Cattle Reproduction Council Convention. *Omaha, NE, USA. Hartland.* WI: DCRC. 39–43.
113. Burnett T.A., Madureira A.M.L., Silper B.F. et al. (2017). Integrating an automated activity monitor into an artificial insemination program and the associated risk factors affecting reproductive performance of dairy cows. *Journal of dairy science.* 100. 6: 5005–5018.
114. Šavc M., Duane M., Luke E. et al. (2016). Uterine disease and its effect on subsequent reproductive performance of dairy cattle: a comparison of two cow-side diagnostic methods. *Theriogenology.* 86. 8: 1983–1988.
115. Sheldon I.M. (2004). The postpartum uterus. *Vet Clin N Am Food Anim Prac.* 20: 569–591.
116. Gilbert R.O. (2004). Uterine disease in the postpartum period. In: *Proceedings of the 15th International Congress on animal reproduction:* 66–73.
117. Elliot L., McMahan K.J., Gier H.T. et al. (1968). Uterus of the cow after parturition: bacterial content. *Am J Vet Res.* 29: 77–81.
118. Studer E., Morrow D.A. (1978). Postpartum evaluation of bovine reproductive potential: comparison of findings from genital tract examination per rectum, uterine culture, and endometrial biopsy. *J Am Vet Med Assoc.* 172: 489–494.
119. Gröhn Y.T., Rajala-Schultz P.J. (2000). Epidemiology of reproductive performance in dairy cows. *Animal reproduction science.* 60: 605-614.

120. Hussain A.M., Daniel R.C.W., O'Boyle D. (1990). Postpartum uterine flora following normal and abnormal puerperium in cows. *Theriogenology*. 34: 291–302.
121. Белугин Н.В., Родина Ю.А. Терентьева Н.Ю. Экологически безопасные методы лечения коров, больных эндометритом. *Актуальные вопросы патологии, морфологии и терапии животных*. 2018. С. 314–321.
122. Dubuc J., Duffield T.F., Leslie K.E. et al. (2010). Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. *J Dairy Sci*. 93: 5764–5771.
123. Machado V.S., Oikonomou G., Bicalho M.L.S. et al. (2012). Investigation of postpartum dairy cows' uterine microbial diversity using metagenomic pyrosequencing of the 16S rRNA gene. *Vet Microbiol*. 159: 460–469.
124. Ganaie B.A., Sultan F., Kumar S. et al. (2018). Effect of uterine infection on milk production and reproductive performance in dairy animals-A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 7. 1: 200–202.
125. Janeway C.A.Jr., Travers P., Walport M. et al. (2001). Infectious agents and how they cause disease. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. New York: Garland Publishing. 5: 382.
126. Jeong J.K., Choi I.S., Moon S.H. et al. (2018). Relationship between serum magnesium concentration during the transition period, peri-and postpartum disorders, and reproductive performance in dairy cows. *Livestock Science*. 213: 1-6.
127. Ческидова Л.В., Востроилова Г.А. Использование препарата Виапен для профилактики послеродового эндометрита у коров. *Главный зоотехник*. 2018. Вып. 1. С. 10–14.
128. Mohammed Z.A., Mann G.E., Robinson R.S. (2019). Impact of endometritis on post-partum ovarian cyclicity in dairy cows. *The Veterinary Journal*. 248: 8–13.

129. Huszenicza G., Fodor M., Gacs M. et al. (1999). Uterine bacteriology, resumption of cyclic ovarian activity and fertility in postpartum cows kept in large-scale dairy herds. *Reprod Domest Anim.* 34: 237–245.
130. Breeveld-Dwarkasing V.N.A., Struijk P.C., Lotgering F.K. et al. (2003). Cervical dilatation related to uterine electromyographic activity and endocrinological changes during prostaglandin F<sub>2α</sub>-induced parturition in cows. *Biology of reproduction.* 68. 2: 536–542.
131. Ocal H., Yuksel M., Ayar A. (2004). Effects of gentamicin sulfate on the contractility of myometrium isolated from non-pregnant cows. *Animal reproduction science.* 84. 3-4: 269–277.
132. Wijayagunawardane M.P.B., Miyamoto A., Sato K. (1999). Prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin F<sub>2α</sub> and endothelin-1 production by cow oviductal epithelial cell monolayers: effect of progesterone, estradiol 17β, oxytocin and luteinizing hormone. *Theriogenology.* 52. 5: 791–801.
133. Постовой С.Г. Влияние препаратов простагландина F-2α на сократительную функцию матки и эффективность их применения для профилактики послеродовых заболеваний у коров. *Ветеринария.* 2007. Вып. 4. С. 36–38.
134. Павлов С.А., Кушеев Ч.Б., Ломбоева С.С. Влияние простагландинов E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub> и агониста «BUTAPROST» на гладкую мускулатуру яйцеводов коров. *Вестник ИрГСХА.* 2017. Вып. 80. С. 28–31.
135. Rensis F.De., Saleri R., Tummaruk et al. (2012). Prostaglandin F<sub>2α</sub> and control of reproduction in female swine: a review. *Theriogenology.* 77. 1: 1–11.
136. Wehrend A., Failing K., Bostedt H. (2003). Cervimetry and ultrasonographic observations of the cervix regression in dairy cows during the first 10 days post partum. *J Vet Med A.* 50: 470–3.
137. Gier H.T., Marion G.B. (1968). Uterus of the cow after parturition: involutional changes. *Am J Vet Res.* 29. 83–96.

138. Braga P.R., Becker B.D., Harry B.J.E. (2019). Uterine Involution and Reproductive Performance in Dairy Cows with Metabolic Diseases. *Animals*. 9. 3: 93–96.
139. Басараб Т.П. Морфологічні показники крові корів за субклінічного ендометриту та після його лікування. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2018. Вип. 2. С. 183–187.
140. Singh H., Brar P.S., Nonparkhe M. et al. (2019). Subclinical endometritis in estrual buffaloes: diagnosis, prevalence and impact on reproductive performance. *Tropical animal health and production*. 1–7.
141. Краєвський А.Й., Кургуз М.М., Лазоренко А.Б., Краєвський С.А. Лікування корів за субклінічного ендометриту та його профілактика. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*. 2015. Вип. 1. С. 199–203.
142. Jan M.H., Narendra K., Rakesh K.S. et al. (2019). Prevalence, Risk Factors and Impact of Subclinical Endometritis on Reproductive Performance of Nili-Ravi Buffalo. *Journal of Animal Research*. 9. 2: 351–357.
143. Kumar P., Purohit G.N., Mehta J.S. (2018). Incidence of reproductive disorders in dairy cows. *Intas Polivet*. 19. 1: 29–33.
144. Kennedy P.C., Miller R.B. (1993). The female genital system. In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, editors. *Pathology of domestic animals*. 4th ed. *San Diego: Academic Press*. 378.
145. Ahmadi M.R., Mogheiseh A., Mirzaei A. et al. (2018). Treatment of cows with clinical endometritis III as cows affected by pyometra-Non antibiotic treatment of severe clinical endometritis. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 7. 4: 185–194.
146. Федорків О. Прогнозування гострого післяродового ендометриту корів у ранній післятотельний період. *Тваринництво України*. 2014. Вип. 10. С. 24–27.

147. Barlund C.S., Carruthers T.D., Waldner C.L., Palmer C.W. (2008). A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology*. 69. 6: 714–723.
148. Хомин С.П., Стефаник В.Ю., Костишин Є.Є. та ін. Причини та патогенез акушерської патології у високопродуктивних корів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2008. Вип. 10. № 38. С. 280–286.
149. Gilbert R.O., Shin S.T., Frajblat M., Guard C. (1998). Incidence of endometritis and effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*. 49: 251–261.
150. Стрельнікова Н.О. Ефективність профілактики субінволюції матки та післяродового ендометриту у корів на фоні забруднення кормів мікроміцетами та їх токсинами. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*. 2015. Вип. 1. С. 175–180.
151. Mateus L., Costa L.L., Carvalho H. et al. (2002). Blood and intrauterine leukocyte profile and function in dairy cows that spontaneously recovered from postpartum endometritis. *Reproduction in Domestic Animals*. 37. 3: 176–180.
152. LeBlanc S.J., Duffield T.F., Leslie K.E. et al. (2002). Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *Journal of dairy science*. 85. 9: 2223–2236.
153. Sheldon I.M., Lewis G.S., LeBlanc S., Gilbert R.O. (2006). *Theriogenology*. Defining postpartum uterine disease in cattle. 65.8: 1516–1530.
154. Kasimanickam R., Duffield T.F., Foster R.A. et al. (2004). Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*. 62: 9–23.
155. Noakes D.E., Wallace L.M., Smith G.R. (1990). Pyometra in a Friesian heifer: bacteriological and endometrial changes. *Vet Rec*. 126: 509–514.
156. Markusfeld O. (1984). Factors responsible for post-parturient metritis in dairy cattle. *Vet Rec*. 114: 539–542.

157. Chapwanya A., Meade K.G., Narciandi F. et al. (2010). Endometrial biopsy: a valuable clinical and research tool in bovine reproduction. *Theriogenology*. 73. 7: 988–994.
158. Bonnett B.N., Martin S.W., Meek A.H. (1993). Associations of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*. 15. 2–3: 205–220.
159. Madoz L.V., Giuliador M.J., Migliorisi A.L. et al. (2014). Endometrial cytology, biopsy, and bacteriology for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *Journal of dairy science*. 97. 1: 195–201.
160. Pinedo P., Velez J., Solano G. et al. (2017). Effect of oral calcium administration on the cure and reproductive performance of Holstein cows diagnosed with puerperal metritis. *Journal of dairy science*. 100. 4: 2917–2927.
161. Barragan A.A., Piñeiro J.M., Schuenemann G.M. et al. (2016). Assessment of biomarkers of pain and daily activity patterns in lactating dairy cows diagnosed with clinical metritis. *Journal of Animal Science*. 94: 34–35.
162. Bicalho M.L.S., Machado V.S., Higgins C.H. et al. (2017). Genetic and functional analysis of the bovine uterine microbiota. Part I: Metritis versus healthy cows. *Journal of dairy science*. 100. 5: 3850–3862.
163. Šavc M., Duane M., O’Grady L.E. et al. (2016). Uterine disease and its effect on subsequent reproductive performance of dairy cattle: a comparison of two cow-side diagnostic methods. *Theriogenology*. 86. 8: 1983–1988.
164. Drillich M., Wagener K. (2018). Pathogenesis of uterine diseases in dairy cattle and implications for fertility. *Animal Reproduction*. 15: 879–885.
165. Ma Z., Ginn A; Mir R. et al. (2017). Genomic characterization of intrauterine pathogenic *Escherichia coli* from cows with metritis. *Journal of Animal Science*. 95: 22–28.
166. Meyer C.L., Berger P.J., Koehler K.J. et al. (2001). Phenotypic trends in incidence of stillbirth for Holsteins in the United States. *J Dairy Sci*. 84: 515–523.



167. Schuenemann G.M., Nieto I., Bas S. et al. (2011). Assessment of calving progress and reference times for obstetric intervention during dystocia in Holstein dairy cows. *J Dairy Sci.* 94: 5494–5501.
168. Vieira-Neto A., Lima F., Santos P., J., Mingoti R. (2013). Associations among vaginal-vulvar laceration, vaginal discharge early postpartum, and prevalence of uterine disease. *J Dairy Sci.* 96: 487–488.
169. Wang Y., Wang J., Li H. et al. (2018). Characterization of the cervical bacterial community in dairy cows with metritis and during different physiological phases. *Theriogenology.* 108: 306–313.
170. Tamai I.A., Mohammadzadeh A., Salehi T.Z., Mahmoodi P. (2018). Genomic characterisation, detection of genes encoding virulence factors and evaluation of antibiotic resistance of *Trueperella pyogenes* isolated from cattle with clinical metritis. *Antonie van Leeuwenhoek.* 111. 12: 2441–2453.
171. Liu C. (2018). Isolation and identification on pathogenic microorganism from endometritis in dairy cows in Shihezi. *Southwest China Journal of Agricultural Sciences.* 31. 6: 1300–1303.
172. Genís S., Cerri L.A., Bach A. et al. (2018). Pre-calving Intravaginal Administration of Lactic Acid Bacteria Reduces Metritis Prevalence and Regulates Blood Neutrophil Gene Expression After Calving in Dairy Cattle. *Frontiers in veterinary science.* 5: 135–141.
173. Jeon S.J., Neto A.V., Gobikrushanth M. et al. (2015). Uterine microbiota progression from calving until establishment of metritis in dairy cows. *Appl. Environ. Microbiol.* 81. 18: 6324–6332.
174. Reddy P.R.K., Jakkula R., Reddy A.N., Punuru P.R. (2016). Transition period and its successful management in dairy cows. *Indian J. Nat. Sci.* 7. 38: 11691–11699.
175. Bicalho M.L.S., Lima S., Higgins C.H. et al. (2017). Genetic and functional analysis of the bovine uterine microbiota. Part II: Purulent vaginal discharge versus healthy cows. *Journal of dairy science.* 100. 5: 3863–3874.

176. Machado G., Chagnon G., Favier D. (2012). Induced anisotropy by the Mullins effect in filled silicone rubber. *Mechanics of Materials*. 50: 70–80.
177. Стравський Я.С., Стефанік В.Ю., Панич О.П. Профілактика акушерської патології корів у період сухостою. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2013. Вип. 15. № 3. С. 323–328.
178. Smith B.I., Risco C.A. (2002). Therapeutic and management options for postpartum metritis in dairy cattle. *Compendium*. 24: 92–100.
179. Giuliadori M.J., Magnasco R.P., Becu-Villalobos D. et al. (2013). Metritis in dairy cows: Risk factors and reproductive performance. *Journal of dairy science*. 96. 6: 3621–3631.
180. Drillich M., Beetz O., Pfützner A. et al. (2001). Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 84. 9. 2010–2017.
181. Goshen T., Shpigel N.Y. (2006). Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology*. 66. P. 2210–2218.
182. Galvão K.N., Greco L.F., Vilela J.M. et al. (2009). Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 92. 4: 1532–1542.
183. Drillich M., Reichert U., Mahlstedt M., Heuwieser W. (2006). Comparison of two strategies for systemic antibiotic treatment of dairy cows with retained fetal membranes: preventive vs. selective treatment. *Journal of Dairy Science*. 89. 5: 1502–1508.
184. Goshen T., Shpigel N.Y. (2006). Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology*. 66. 9: 2210–2218.
185. Barlow J. (2011). Mastitis therapy and antimicrobial susceptibility: a multispecies review with a focus on antibiotic treatment of mastitis in dairy cattle. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 16. 4: 383–407.

186. Bar D., Tauer L., Bennett G. et al. (2008). The cost of generic clinical mastitis in dairy cows as estimated by using dynamic programming. *Journal of dairy science*. 91. 6: 2205–2214.
187. Seegers H., Fourichon C., Beaudeau F. (2003). Production effects related to mastitis and mastitis economics in dairy cattle herds. *Veterinary research*. 34. 5: 475–491.
188. Jamali H., Barkema H.V., Jacques M. et al. (2018). Invited review: Incidence, risk factors, and effects of clinical mastitis recurrence in dairy cows. *Journal of dairy science*. 101. 6: 4729–4746.
189. Ruegg P.L., Petersson-Wolfe C.S. (2018). Mastitis in dairy cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. 34. 3: 1–12.
190. Fogsgaard K.K., Bennedsgaard T.W., Herskin M.S. (2015). Behavioral changes in freestall-housed dairy cows with naturally occurring clinical mastitis. *Journal of dairy science*. 98. 3: 1730–1738.
191. Herry V., Gitton C., Tabouret G. et al. (2017). Local immunization impacts the response of dairy cows to *Escherichia coli* mastitis. *Scientific reports*. 7. 1: 3441–3447.
192. Thomas V., Jong A., Moyaert H. et al. (2015). Antimicrobial susceptibility monitoring of mastitis pathogens isolated from acute cases of clinical mastitis in dairy cows across Europe: VetPath results. *International journal of antimicrobial agents*. 46. 1: 13–20.
193. Tian X.Y., Zheng N., Han R.W. et al. (2019). Antimicrobial resistance and virulence genes of *Streptococcus* isolated from dairy cows with mastitis in China. *Microbial pathogenesis*. 131: 33–39.
194. Hudson C.D., Bradley A., Breen J.E., Green M.J. (2015). Dairy herd mastitis and reproduction: Using simulation to aid interpretation of results from discrete time survival analysis. *The Veterinary Journal*. 204: 47–53.
195. Huszenicza G., Jánosi S., Kulcsár-Huszenicza M., Kóródi P. (2005). Effects of clinical mastitis on ovarian function in post-partum dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals*. 40: 199–204

196. Pomeroy B., Sipka A., Hussen J. et al. (2017). Counts of bovine monocyte subsets prior to calving are predictive for postpartum occurrence of mastitis and metritis. *Veterinary research*. 48. 1: 13–20.

197. Newby N.C., Leslie K.E., Dingwell H.D.P. et al. (2017). The effects of periparturient administration of flunixin meglumine on the health and production of dairy cattle. *Journal of dairy science*. 100. 1: 582–587.

198. Плахотнюк І.М., Ордин Ю.М. Частота виникнення індурації у різних частках вим'я корів залежно від форми маститу та кількості уражених часток. 2017. Вип. 1, № 60. С. 292–296.

199. Костишин Є.Є., Панич О.П. Оцінка ефективності терапії корів за маститу у сухостійний період. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. 2015. Вип. 17. № 2 (62). С. 82–87.

200. Касянчук В.В., Бергілевич О.М., Скляр О.І. та ін. Взаємозв'язок між кількістю соматичних клітин та захворюванням корів субклінічним маститом стафілококової та коліформної етіології. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*. 2015. Вип. 1. С. 72–77.

201. Тихомиров И.А., Скоркин В.К., Рахманова Т.А. Соблюдение технологии машинного доения-залог повышения качества молока и продуктивного долголетия коров. *Вестник Всероссийского научно-исследовательского института механизации животноводства*. 2017. Вип. 4. № 28. С. 53–59.

202. Козлов А.Н., Золотых С.В. Оценка адаптивности различных типов доильных установок. *АПК России*. 2017. Вип. 24, № 1. С. 130–135.

203. Никифоров В. Е., Никитин Л. А., Углин В. К. Условия получения качественного молока при применении автоматизированных технологий доения Delaval. *Вестник Всероссийского научно-исследовательского института механизации животноводства*. 2019. Вип. 1, № 33. С. 190–196.

204. Вінюков А.О., Вінюков О.О. Чинники впливу на захворюваність корів на мастит. *Розведення і генетика тварин*. 2018. Вип. 56. С. 17–24.
205. Скляр О.І., Скляр І.О. Вплив технології виробництва молока на його якість та безпечність. *Науково-технічний бюлетень Науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК*. 2015. Вип. 3, № 3. С. 88–92.
206. Смоляр В. Рівень захворюваності корів на мастит за використання різних типів доїльних установок. *Техніка і технології АПК*. 2014. Вип. 1. С. 17–19.
207. Бородіна О.В., Дмитро К.Н. Бактеріальна забрудненість дійок під час доїння корів на доїльному майданчику. *Науковий журнал «Тваринництво та технології харчових продуктів»*. 2018. Вип. 271. С. 210–216.
208. Палій А.П. Роль технологічних чинників в одержанні високоякісного молока. *Вісник Харківського національного технічного університету сільського господарства імені Петра Василенка*. 2017. Вип. 181. С. 94–97.
209. Horiuk Y.V., Kukhtyn M.D., Stravskyu Ya.S. (2018). Comparison of the minimum bactericidal concentration of antibiotics on planktonic and biofilm forms of *Staphylococcus aureus*: mastitis causative agents. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 9. 6: 616–622.
210. Horiuk Y., Kukhtyn M., Kovalenko V. et al. (2019). Biofilm formation in bovine mastitis pathogens and the effect on them of antimicrobial drugs. *Independent Journal of Management & Production*. 10. 7: 897–910.
211. Alemu S., Abraha A. (2017). Prevalence of Bacteria Associated with Subclinical Mastitis in Haramaya University Dairy Cattle, Goat and Sheep Farms. *East African Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 1. 1. 2: 61–66.
212. Ruegg P.L. (2018). Making antibiotic treatment decisions for clinical mastitis. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. 34. 3: 413–425.

213. Moher D., Shamseer L., Clarke M. et al. (2015). Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 4. 1: 1–6.
214. Trevisi E., Zecconi A., Cogrossi S. (2012). Strategies to reduce antibiotic useage in dairy cattle in the Netherlands. *Cattle Practice.* 20: 166–171.
215. Oliver S.P., Murinda S.E., Jayarao B.M. (2011). Impact of antibiotic use in adult dairy cows on antimicrobial resistance of veterinary and human pathogens: A comprehensive review. *Foodborne Pathogens and Disease.* 8: 337–355.
216. Шарапа Г.С., Бойко О.В. Вплив деяких паратипових чинників на відтворювальну функцію молочних корів. *Розведення і генетика тварин.* 2018. Вип. 56. С. 136–140.
217. Соколюк В.М. Стан гемопоезу та обмін деяких макро-і мікроелементів у корів. *Вісник Державного агроекологічного університету.* 2004. Вип. 2. № 13. С. 84–88.
218. Войтенко С.Л., Петренко М.О., Шаферівський Б.С., Желізняк І.М. Молочна продуктивність та відтворна здатність корів української чорно-рябої молочної породи Полтавщини. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Тваринництво.* 2017. Вип. 5, № 1. С. 36–44.
219. Fikadu W., Tegegne D., Abdela N. et al. (2016). Milk fever and its economic consequences in dairy cows: a review. *Global Vet.* 16: 441–452.
220. LeBlanc S.J., Lissemore K.D., Kelton D.F. et al. (2006). Major advances in disease prevention in dairy cattle. *Journal of dairy science.* 89. 4: 1267–1279.
221. Gröhn Y., Erb H.N., McCulloch C.E., Saloniemi H.S. (1990) Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle: associations among host characteristics, disease and production. *Preventive Veterinary Medicine.* 8. 1: 25–39.
222. Gröhn Y.T., Erb H.N., McCulloch C.E., Saloniemi H.S. (1986). Epidemiology of metabolic disorders in dairy cattle: Association among host

characteristics, disease, and production. *Journal of Dairy Science*. 72. 7: 1876–1885.

223. LeBlanc S.J., Herdt T.H., Seymour W.M. et al. (2004). Peripartum serum vitamin E, retinol, and beta-carotene in dairy cattle and their associations with disease. *Journal of dairy science*. 87. 3: 609–619.

224. Spears J.W., Weiss W.P. (2008). Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *The Veterinary Journal*. 176. 1. P: 70–76.

225. Ferguson J.D. (1991). Nutrition and reproduction in dairy cows. *Veterinary clinics of North America: Food animal practice*. 7. 2: 483–507.

226. Amory J.R., Kloosterman P., Barker Z.E. et al. (2006). Risk factors for reduced locomotion in dairy cattle on nineteen farms in the Netherlands. *Journal of dairy science*. 89. 5: 1509–1515.

227. O'Rourke D. (2009). Nutrition and udder health in dairy cows: a review. *Irish Veterinary Journal*. 62. 4: 15–26.

228. Варпиховський Р. Для підвищення жирномолочності корів-первісток. *Тваринництво України*. 2011. Вип. 3. С. 15–17.

229. Lilja G., Dannaeus A., Foucard T. et al. (1989). Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age—in-vivo results. *Clinical & Experimental Allergy*. 19. 4: 473–479.

230. Martorell A., Plaza A.M., Boné J. et al. (2006). Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergologia et immunopathologia*. 34. 2: 46–53.

231. Bliznetsova G.N., Retskii M.I. Nezhdanov A.G., Safonov V.A. (2008). Antioxidant status and nitrogen oxide production in cows in health and obstetric/gynecologic disease. *Russian Agricultural Sciences*. 34. 1: 61–63.

232. Guzel S., Tanriverdi M. (2014). Comparison of serum leptin, glucose, total cholesterol and total protein levels in fertile and repeat breeder cows. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 43. 12: 643–647.

233. Semacan A., Sevinc M. (2005). Liver function in cows with retained placenta. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 29. 3: 775–778.
234. Arechiga C.F., Ortiz O., Hansen P.J. (1994). Effect of prepartum injection of vitamin E and selenium on postpartum reproductive function of dairy cattle. *Theriogenology*. 41. 6: 1251–1258.
235. Weiss W.P. (2017). A 100-Year Review: From ascorbic acid to zinc – Mineral and vitamin nutrition of dairy cows. *Journal of dairy science*. 100. 12: 10045–10060.
236. Bie J.De., Verlaet J., Florizoone F. et al. (2016). The effect of a negative energy balance status on  $\beta$ -carotene availability in serum and follicular fluid of nonlactating dairy cows. *Journal of dairy science*. 99. 7: 5808–5819.
237. Oliveira R.C., Guerreiro B.M., Morais N.N. et al. (2015). Supplementation of prepartum dairy cows with  $\beta$ -carotene. *Journal of dairy science*. 98. 9: 6304–6314.
238. Ishida M., Nishijima Y., Ikeda S. et al. (2018). Effects of supplemental  $\beta$ -carotene on colostral immunoglobulin and plasma  $\beta$ -carotene and immunoglobulin in Japanese Black cows. *Animal Science Journal*. 89. 8: 1102–1106.
239. Nishijima Y., Taniguchi S., Ikeda S. et al. (2017). Effects of  $\beta$ -carotene-enriched dry carrots on  $\beta$ -carotene status and colostral immunoglobulin in  $\beta$ -carotene-deficient Japanese Black cows. *Animal Science Journal*. 88. 4: 653–658.
240. Castagnino D.S., Kammes K.L., Allen M.S. et al. (2016). Particle length of silages affects apparent ruminal synthesis of B vitamins in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*. 99. 8: 6229–6236.
241. Nelson C.D., Lippolis J.D., A Reinhardt T.A. (2016). Vitamin D status of dairy cattle: Outcomes of current practices in the dairy industry. *Journal of dairy science*. 99. 12. 10150–10160.



242. Weir R.R., Strain J.J., Johnston M. et al. (2017). Environmental and genetic factors influence the vitamin D content of cows' milk. *Proceedings of the Nutrition Society*. 76. 1: 76–82.

243. Gill B.D., Zhu X., Indyk H.E. (2016). The determination of vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in early lactation and seasonal bovine milk. *International dairy journal*. 63: 29–34.

244. Hove K., Horst R.L., Littledike E.T. (1983). Effects of 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 1, 24, 25-trihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and 1, 25, 26-trihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on mineral metabolism and 1, 25-dihydroxyvitamin D concentrations in dairy cows. *Journal of dairy science*. 66. 1: 59–66.

245. Horst R.L., Goff J.P., Reinhardt T.A. (2003). Role of vitamin D in calcium homeostasis and its use in prevention of bovine periparturient paresis. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 97: 35–50.

246. Soosten D., Meyer U., Flachowsky G., Dänicke S. (2017). Influence of conjugated linoleic acid and vitamin E on performance, energy metabolism, and change of fat depot mass in transitional dairy cows. *Journal of dairy science*. 100. 4: 3193–3208.

247. Omur A., Kirbas A, Aksu E. et al. (2016). Effects of antioxidant vitamins (A, D, E) and trace elements (Cu, Mn, Se, Zn) on some metabolic and reproductive profiles in dairy cows during transition period. *Polish journal of veterinary sciences*. 19. 4: 697–706.

248. Weaver S.R., Laporta J., Moore S.A.E., Hernandez L.L. (2016). Serotonin and calcium homeostasis during the transition period. *Domestic animal endocrinology*. 56: 147–154.

249. Prados L.F., Valadares Filho S.C., Santos S.A. et al. (2016). Reducing calcium and phosphorus in crossbred beef cattle diets: impacts on productive performance during the growing and finishing phase. *Animal Production Science*. 56. 10: 1643–1649.

250. Dai L., Tan F., Wu B. et al. (2015). Immobilization of phosphorus in cow manure during hydrothermal carbonization. *Journal of environmental management*. 157: 49–53.
251. Hardcastle M.R., Dittmer K.E. (2015). Fibroblast growth factor 23: a new dimension to diseases of calcium-phosphorus metabolism. *Veterinary pathology*. 52. 5: 770–784.
252. Kichura T.S., Horst R.L., Beitz D.C., Littledike E.T. (1982). Relationships between prepartal dietary calcium and phosphorus, vitamin D metabolism, and parturient paresis in dairy cows. *The Journal of Nutrition*. 112. 3: 480–487.
253. Braithwaite G.D. (1983). Calcium and phosphorus requirements of the ewe during pregnancy and lactation: 2. Phosphorus. *British Journal of Nutrition*. 50. 3: 723–736.
254. Reinhardt T.A., Horst R.L., Goff J.P. (1988). Calcium, phosphorus, and magnesium homeostasis in ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 4. 2: 331–350.
255. Spears J.W., Weiss W.P. (2008). Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *The Veterinary Journal*. 176. 1: 70–76.
256. Yasothai R. (2014). Importance of minerals on reproduction in dairy cattle. *International Journal of Science, Environment*. 3. 6: 2051–2057.
257. Hawkins Jr., Wise G.H., Matrone R.K. et al. (1955). Manganese in the nutrition of young dairy cattle fed different levels of calcium and phosphorus. *Journal of Dairy Science*. 38. 5: 536–547.
258. Gressley T.F. (2009). Zinc, copper, manganese, and selenium in dairy cattle rations. In *Proceedings of the 7th annual mid-Atlantic nutrition conference*. 56–71.
259. Pryor W.J. (1976). Plasma zinc status of dairy cattle in the periparturient period. *New Zealand veterinary journal*. 24. 4: 57–58.

260. Akins M.S., Bertics S.J., Socha M.T., Shaver R.D. (2013). Effects of cobalt supplementation and vitamin B12 injections on lactation performance and metabolism of Holstein dairy cows. *Journal of dairy science*. 96. 3: 1755–1768.

261. Givens D.I., Allison R., Cottrill D., Blake J.S. (2004). Enhancing the selenium content of bovine milk through alteration of the form and concentration of selenium in the diet of the dairy cow. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 84. 8: 811–817.

262. Gröhn Y.T., Erb H.N., McCulloch C.E., Saloniemi H.C. (1989). Epidemiology of metabolic disorders in dairy cattle: Association among host characteristics, disease, and production. *Journal of Dairy Science*. 72. 7: 1876–1885.

263. Личук М.Г., Слівінська Л.Г., Березовський А.В., Паска М.З. Вплив кормової добавки Нормотелтм на стан жовчоутворення та жовчовиділення за кетозу молочних корів. *Вісник Житомирського національного агроекологічного університету*. 2016. Вип. 2, № 1. С. 215–225.

264. Кравченко С.О., Канівець Н.С., Романенко Є.В. Профілактика кетозу високопродуктивних корів у весняний період. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2017. Вип. 4. С. 94-96.

265. Козловский А.Н., Иванов В.Н., Вакар А.Н., Потапович Т.Ч. Применение минерально-энергетической добавки «Фелуцен К-1-2» для профилактики кетоза у коров. Ученые записки учреждения образования «Витебская государственная академия ветеринарной медицины». 2010. Т. 46, Вып. 1. С. 237–240.

266. Енгашев С.В., Абрамов В.Е., Сальникова О.Г., Бальшев А.В. Кетонорм-эффективное средство профилактики кетозов крупного рогатого скота. *Ветеринария*. 2015. Вип. 3. С. 47–50.

267. Гультяева О.В. Вплив введення до раціону пропіленгліколю, вітаміну Е та метіоніну на біохімічні показники плазми крові корів. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного*

інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. 2015. Вип. 16. № 2. С. 73–78.

268. Голова Н.В., Гультяєва О.В., Гудима В.Ю. та ін. Вплив введення до раціону корів пропіленгліколю та протикетозної кормової добавки на біохімічні показники плазмі крові. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького*. 2017. Вип. 19. № 79. С. 22–26.

269. Иванова Ю.И., Дрозд М.Н., Усевич В.М. Совершенствование системы профилактики кетоза у коров. Обзор научной литературы. *Молодежь и наука*. 2017. Вип. 6. С. 52–52.

270. Личук М.Г., Слівінська Л.Г., Березовський А.В., Паска М.З. Вплив кормової добавки Нормотелтм на стан жовчоутворення та жовчовиділення за кетозу молочних корів. *Вісник Житомирського національного агроекологічного університету*. 2016. Вип. 2, № 1. С. 215–225.

271. Kara Ç., Orman A., Udum D. et al. (2009). Effects of calcium propionate by different numbers of applications in first week postpartum of dairy cows on hypocalcemia, milk production and reproductive disorders. *Italian Journal of Animal Science*. 8. 2: 259–270.

272. Kemper N. (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological indicators*. 8. 1: 1–13.

273. Kim S.C., Carlson K. (2007). Temporal and spatial trends in the occurrence of human and veterinary antibiotics in aqueous and river sediment matrices. *Environmental science & technology*. 41. 1: 50–57.

274. Murphy D. (2012). Antibiotic resistance in veterinary medicine. *Veterinary Nursing Journal*. 27. 11: 422–423.

275. Fenollar A., Doménech E., Antonia M., Jiménez-Belenguer A. (2019). Risk Characterization of Antibiotic Resistance in Bacteria Isolated from Backyard, Organic, and Regular Commercial Eggs. *Journal of food protection*. 82. 3: 422–428.

276. Glasgow L., Forde M., Brow D. et al. (2019). Antibiotic Use in Poultry Production in Grenada. *Veterinary Medicine International*. 1–7.
277. Amador P., Fernandes R., Prudêncio C., Duarte I. (2019). Prevalence of Antibiotic Resistance Genes in Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae on Portuguese Livestock Manure. *Antibiotics*. 8. 1: 23–28.
278. Srinivasan D., Nathan S., Suresh T., Perumalsamy P.L. (2001). Antimicrobial activity of certain Indian medicinal plants used in folkloric medicine. *Journal of Ethanopharmacology*. 74. 217–220.
279. Sharma P., Prasad G.B.K.S., Archana S. (2019). Evaluation of Antimicrobial Activity of Some Medicinal Plants against Most Prevalent Diabetic Wound Pathogens. *Research & Reviews: Journal of Medical Science and Technology*. 4. 1: 13–20.
280. Baloyi I.T., Cosa S., Combrinck S. et al. (2019). Anti-quorum sensing and antimicrobial activities of South African medicinal plants against uropathogens. *South African Journal of Botany*. 122: 484–491.
281. Moghaddam N.S., Eryilmaz M., Altanlar N., Yıldırım Ö. (2019). Antimicrobial screening of some selected Turkish medicinal plants. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 32. 3: 947–951.
282. Agarwal S., Ramamurthy P.H., Fernandes B. et al. (2019). Assessment of antimicrobial activity of different concentrations of *Tinospora cordifolia* against *Streptococcus mutans*: An in vitro study. *Dental research journal*. 16. 1: 24–29.
283. Ghosh A., Khan U.A., Rahman H. et al. (2008). Antibacterial activity of some medicinal plant extracts. *Journal of natural medicines*. 62. 2: 259–262.
284. Akhtar M.S., Iqbal Z., Khan M.N., Lateef M. (2000). Anthelmintic activity of medicinal plants with particular reference to their use in animals in the Indo–Pakistan subcontinent. *Small Ruminant Research*. 38. 2: 99–107.
285. Silva N.C.C., Fernandes Júnior A. (2010). Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. *Journal of venomous Animals and Toxins including tropical diseases*. 16. 3: 402–413.

286. Akthar M.S., Degaga B., Azam T. (2014). Antimicrobial activity of essential oils extracted from medicinal plants against the pathogenic microorganisms: a review. *Issues in Biological Sciences and Pharmaceutical Research*. 2. 1: 1–7.
287. Mahato T.K., Sharma K. (2018). Study of medicinal herbs and its antibacterial activity: A review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 8(5-s): 47–54.
288. Rios J.L., Recio, M.C. (2005). Medicinal plants and antimicrobial activity. *Journal of ethnopharmacology*. 100. 1-2: 80–84.
289. Al-Snafi A.E. (2015). Therapeutic properties of medicinal plants: a review of their antibacterial activity (part 1). *International Journal of Pharmacology and Toxicology*. 6. 3: 137–158.
290. Van Vuuren S.F. (2008). Antimicrobial activity of South African medicinal plants. *Journal of ethnopharmacology*. 119. 3: 462–472.
291. Коваленко В.Л., Напненко О.О., Чорний І.О. та ін. Вивчення антимікробної активності ефірних олій та їх композицій до мікроорганізмів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького*. 2018. Вип. 20. № 87. С. 38–41.
292. Silva N.C.C., Barbosa L., Seito L.N. et al. (2012). Antimicrobial activity and phytochemical analysis of crude extracts and essential oils from medicinal plants. *Natural product research*. 26. 16: 1510–1514.
293. Edeoga H.O., Okwu D.E., Mbaebie B.O. (2005). Photochemical constituents of some Nigerian Medicinal plants. *Afr. J. Biotechnol.* 4. 7: 685–688.
294. Knobloch K., Pauli A., Iberl B. (1989). Antibacterial and antifungal properties of essential oil components. *J Essent Oil Res.* 1. 3: 119–28.
295. Burt S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review. *Int J Food Microbiol.* 94. 3. P. 233–53.
296. Sikkema J., Bont J.A., Poolman B. (1994). Interactions of cyclic hydrocarbons with biological membranes. *J Biol Chem.* 269. 11: 8022.

297. Ali B. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 5. 8: 601–611.
298. Pavela R. (2015). Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: a review. *Industrial crops and products*. 76: 174–187.
299. Thoroski J., Blank G., Biliaderis C. (1989). Eugenol induced inhibition of extracellular enzyme production by *Bacillus cereus*. *J Food Prot*. 52. 6: 399–403.
300. Ultee A., Bennink M.H.J., Moezelaar R. (2002). The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Appl Environ Microbiol*. 68. 4: 1561–1568.
301. Oosterhaven K., Poolman B., Smid E.J. (1995). S-carvone as a natural potato sprout inhibiting, fungistatic and bacteristatic compound. *Ind Crops Prod*. 4. 1: 23–31.
302. Wendakoon C.N., Sakaguchi M. (1995). Inhibition of amino acid decarboxylase activity of enterobacter aerogenes by active components in spices. *J Food Prot*. 58. 3. 280–283.
303. Dhananjaya B., Vinod N., Shashidhara K.K. (2018). Plant based ethno-veterinary medicine used by farmers in Udupi District of Karnataka. *IJCS*. . 6. 2: 958–961.
304. Онищук В.О., Бисага Є.І., Вишневіська Л.І Дослідження ринку лікарських препаратів з ефірними оліями з метою виявлення перспектив для розробки екстемпоральних лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*. 2017. С. 144–148.
305. Кучерук М.Д., Засєкін Д.А., Димко Р.О. Мікробіологічне та санітарно-гігієнічне значення еубіозу кишечника продуктивних тварин. *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytsky Melitopol State Pedagogical University*. 2018. Вип. 8. № 2. С. 287–293.
306. Setzer W.N. (2016). Essential oils as complementary and alternative medicines for the treatment of influenza. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*. 4. 4: 16–22.

307. Moussaoui F., Alaoui T. (2016). Evaluation of antibacterial activity and synergistic effect between antibiotic and the essential oils of some medicinal plants. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 6. 1: 32–37.
308. Буга Н.Ю., Яненко І.Г. Перспективи розвитку органічного виробництва в Україні. *Актуальні проблеми економіки*. 2015. Вип. 2. С. 117–125.
309. Камінський В.Ф., Чорний Г.М., Корсун С.Г. Принципи управління розвитком органічного виробництва в контексті продовольчої безпеки України. *Економіка АПК*. 2016. Вип. 9. С. 5–9.
310. Вознюк О.І. Перспективи розвитку виробництва органічних молочних продуктів в Україні та світі. *Аграрна наука та харчові технології*. 2017. Вип. 1. С. 187–198.
311. Славгородська Ю.В. Виробництво органічної продукції в Україні: стан та перспективи. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2016. Вип. 4. С. 49–54.
312. Bonsaglia E.C., Gomes M.S., Canisso I.F. et al. (2017). Milk microbiome and bacterial load following dry cow therapy without antibiotics in dairy cows with healthy mammary gland. *Scientific reports*. 7. 1: 8067.
313. Swinkels J.M., Hilkens A., Zoche-Golob V. et al. (2015). Social influences on the duration of antibiotic treatment of clinical mastitis in dairy cows. *Journal of dairy science*. 98. 4: 2369–2380.
314. Roy S.M., Riley M.A., Crabb J.H. (2016). Treating Bovine Mastitis with Nisin: A Model for the Use of Protein Antimicrobials in Veterinary Medicine. *Bacteriocins*. 127–140.
315. Krömker V., Leimbach S. (2017). Mastitis treatment—Reduction in antibiotic usage in dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals*. 52: 21–29.
316. Grzesiak B., Kołodziej B., Głowacka A., Krukowski H. (2018). The effect of some natural essential oils against bovine mastitis caused by *Prototheca zopfii* isolates in vitro. *Mycopathologia*. 183. 3: 541–550.



317. Bouari C., Bolfa P., Borza G. et al. (2014). Antimicrobial activity of *Mentha piperita* and *Saturenja hortensis* in a murine model of cutaneous protothecosis. *Journal de mycologie medicale*. 24. 1: 34–43.
318. Markus A., Strongin P., Linder C. (2015). *U.S. Patent No. 9,210,926*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
319. Hammer K.A., Carson C.F. (2011). Antibacterial and antifungal activities of essential oils. *Lipids and essential oils as antimicrobial agents*. 255–306.
320. Pozzo M.Dal, Santurio D.F., Rossatto I. et al. (2011). Activity of essential oils from spices against *Staphylococcus* spp. isolated from bovine mastitis. *Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia*. 63. 5: 1229–1232.
321. Montironi I.D., Cariddi L.N., Reinoso E.B. (2016). Evaluation of the antimicrobial efficacy of *Minthostachys verticillata* essential oil and limonene against *Streptococcus uberis* strains isolated from bovine mastitis. *Revista Argentina de microbiologia*. 48. 3: 210–216.
322. Aiensaard J., Aiensaard S., Aromdee S. et al. (2011). The effect of lemongrass oil and its major components on clinical isolate mastitis pathogens and their mechanisms of action on *Staphylococcus aureus* DMST 4745. *Research in veterinary science*. 91. 3: 31–37.
323. Mullen K.A.E., Lee A.R., Lyman R.L. et al. (2014). An in vitro assessment of the antibacterial activity of plant-derived oils. *Journal of dairy science*. 97. 9: 5587–5591.
324. Diaz M.A., Rossi C.C., Mendonça V.R. et al. (2010). Screening of medicinal plants for antibacterial activities on *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 20. 5: 724–728.
325. Amber R., Adnan M., Tariq A. et al. (2018). Antibacterial activity of selected medicinal plants of northwest Pakistan traditionally used against mastitis in livestock. *Saudi journal of biological sciences*. 25. 1: 154–161.

326. Kwiatkowski P., Giedrys-kalemba S., Mizielinska M., Bartowiak A. (2015). Antibacterial activity of rosemary, caraway and fennel essential oils. *Herba Polonica*. 61. 4: 31–39.
327. Paşca C., Mărghitaş L., Dezmirean D. et al. (2017). Medicinal plants based products tested on pathogens isolated from mastitis milk. *Molecules*. 22. 9: 1473–1485.
328. Stagos D., Portesis N., Spanou C. et al. (2012). Correlation of total polyphenolic content with antioxidant and antibacterial activity of 24 extracts from Greek domestic Lamiaceae species. *Food and Chemical Toxicology*. 50. 11: 4115–4124.
329. Solyrzano-Santos F., Miranda-Novales M.G. (2012). Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. *Current opinion in biotechnology*. 23. 2: 136–141.
330. Argyropoulou A., Karygianni L., Bartels N. et al. (2016). In vitro antimicrobial potential of representative Mediterranean plant extracts against oral microorganisms. *Planta Medica*. 82. 1: 140–148.
331. Molan P. (1996). Honey for the treatment of infections. *Bee Informed*. 3: 2: 6–7.
332. Kotle A.Y., Barmase B.S., Desai V.F. (1996). Immunopotentiating effects Azadirachta indica (Neem) dry leaves powder in broilers, naturally inferted with IBD virus. *Indian J Exp. Biol*. 36: 51–59.
333. Devi P.V., Ganasaundari A. (1999). Modulation of ghutathione and antioxidant enzymes by Ocimum slanctum and its role in protection against radiation injury. *Indian J Exp. Biol*. 37: 262–268.
334. Mukherjee R., Ram G.C., Dash P.K., Goswami T. (2004). The activity of milk leukocytes in response to a water soluble fraction of mycobacterium phlei in bovine subclinical mastitis. *Vet. Res. Comm*. 28: 47–54.
335. Bradley A.J. (2002). Bovine mastitis: an evolving disease. *Te Veterinary Journal*. 164. 2: 116–128.

336. Фотіна Т.І., Зажарська Н.М., Костюченко В.Ю. Вплив засобів для доїння на санітарну якість козиного молока. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*. 2015. Вип. 7. С. 59–62.
337. Зажарська Н.М., Вінарчук А.В. Вплив мазі для доїння Фітосепт на санітарно-гігієнічні показники козиного молока. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*. 2015. Вип. 30. № 2. С. 244–248.
338. Бородиня В.І., Федоров Т.В. Поширення і причини серозного і серозно-катарального маститу в післяродовому періоді у свиноматок та їх лікування. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*. 2013. Вип. 9. С. 161–164.
339. Ярних Т.Г., Левачкова Ю.В., Гаркавцева О.А. Наукове обґрунтування використання ефірної олії чайного дерева в гінекології та дерматології. *Фітотерапія*. 2011. Вип. 1. С. 77–79.
340. Полянська В.П., Кінаш О.В. Визначення мінімальної пригнічуючої концентрації ефірної олії *Monarda fistulosa* для культури грибів виду *Aspergillus fumigatus*. *Світ медицини та біології*. 2015. Вип. 2. С. 169–173.
341. Степанова Н.В., Денисенко О.М., Количева Н.Л. Обґрунтування використання ефірної олії, отриманої з листя та суцвітьшавлії мускатної, у комплексному лікуванні хвороб пародонта. *Український стоматологічний альманах*. 2011. Вип. 3. С. 1–13.
342. Павх О.І. Розробка складу та технології назальної мазі на основі рослинних настоек та ефірних олій: дис. ... д-ра філософії: 15.00.01. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Київ, 2010. 188 с.
343. Мінухін В.В., Коваленко Н.І., Ткаченко В.Л. та ін. Вивчення дії ефірних олій на умовно-патогенні мікроорганізми–збудники інфекцій верхніх дихальних шляхів у дослідах *In vitro*. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2015. Вип. 44. № 2. С. 246–250.

344. Кошовий О.М. Дослідження фенольних сполук спиртового екстракту листя евкаліпта прутовидного. *Фармаком*. 2010. Вип. 3. С. 27–31.
345. Koshevoy O.N., Kuhtenko A.S., Kovaleva A.M. et al (2012). Optimization of the extractions process of biological active substances from eucalyptus leaves: choice solvents. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 5: 54–57.
346. Кисельова К.Є., Сілаєва Л.Ф., Вишневська Л.І. Антимікробні властивості ефірних олій. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*. 2017. Вип. 3. С. 139–141.
347. Markou K., Georgopoulos N., Kyriazopoulou V. et al. (2001). Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid*. 11. 5: 501–510.
348. Bigliardi P.L., Alsagoff S., El-Kafrawi H.Y. et al. (2017). Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *International Journal of Surgery*. 44: 260–268.
349. Hoekstra M.J., Westgate S.J., Mueller S. (2017). Povidone-iodine ointment demonstrates in vitro efficacy against biofilm formation. *International wound journal*. 14. 1: 172–179.
350. Springel E., Wang Xiao-Yu, Sarfoh V.M. et al. (2017). A randomized controlled trial of chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for cesarean antisepsis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 216. 1: 1–9.
351. Lotfipour F., Valizadeh H., Shademan S., Monajjemzadeh F. (2017). Optimizing the antisepsis protocol: Effectiveness of 3 povidone-iodine 1,0 % applications versus a single application of povidone-iodine 5,0 %. M. R. Silas et al. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 43. 3: 400–404.
352. Goswami K., Austin M.S (2019). Intraoperative povidone-iodine irrigation for infection prevention. *Arthroplasty Today*. 5. 3: 306–308.
353. Gao T., Fan H., Wang X. et al. (2017). Povidone-iodine-based polymeric nanoparticles for antibacterial applications. *ACS applied materials & interfaces*. 9. 31: 25738–25746.

354. Böhm F., Klocke D., Paduch Jan-Hendrik (2017). Pilot study on the influence of premilking iodine-based teat disinfection on milk iodine content. *Milk Science International-Milchwissenschaft*. 70. 1: 2–5.

355. Isenberg S.J., Kapakin K.A.T., Çolak A. (2017). Prospective, randomized clinical trial of povidone-iodine 1,25 % solution versus topical antibiotics for treatment of bacterial keratitis. *American journal of ophthalmology*. 176: 244–253.

356. Polat B., Kirecci E., Kapakin K.A.T., Çolak A. (2009). Fertility parameters of dairy cows with retained placenta or endometritis treated with intrauterine povidone iodine foam. *Bull Vet Inst Pulawy*. 53. 3: 395–400.

357. Ahmed F.O., Elsheikh A.S. (2014). Treatment of repeat breeding in dairy cows with Lugol's Iodine. *IOSR J. Agric. Vet. Sci.* 7: 22–26.

358. Rösner H., Möller W., Groebner S. et al. (2016). Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines. *Oncology letters*. 12. 3: 2159–2162.

359. Mido S., Murata N., Rawy M.S. et al. (2015). Effects of intrauterine infusion of povidone-iodine on endometrial cytology and bacteriology in dairy cows with clinical endometritis. *Journal of Veterinary Medical Science*. 3. 78(4): 551–556.

360. Kramer S.A. (1999). Effect of povidone-iodine on wound healing: a review. *Journal of Vascular Nursing*. 17. № 1. 17–23.

361. Mido S., Murata N., Rawy M. S. et al. (2016). Effects of intrauterine infusion of povidone-iodine on endometrial cytology and bacteriology in dairy cows with clinical endometritis. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 78. № 4: 551–556.

362. El-Sherif M.W. (2018). Tongue reshaping: a new surgical method to prevent self-sucking in dairy cows. *Open veterinary journal*. 8. 2: 140–143.

363. Burks R.I. (1998). Povidone-iodine solution in wound treatment. *Physical therapy*. 78. 2: 212–218.

364. Kalpokas I., Perdigon F., Rivero R. et al. (2010). Effect of a povidone-iodine intrauterine infusion on progesterone levels and endometrial steroid receptor expression in mares. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 52. 1: 66–75.

365. Ahmed F.O., Elsheikh A.S., Homeida A.A. (2014). Current therapy of repeat breeding in cross-bred dairy cows with diluted Povidone Iodine. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Production*. 4. 2: 60–69.

366. НИКИТИН В.Я., Кузьменко П.И., Белугин Н.В., Кучерук Н.Х. Использование йодиола в акушерско-гинекологической практике. *Актуальные вопросы зоотехнической науки и практики как основа улучшения продуктивных качеств и здоровья сельскохозяйственных животных*. 2001. С. 512–514.

367. Анзоров В.А., Абасов Ш.М. Профилактика послеродовых эндометритов у коров. *Вестник Чеченского государственного университета*. 2017. Вып. 4. С. 50–54.

368. Шестакова А.С. Эффективность препарата на основе повидон-йода для профилактики эндометритов у коров. *Студенты – науке и практике АПК: материалы 104-й Международной научно-практической конференции студентов и магистрантов*. Витебск : ВГАВМ. 2019. С. 63–64.

369. Ramsingh L., Murali K., Sadasiva Rao K. (2013). Clinical management of mycotic endometritis in cows. *Int. J. Pharm. Sci. Invent.* 2. 1: 3–4.

370. Saini P., Singh M., Kumar P. (2019). Fungal endometritis in bovines. *Open veterinary journal*. 9. 1: 94–98.

371. Singh L., Gandotra V.K.; Singh J., Arora A.K. (2010). Response of intrauterine infusion of Lugol's iodine in infectious repeat breeder cattle. *Indian J. Anim. Reprod.* 31. 2: 40–42.

372. Ahlawat A.R., Gajbhiye P.U., Odedra M.D. et al. (2016). Effect of lugol's iodine on estrus induction and fertility response in true anestrus Jaffrabadi buffaloes. *Buffalo Bulletin*. 35. 3: 303–305.

373. Jacobus K., Marigo J., Gastal S.B. et al. (2016). Identification of respiratory and gastrointestinal parasites of three species of pinnipeds

(*Arctocephalus australis*, *Arctocephalus gazella*, and *Otaria flavescens*) in southern Brazil. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 47. 1: 132–140.

374. Бондар О.О., Керничний С.П., Захарова Т.В. Регіонарне застосування антибіотиків та препаратів йоду в комплексних схемах лікування корів за гнійного ендометриту. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва*. 2016. Вип. 237. С. 149–159.

375. Pacheco J.M., Arzt J., Rodriguez L.L. (2010). Early events in the pathogenesis of foot-and-mouth disease in cattle after controlled aerosol exposure. *The Veterinary Journal*. 183. 1: 46–53.

376. Малыгина Н.А. Лечение острого послеродового эндометрита у коров. *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. 2016. Вип. 3. С. 137–145.

377. Thomson R.G., Gilka F. (1974). A brief review of pulmonary clearance of bacterial aerosols emphasizing aspects of particular relevance to veterinary medicine. *The Canadian Veterinary Journal*. 15. 4: 99–112.

378. Жук Ю.В., Деркач С.С., Вальчук О.А., Шевченко А.М. Терапевтична ефективність застосування Forticsept Udder Forte за маститу у корів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. 2017. Вип. 19. № 82. С. 77–81.

379. Бородіна О.В., Дмитро К.Н. Бактеріальна забрудненість дійок під час доїння корів на доїльному майданчику. *Тваринництво та технології харчових продуктів*. 2018. Вип. 271. С. 210–216.

380. Болтянська Н.І., Болтянская Н.І. Наслідки неправильної переддоїльної стимуляції вимені корів. *Агроінженерія: сучасні проблеми та перспективи розвитку: збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції присвяченої 90-й річниці з дня заснування механіко-*

технологічного факультету НУБіП України Київ: Національний університет біоресурсів і природокористування України. 2019. С. 73–75.

381. Piech T., Majer-Dziedzic B., Kostruba A. et al. (2016). Thin-layer chromatography – direct bioautography as an alternative method for screening of antibiotic residues in milk: a comparative study. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 39. 5-6: 292–297.

382. Berruga M.I., Molina A., Althaus R.L., Molina M.P. (2016). Control and prevention of antibiotic residues and contaminants in sheep and goat's milk. *Small ruminant research*. 142: 38–43.

383. Chowdhury S., Hassan M.M., Alam M. et al. (2015). Antibiotic residues in milk and eggs of commercial and local farms at Chittagong, Bangladesh. *Veterinary world*. 8. 4: 467–475.

384. Priyanka S.P., Sheoran M.S., Ganguly S. (2017). Antibiotic residues in milk-a serious public health hazard. *Journal of Environment and Life Sciences*. 2. 4: 99–102.

385. Jabbar A. (2019). Microbiological evaluation of antibiotic residues in meat, milk and eggs. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*. 9: 2349–2354.

386. Lü A., Li Q., Lü H., Yu J. (2015). Analysis of Four Cephalosporins in Milk by Capillary Electrochromatography with O-Cynaoethyl Chitosan-Coated Open Tubular Column. *Separation Science and Technology*. 50. 6: 859–864.

387. Chen X., Ye N. (2016). Graphene oxide-reinforced hollow fiber solid-phase microextraction coupled with high-performance liquid chromatography for the determination of cephalosporins in milk samples. *Food analytical methods*. 9. 9: 2452–2462.

388. Wang J. (2015). Determination of 6 kinds of cephalosporins in milk by solid phase extraction coupled with ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Food Safety and Quality*. 6. 9: 3380–3386.



389. Cristillo A.D., Bristow C.C., Torrone E. et al. (2019). Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Proceedings of the STAR Sexually Transmitted Infection-Clinical Trial Group Programmatic Meeting. *Sexually transmitted diseases*. 46. 3: 18.

390. Weinroth M.D., Scott H.M., Norby B. et al. (2018). Effects of ceftiofur and chlortetracycline on the resistomes of feedlot cattle. *Appl. Environ. Microbiol.* 84. 13: 10–18.

391. Kasimanickam R., Duffield T.F., Foster R.A. et al. (2005). A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *The Canadian Veterinary Journal*. 46. 3: 255–268.

392. LeBlanc S.J., Duffield T.F., Leslie K.E., et al. (2002). The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 85. 9: 2237–2249.

393. McDougall S. (2001). Effect of intrauterine antibiotic treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease. *New Zealand Veterinary Journal*. 49. 4: 150–158.

394. McLaughlin C.L. Stanisiewski E.P., Risco C.A. et al. (2013). Evaluation of ceftiofur crystalline free acid sterile suspension for control of metritis in high-risk lactating dairy cows. *Theriogenology*. 79. 4: 725–734.

395. Zhou C., Boucher J.F., Dame K. J. et al. (2001). Multilocation trial of ceftiofur for treatment of postpartum cows with fever. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 219. 6: 805–808.

396. Drillich M., Beetz O., Pfützner A. et al. (2001). Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows *Journal of Dairy Science*. 84. 9: 2010–2017.

397. Galvão K.N., Greco L.F., Vilela J.M. (2009). Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 92. 4: 1532–1542.

398. Erskine R.J., Bartlett P.C., VanLente J.L., Phipps C.R. (2002). Efficacy of systemic ceftiofur as a therapy for severe clinical mastitis in dairy cattle. *Journal of dairy science*. 85. 10: 2571–2575.
399. Oliver S.P., Gillespie B.E., Headrick S.J. et al. (2004). Efficacy of extended ceftiofur intramammary therapy for treatment of subclinical mastitis in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*. 87. 8: 2393–2400.
400. Oliver S.P., Almeida R.A., Gillespie B.E. et al. (2004). Extended Ceftiofur Therapy for Treatment of Experimentally-Induced *Streptococcus uberis* Mastitis in Lactating Dairy Cattle. *Journal of dairy science*. 87. 10: 3322–3329.
401. Коцюмбас І.Я., Малик О.Г., Патерега І.П. та ін. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів за редакцією І.Я. Коцюмбаса. Львів: Тріада плюс, 2006. 360 с.
402. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
403. Про внесення змін до Закону України «Про ветеринарну медицину»: Закон України від 16 листопада 2006 р. № 361-V.
404. Directive EEC CVMP/VICH/393388/06 Target Animal Safety: Pharmaceuticals Sep. 2008.
405. VICH GL43 Guidance for Industry Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products.
406. Демчак І.М., Микитюк Д.М., Чижевський О.Л. Матеріали досліджень стану молочного скотарства та групування сільськогосподарських підприємств за наявності поголів'я корів станом на 1 квітня 2018 року. К.: НДІ «Укראгропромпродуктивність», 2018. 20 с.
407. ДСТУ 3070-95. Штучне осіменіння сільськогосподарських тварин. Терміни та визначення.
408. Гладій М.В., Вишневський Л.В., Туряниця А.М. та ін. Концепція створення автоматизованої інформаційної системи з моніторингу селекційних процесів у скотарстві (АІС «Реєстр племінних тварин») за заг.

ред. Л.В. Вишневецького. Нац. акад. аграр. наук України, Ін-т розведення і генетики тварин ім. М. В. Зубця. Чубинське : 2017. 28 с.

409. Півторак Я.І., Голодюк І.П., Матеус В.Л. Використання сучасних технологій при виробництві молока. *Безпека продуктів харчування та технологія переробки*, 2012. 4 (62). С. 191-195. URL: <http://agrojournal.vsau.org/files/pdfa/155.pdf>

410. Ображей А.В., Погрібняк Л.І., Корзуненко О.Ф. та ін. Методичні вказівки по санітарно-мікологічній оцінці і поліпшенню якості кормів. Київ: Вид-во Інституту вет. медицини та Центральної державної лабораторії вет. медицини Міністерства АПК України, 1998. 107 с.

411. Березовський А.В., Харенко М.І., Подвалюк Д.В. та ін. Фізіологія та патологія молочної залози у тварин : навч. посіб. за заг. ред. А.В. Березовського, М.І. Харенко. Київ: ДІА, 2016. 509 с.

412. Малинін О.О., Куцан О.Т., Шевцова Г.М. та ін. Одночасне визначення мікотоксинів (афлотоксин В<sub>1</sub>, зераленон, патулін, стеригматоцистин) в комбікормах і зернових за тонкошаровою або рідинною хроматографією: методичні рекомендації. затв. наук.-метод. радою ДКВМ України, протокол №1, 23-24 грудня 2009 р. Харків. ННЦ «ІЕКВМ». 2008. 24 с.

413. Куцан О.Т., Шевцова Г.М., Ярошенко М.О. та ін. Контролювання кормів і води за основними показниками безпеки для забезпечення здоров'я великої рогатої худоби : методичні рекомендації. Харків: Стиль-Издат, 2015. 56 с.

414. Покровский А.А. Биохимические методы исследований в клинике. Москва: «Медицина», 1969. 652 с.

415. Антонов Б.И. Лабораторные исследования в ветеринарии: справочник. Москва: Агропромиздат, 1989. 320 с.

416. *Державна Фармакопея України*. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. 1-е

вид., доп. 2. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2008. С. 84.

417. Косенко М.В., Малик О.Г., Коцюмбас І.Я. та ін. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: методичні рекомендації. Київ. 1997. 34 с.

418. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: учебное пособие. Київ: Вища школа. 1983. 383 с.

419. Куцан О.Т., Пономаренко О.В. Вивчення впливу лікувального засобу «Нуріцид» на клінічний стан та гематологічні показники кролів за умови аплікації його на шкіру тварин. *Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб.* 2003. Вип. 82. С. 343–349.

420. Нагорна Л.В. Фармако-токсикологічна оцінка препарату «Цифлур». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.* 2016. Т. 18. Вип. № 3 (71). С. 214–217.

421. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків : підруч. для студ. фармацевт. вузів і фак. Харків : РВП «Оригінал», 1995. 600 с.

422. Vos P., Garrity G., Jones D. et al. (2011). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: Volume 3: The Firmicutes (Vol. 3).* Springer Science & Business Media.

423. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.

424. Препарати ветеринарні. Визначення гострої токсичності. СОУ 85.2-37-736:2011. Київ: Мінагрополітики України, 2011. 16 с.

425. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Введ. 1977-01-01; Изменен № 1; Переиздан 01.12.81. Москва: Изд-во стандартов, 1982. 6 с.

426. Сачук Р.М., Стравський Я.С., Шевченко А.М. та ін. Поширення акушерської патології корів у провідних сільськогосподарських підприємствах Хмельницької області. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Львів, 2020. Т. 22. № 97. С. 181–186.

427. Сачук Р.М. Біохімічні показники крові корів у різні фізіологічні періоди та їх зв'язок з розвитком акушерської патології. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2020. Вип. 36. С. 146–154.

428. Стефанов О., Бухтіарова Т., Коваленко В. та ін. Настанова СТ-НМОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне). Київ: Моріон, 2009. С. 37–68.

429. Антонов Б.И. Лабораторные исследования в ветеринарии: справочник. Москва: Агропромиздат, 1989. 320 с.

430. Покровский А.А. Биохимические методы исследований в клинике. Москва: «Медицина», 1969. 652 с.

431. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.

432. Розин Д.Г. Современная оценка токсичности хлорпроизводных углеродов жирного ряда по гексеналовому тесту на белых мишах. *Фармакология и токсикология*, 1964. №5. С. 613–614.

433. Рылова М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Ленинград, 1964. 227 с.

434. Гутий Б.В. Дослідження токсичності препарату «Мевесел-ін'екційний» в хронічному досліді. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2014. Т. 16. Вип. № 2 (59). Частина 1. С. 214–217.

435. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм изготавливаемых в аптеках. Москва: Медицина, 1989. С. 223.

436. *Державна Фармакопея України*. Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., доп. 1. Харків : РІРЕГ, 2004. 520 с.
437. *Державна Фармакопея України*. Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., доп. 2. Харків : РІРЕГ, 2008. 620 с.
438. Кондрахин И.П., Архипов А.В., Левченко В.И. и др. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник. Москва: Колос, 2004. 520 с.
439. Зверева Г.В., Хомин С.П., Олесків В.Н. Методика акушерської та гінекологічної диспансеризації корів і телиць. Львів, 1989. 39 с.
440. European committee on antimicrobial susceptibility testing antimicrobial susceptibility testing. EUCAST disk diffusion method. Version 5.0. January 2015. Available online at: [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
441. European committee on antimicrobial susceptibility testing breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, valid from 2017-03-10. Available online at: <http://www.eucast.org>.
442. Высоцкий А.Э., Кучинский М.П., Бирман Б.Я. и др. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии. Витебск, 2007. 156 с.
443. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Болдирєва Н.Є. та ін. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ: «Інтерсервіс», 2017. 182 с.
444. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблема нормы в токсикологии (современные параметры и константы). М.: Медицина, 1991. 208 с.
445. Абрашова Т.В., Гуцин Я.А., Ковалева М.А. и др. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы

экспериментальных животных: справочник. СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013. 116 с.

446. Neijenhuis F. (2004). Teat condition in dairy cows. Utrecht, 202 p.

447. Сачук Р.М., Кацараба О.А., Стравський Я.С. та ін. Моніторинг акушерської патології корів у сільськогосподарських підприємствах Рівненської області. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2019. Т. 21. № 96. С. 117–123.

448. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Стравський Я.С. Спосіб профілактики кетозу корів у сухостійний період: пат. на корисну модель; заявник і патентовласник Дослідна станція епізоотології ІВМ НААН. № u 2019 10667; заявл. 28.10.2019; опубл. 27.04.2020; Бюл. № 8.

449. National Research Council (NRC, 2001). *Nutrient Requirements of Dairy Cattle. Seventh Revised Edition. National academy press.*, Washington DC, 2001. 381 p.

450. Сачук Р.М., Стравський Я.С., Жигалюк С.В. та ін. Якість та безпека кормів для корів у період сухостою та отелу в системі акушерської диспансеризації. *Наукові горизонти*. 2019. № 12 (85). С. 39–47.

451. Сачук Р.Н., Жыгалюк С.В., Стравский Я.С. и др. Диагностика метаболических нарушений в организме коров в период сухостоя. *Ученые записки Учреждения образования «Витебская Ордена «Знак Почета» Государственная академия ветеринарной медицины»*. 2019. Т. 55. Вып. 1. С. 85–88.

452. Сачук Р.М., Кацараба О.А., Дмитрів О.Я., Стравський Я.С. Диагностика метаболічних зрушень в організмі корів у період сухостою та розробка превентивних заходів. *Наукові горизонти*. 2018. № 9–10 (71). С. 69–74.

453. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Стравський Я.С. та ін. Диагностика метаболічних зрушень в організмі корів під час отелення та розробка превентивних заходів. *Наукові горизонти*. 2019. № 6 (79). С. 59–64.

454. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Стравський Я.С. та ін. Рекомендації щодо застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» у ветеринарній медицині. Київ: Аграрна наука, 2019. 48 с.
455. Сачук Р.М. Визначення параметрів гострої токсичності та подразнюючої дії вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт». *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2018. Вип. 33. С. 109–117.
456. Sachuk R.M. (2019). Determination of the vitamin-mineral preparation «Energolit» stability for the treatment of metabolic disorders in animals. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*. 5. 1: 10–13.
457. Wilson J.G. (1965). Teratology, Principles and Techniques. *The University of Chicago Press*. 262–277.
458. Dawson A.B. (1926). *Stain Tech*. 1: 123–124.
459. Левченко В.І., Влізло В.В., Кондрахін І.П. та ін., за ред. В.І. Левченка. Клінічна діагностика внутрішніх хвороб тварин. Біла Церква, 2004. 608 с.
460. Беликов В. Фармацевтическая химия. М.: Высшая школа. 1982. 586 с.
461. Кондрахин И.П.. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики. *Справочник*. М.: Колос, 2004. 520 с.
462. Мотузко Н.С., Никитин Ю.И., Гусаков В.К. Физиологические показатели животных: справочник. Минск: Техноперспектива. 2008. 95 с.
463. Уразаев Н.А., Никитин В.Я., Кабыш А.А. и др. Эндемические болезни сельскохозяйственных животных. М.: Агропромиздат. 1990. 271 с.
464. Власенко С.А. Перебіг післяродового періоду та ефективність лікування при ендометриті у корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*: зб. наук. праць. Біла Церква, 2002. Вип. 23. С. 12–16.
465. Харута Г., Власенко С., Власенко В. Диференціальна діагностика гінекологічних хвороб у корів. *Вет. медицина України*. 2006. № 8. С. 30–33.



466. Власенко С.А. Поширеність гінекологічних хвороб та ефективність гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу у корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців. *Біологія тварин*. Львів. 2010. Т. 12. № 1. С. 184–191.

467. Калиновський Г.М. Материнська плацента і затримання посліду. Житомир: ДАУ. 1999. 67 с.

468. Косенко М.В., Чухрій Б.М., Чайковська О.І. Відтворення молочного поголів'я. Львів: Українські технології. 2005. 228 с.

469. Левченко В.І., Влізло В.В., Кондрахін І.П. та ін. Клінічна діагностика внутрішніх хвороб тварин. Біла Церква. 2004. 608 с.

470. Коцюмбас І.Я. Бух М.Ю. та ін. Ветеринарні лікарські засоби. Львів: ТЗОВ ВФ «Афіша», 2017. 1632 с.

471. Сачук Р.М., Стравський Я.С., Горюк Ю.В., Жигалюк С.В. Ефективність комплексних схем профілактики післяродової патології корів. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2019. Вип. 35. С. 135–144.

472. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Стравський Я.С. та ін. Рекомендації щодо застосування йодовмісного внутрішньоматкового розчину у ветеринарному акушерстві. Київ: Аграрна наука, 2019. 38 с.

473. Сачук Р.М. Дослідження ембріотоксичної дії препарату для зовнішнього використання «Мазь для ран» на лабораторних тваринах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2017. Т. 19; № 78. С. 162–166.

474. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Стравський Я.С. та ін. Рекомендації щодо застосування фітопрепарату «Мазь для ран» у ветеринарній дерматології. Київ: Аграрна наука, 2019. 32 с.

475. Sachuk R.M. (2019). Determination of toxicity indicators and assessment of the sensibilizing action of the preparation for the external use «Ointment for wounds». *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*. 5. 3: 22-26.

476. Коцюмбас І.Я., Бісюк І.Ю., Горжеєв В.М. та ін.; за ред. І.Я. Коцюмбаса. Клінічні дослідження ветеринарних препаратів та кормових добавок. Львів: ТОВ «Видавничий дім «САМ», 2013. 252 с.

477. Краєвський А.Й. Профілактична ефективність комплексних препаратів при післяродовому метриті у корів. *Ветеринарна медицина України*. 2004. № 8. С. 36–38.

478. Стравський Я.С., Панич О.П., Стефанік В.Ю. та ін. Діагностика, лікування та профілактика акушерської патології у корів: методичні рекомендації. Львів: ДНДКІ ветепрепаратів, 2017. 67 с.

479. Желавський М.М. Зміна Оксигеннезалежного протимікробного потенціалу фагоцитів секрету молочної залози корів за субклінічного маститу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2011. Т. 13. № 4 (50). Ч. 1. С. 124–127.

480. Желавский Н.Н. Функциональное состояние клеточных факторов локального иммунитета молочной железы коров в различные периоды лактации. *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: сборник научных трудов УО «Белорусская государственная сельскохозяйственная академия»*. Вып. № 18. Ч. 2. Горки: БГСХА, 2015. С. 187–197.

481. Ібатуллін І.І., Бащенко М.І., Жуковський О.М. та ін. Довідник з повноцінної годівлі сільськогосподарських тварин. Київ: Аграрна наука, 2016. 300 с.

482. Шевченко А.М., Стравський Я.С., Сачук Р.М. Методичні рекомендації щодо отримання якісного молока та профілактики маститів великої рогатої худоби. Київ: Аграрна наука, 2019. 76 с.

483. Sachuk R.M., Stravsky Ya.S., Shevchenko A.M. et al. (2019). Distribution, etiology and prevention of subclinical mastitis in cows. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. 2. 2: 18–21.

484. Pinedo P.J., Melendez P., Villagomez-Cortes J.A., Risco C.A. (2009). Effect of high somatic cell counts on reproductive performance of Chilean dairy cattle. *J Dairy Sci.* 92: 1575–1580.
485. Винокуров В.В. Состояние и перспективы экономических исследований в ветеринарии. Москва: Всесоюзный НИИ инф. и техн.-эконом. иссл. по с.-х., 1982. 60 с.
486. Никитин И.Н., Белоусов Ф.Ф., Гинзбург А.Г., Шайхаманов М.Х. Организация и экономика ветеринарного дела. Москва: ВО Агрпромиздат, 1987. 351 с.
487. Зверева Г.В., Яблонський В.А., Косенко М.В. та ін. Рекомендації з профілактики неплідності худоби. Київ: Наук. світ, 2001. 18 с.
488. Шарапа Г.С. Неплідність корів і телиць та боротьба з нею. Київ: Урожай, 1988. 136 с.
489. Schroeder J.W. (2012). Mastitis Control Programs. Bovine Mastitis and Milking Management. North Dakota: State University Fargo. 15 p.
490. Шахов А.Г., Мисайлов В.Д., Нежданов А.Г. и др. Неотложные задачи профилактики мастита у коров. *Ветеринария.* 2005. № 8. С. 3–7.
491. Черепяхина Л.А. Эпизоотология инфекционного мастита коров. *Ветеринария.* 2007. № 2. С. 7–8.
492. Левченко В.И., Судаков Н.А., Харута Г.Г. и др. Ветеринарная диспансеризация сельскохозяйственных животных: справочник под ред. В.И. Левченко. Киев: Урожай, 1991. 304 с.
493. Бажибина Е.Б. Коробов А.В., Серeda С.В., Сапрыкин В.П. Методологические основы оценки клинико-морфологических показателей крови домашних животных. Москва: ООО «Аквариум–Принт», 2005. 126 с.
494. Данилевский В.М., Кондрахин И.П., Коробов А.В. И др. Практикум по внутренним незаразным болезням животных. Москва: Колос, 1992. 71 [1] с.
495. Анохин Б.М., Данилевский В.М., Замарин Л.Г. и др. Внутренние незаразные болезни сельскохозяйственных животных. Москва:

Агропромиздат, 1991. 575 [1] с. (Учеб. и учебные пособия для студ. высш. учебн. заведений).

496. Prasanthi Dr.K. (2012). Evaluation of Antimicrobial Activity of Surface Disinfectants by Quantative Suspension Method. *International Journal of Reseach in Biological Sciences*. №2 (3): 124–127.

497. Жаров А.В., Иванов И.В., Стрельников А.П. Вскрытие и патоморфологическая диагностика болезней животных. Киев: Колос, 2003. 400 с.

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

499. Линева А. Физиологические показатели нормы животных: справочник. Москва: Аквариум ЛТД; Киев: ФГУИППВ, 2003. 253. [3] с., ил.

500. Гримак Я. Вплив йодліпідного препарату на динаміку показників імунної системи у тільних корів за розвитку ендотоксикозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2015. № 1. С. 237–242.

501. Кричковська А.М., Пузанова І.П., Громовик Б.П. та ін. Ретроспективний моніторинг змін термінів придатності основних лікарських засобів. *Укр. біофармац. журн.* 2012. № 1–2. С. 18–21. URL: [www.nbu.gov.ua/j-pdf/ubfj\\_2012\\_1-2\\_7.pdf](http://www.nbu.gov.ua/j-pdf/ubfj_2012_1-2_7.pdf).

502. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград, 1963. 152 с.

503. Канюка О.І., Файтельберг-Бланк В.Р., Лизогуб Ю.П. та ін. за ред. О.І. Канюки. Клінічна ветеринарна фармакологія: навчальний посібник. Одеса: Астропринт, 2006. 296 с.

504. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва, 2005. С. 515–531.

505. Левицький Т.Р. Загальні підходи до оцінки безпечності кормових добавок. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*. 2013. Вип. 14. № 3–4. С. 301–308.

506. Левченко В.І., Кондрахін І.П., Сахнюк В.В. та ін. Післяродова гіпокальціємія і гіпофосфатемія високопродуктивних корів. *Ветеринарна медицина України*. 2011. № 12 (190). С. 8–12.

507. Яблонський В.А. Нові підходи до діагностики, лікування та профілактики післяродового парезу в корів. *Ветеринарна медицина України*. 2009. № 5. С. 20–21.

508. Мохнач В.О. Соединения йода с высокополимерами, их микробные и лечебные свойства. Ленинград: АН СССР, 1962. 258 с.

509. Мохнач В.О. Йодвысокополимеры и их применение в медицине и ветеринарии. *Йодиол в медицине и ветеринарии*. Ленинград: Наука, 1967. 188 с.

510. Мохнач В.О., Вальдман А.В., Евдокимов П.Д. Йодиол в медицине и ветеринарии. Ленинград: Наука, 1967. 187 с.

511. Сикал І.М., Ольховська В.М. Внутрішньоматкові синехії. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. № 2 (34). 2019. с. 48–51.

512. Воюцкий С.С. Курс коллоидной химии. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Химия, 1975. 512 с.

513. Кабачний В.І., Осіпенко Л.К., Грицан Л.Д. та ін. Фізична і колоїдна хімія. Харків : Прапор, Видавництво УкрФА. 1999. 368 с.

514. Перцев І.М., Пімінов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Вінниця : Нова Книга. 2007. 641 с.

515. Кобиліух І.Б., Стравський Я.С., Стефанік В.Ю., Костишин Є.Є. Вплив препарату «Фос-Бевіт» на вміст холестеролу та концентрацію сечової кислоти в організмі корів та перебіг у них післятельного періоду. *Науковий*

*вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2017. Т. 19. № 77. С. 204–208.

516. Стефаник В.Ю., Стравський Я.С., Кобилюх І.Б. Супозиторії з вмістом наночастинок Феруму в корекції антиоксидантного захисту організму корів після отелу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2017. Т.19. №82. с. 201–204.

517. Borshch O.O., Gutyj B.V., Sobolev O.I. et al. (2020). Adaptation strategy of different cow genotypes to the voluntary milking system. *Ukrainian Journal of Ecology*. 10(1): 145–150. doi: 10.15421/2020\_23. WOS.

518. Grymak Y., Skoromna O., Stadnytska O., Sobolev O., Gutyj B. et al. (2020). Influence of «Thireomagnile» and «Thyrioton» preparations on the antioxidant status of pregnant cows. *Ukrainian Journal of Ecology*. 10(1). 122–126. doi: 10.15421/2020\_19. WOS.

519. Mazur N.P., Fedorovych V.V., Fedorovych E.I., Fedorovych O.V., Bodnar P.V., Gutyj B.V. (2020). Effect of morphological and biochemical blood composition on milk yield in Simmental breed cows of different production types. *Ukrainian Journal of Ecology*. 10(2): 61–67. doi: 10.15421/2020\_110. WOS.

520. Slivinska L.G., Shcherbatyy A.R., Lukashchuk B.O., & Gutyj B.V. (2020). The state of antioxidant protection system in cows under the influence of heavy metals. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 11(2): 237–242. doi:10.15421/022035 WOS.

521. Влізло В.В. Жировий гепатоз у корів : автореф. дис. .... наук. ступеня д-ра вет. наук : 16.00.01. Київ, 1998. 34 с.

522. Косенко М.В., Музика В.П., Стецько Т.І. та ін. Порівняльна оцінка терапевтичної ефективності препаратів при лікуванні корів, хворих на мастити. *Ветеринарні науки: збірник наукових праць Луганського НАУ*. 2007. 7/101. С. 306–309.

523. Косенко М.В., Музика В.П., Пашковська М.В. Деякі аспекти застосування фторхінолонів в медицині та ветеринарній практиці. *Науковий*

*вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. Львів, 2000. Т. 2. № 2. Ч. 1. С. 90–92.

524. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Збожинська О.В. та ін. Ефективність «Фітоспрею» при лікуванні та профілактиці дерматитів дійок вимені та маститу у корів. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2016. Вип. 28. С. 247–254.

525. Сачук Р.М. Ефективність препарату на основі ефірних олій та масляного розчину хлорофіліпту при гіперкератозі сосків вимені у корів. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2019. Вип. 34. С. 140–146.

526. Сачук Р.М. Розроблення нового аерозольного внутрішньоматкового препарату для ветеринарної практики «Цефтіозол». *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. Львів, 2017. Вип. № 18. №2. С. 482–487.

527. Сачук Р.М. Дослідження толерантності аерозольного внутрішньоматкового препарату «Цефтіозол» на великій рогатій худобі. *Ветеринарна біотехнологія: бюлетень*. Київ, 2018. Вип. 32 (2). С. 479–486.

528. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Лук'яник І.М. та ін. Дослідження гострої токсичності, алергізуючої та місцево-подразнювальної дії ветеринарного препарату «Йодозол». *Ветеринарна медицина : Міжсвід. темат. наук. збірник*. Харків : ІЕКВМ, 2019. №105. С. 54–58.

529. Сачук Р.М., Кацараба О.А. Дослідження стабільності внутрішньоматкового аерозольного препарату «Йодозол». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. Львів, 2018. Т. 20. № 92. С. 29–33.

530. Сачук Р.М., Кацараба О.А., Стравський Я.С., Жигалюк С.В. Дослідження толерантності розчину для внутрішньоматкового застосування «Йодозол». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. Львів, 2019. Т. 21. № 94. С. 15–19.

531. Сачук Р.М., Кацараба О.А., Стравський Я.С., Жигалюк С.В. Параметри хронічної токсичності розчину для внутрішньоматкового

застосування «Йодозол». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. Львів, 2019. Т.21. № 95. С. 139–143.

532. Sachuk R.M. (2019). Diagnostics of metabolic disorders in the cows' organism by basic biochemical blood markers on the example of FG «Mriia», Rivne district, Rivne region. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*. 5. 4: 5–8.

533. Sachuk R.M., Stravsky Ya.S., Horyuk Yu.V. et al. (2019). Selection of the optimal composition of vegetable oil and chlorophyllipt oil components. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. 2. 3: 18–21.

534. Грицик О.Б., Сачук Р.М., Грицик Ю.О. Основи екологічної токсикології : навч. посіб. Рівне, 2016. 120 с.

535. Трохимчук І.М., Плюта Н.В., Логвиненко І.П., Сачук Р.М. Біотехнологія з основами екології: навч. посіб. Київ: Видавничий дім «Кондор», 2019. 304 с.

536. Дмитрієв І.М., Лазуткіна А.О., Сачук Р.М. та ін. Комплексний препарат для регуляції мінерального обміну «Кальфомін» : пат. на корисну модель 103271 Україна : МПК 2015.01, А61К 31/00, А61К 31/185 (2006.01), А61К 31/195 (2006.01). № u 2015 05522 ; заявл. 04.06. 2015.; опубл. 10.12.2015., бюл. № 23.

537. Сачук Р.М., Лазуткіна А.О., Дмитрієв І.М. та ін. Препарат для профілактики та лікування захворювань шкіри у тварин : пат. на корисну модель 105748 Україна : МПК 2016.01, А61D 7/00, А61К 31/00, А61К 47/44 (2006.01), А61К 9/12 (2006.01). № u 2015 06485; заявл. 01.07. 2015 ; опубл. 11.04.2016., бюл. № 7.

538. Сачук Р.М., Твердий В.М., Жигалюк С.В. та ін. Мазь для ран – препарат для профілактики та лікування захворювань шкіри : пат. на корисну модель 113784 Україна : МПК 2016.01, А61К 9/06, А61К 8/97, А61К 36/15 (2006.01), А61К 36/36 (2006.01), А61К 36/61 (2006.01). № u 2016 09109; заявл. 29.08. 2016 ; опубл. 10.02.2017., бюл. № 3.



539. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Твердий В.М. та ін. Аерозольний препарат цефалоспоринового ряду для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у тварин : пат. на корисну модель 127501, МПК 2018.01, А61К 9/12, А61К 31/00, А61Р 31/02 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01). № u 2018 00603 ; заявл. 22.01. 2018; опубл. 10.08.2018., бюл. № 15.

540. Твердий Ю.М., Лазуткіна А.О., Жигалюк С.В., Сачук Р.М., Твердий В.М. Технічні умови України 10.9-24175690-030:2019. «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %». Львів : ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок, 2019. 20 с.

541. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Стравський Я.С. та ін. Технічні умови України 10.9-24175690-031:2019. «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %». Львів : ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок, 2019. 21 с.

542. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Лук'яник І.М. та ін. «Мазь для ран» – ефективний фітопрепарат для профілактики та лікування захворювань шкіри у тварин. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин»*. Київ. ЦП «Компринт», 2016. С. 78–80.

543. Сачук Р.М. Характеристика токсикологічних властивостей нової ранозагоюючої мазі «Мазь для ран». *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин», присвячена 40-річчю заснування Інституту ветеринарної медицини НААН*. Київ. ЦП «Компринт», 2017. С. 79–82.

544. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Велесик Т.А. та ін. Застосування цефалоспоринів у молочному скотарстві на засадах раціональної антибіотикотерапії при виробництві «Біо» – продукції. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю, 28 листопада 2017 р.* Рівне: О. Зень, 2017. С. 223–228.

545. Сачук Р.М., Калиновська Л.В., Кацараба О.А., Нікітінський П.А.

Ефективність різних схем профілактики післяродового парезу корів. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин»*. Київ. ЦП «Компринт», 2018. С. 89–91.

546. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Костишин Є.Є. Діагностика метаболічних порушень в організмі корів у період розтелу. *Матеріали Шістнадцятого міжнародного конгресу спеціалістів ветеринарної медицини 16 жовтня 2018 р.* Київ, 2018. С. 25–26.

547. Сачук Р.М., Кацараба О.А., Стравський Я.С., Кулініч О.В. Видовий склад та чутливість збудників післяродового ендометриту у корів до антибактеріальних препаратів. *Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині: збірка тез доповідей конференції*. Львів, 2018. С. 106–108.

548. Сачук Р.М., Мандигра М.С., Жигалюк С.В. та ін. Прокальцитонін – біомаркер субклінічного ендометриту у корів. *Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине здоров'я»: матеріали II щорічної міжнар. наук.-практ. конф. (15–17 квітня 2019 р. м. Тернопіль):* С. 43.

549. Сачук Р.М., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Нікітінський П.А. Удосконалення схем профілактики післяродової патології корів. *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених*. Київ: ЦП «Компринт», 2019. С. 57–59.

550. Сачук Р.Н., Жыгалюк С.В., Стравский Я.С., Кацараба О.А. Экспериментальное исследование подострой токсичности препарата «Йодозол». *45 ani de onvgetmbnt superior medical veterinar din Republica Moldova.: materialele Simpozionului Stiintific International. State Agrarian University of Moldova Chişinău*, 2019: 487–493.

## ДОДАТКИ

**Додаток А**  
**Список публікацій здобувача за темою дисертації**  
**Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати**  
**дисертації**

**Статті у наукових фахових виданнях України**

1. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Збожинська О.В., Лук'яник І.М., Сус Г.В., Магрело Н.В., Кацараба О.А. Ефективність «Фітоспрею» при лікуванні та профілактиці дерматитів дійок вимені та маститу у корів. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2016. Вип. 28. С. 247–254. (Автор брав безпосередню участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів, формуванні висновків та написанні статті).
2. Сачук Р.М. Розроблення нового аерозольного внутрішньоматкового препарату для ветеринарної практики «Цефтіозол». *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. Львів, 2017. Вип. № 18, № 2. С. 482–487.
3. Сачук Р.М. Дослідження толерантності аерозольного внутрішньоматкового препарату «Цефтіозол» на великій рогатій худобі. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2018. Вип. 32 (2). С. 479–486.
4. Сачук Р.М. Визначення параметрів гострої токсичності та подразнюючої дії вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт». *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2018. Вип. 33. С. 109–117.
5. **Сачук Р.М.,** Кацараба О.А., Дмитрів О.Я., Стравський Я.С. Діагностика метаболічних зрушень в організмі корів у період сухостою та розробка превентивних заходів. *Наукові горизонти*. Житомир, 2018. № 9–10 (71). С. 69–74. (Автор брав безпосередню участь у проведенні біохімічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).
6. Сачук Р.М. Ефективність препарату на основі ефірних олій та масляного розчину хлорофіліпту при гіперкератозі сосків вимені у корів. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2019. Вип. 34. С. 140–146.
7. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Магрело Н.В., Нікітінський П.А. Діагностика метаболічних зрушень в організмі корів під час отелення та розробка превентивних заходів. *Наукові горизонти*. Житомир, 2019. № 6 (79). С. 59–64. (Автор брав безпосередню участь у проведенні біохімічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).
8. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Чайковська О.І., Кацараба О.А., Болтик Н.П. Новий мінеральний препарат для ветеринарної практики «Кальфомін». *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. Львів, 2019. Вип. № 20, №2. С. 390–399. (Дисертанту належить ідея покладена в основу статті, провів аналіз отриманих даних та оформив статтю).
9. **Сачук Р.М.,** Стравський Я.С., Горюк Ю.В., Жигалюк С.В. Ефективність комплексних схем профілактики післяродової патології корів.

*Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2019. Вип. 35. С. 135–144. (Автор брав безпосередню участь у проведенні клінічних випробувань, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

10. Сачук Р.М., Стравський Я.С., Жигалюк С.В., Кацараба О.А., Мандигра Ю.М. Якість та безпека кормів для корів у період сухостою та отелу в системі акушерської диспансеризації. *Наукові горизонти*. Житомир, 2019. № 12 (85). С. 39–47. (Автор брав безпосередню участь у проведенні токсикологічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

11. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Лук'яник І.М., Мандигра М.С., Стравський Я.С., Кацараба О.А. Дослідження гострої токсичності, алергізуючої та місцево-подразнювальної дії ветеринарного препарату «Йодозол». *Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб.* Харків, 2019. № 105. С. 54–58. (Автор брав безпосередню участь у проведенні токсикологічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

12. Сачук Р.М. Біохімічні показники крові корів у різні фізіологічні періоди та їх зв'язок з розвитком акушерської патології. *Ветеринарна біотехнологія*. Київ, 2020. Вип. 36. С. 146–154.

#### **Статті у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних**

13. Сачук Р.М. Дослідження ембріотоксичної дії препарату для зовнішнього використання «Мазь для ран» на лабораторних тваринах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2017. Т. 19. № 78. С. 162–166.

14. Сачук Р.М., Кацараба О.А. Дослідження стабільності внутрішньоматкового аерозольного препарату «Йодозол». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2018. Т. 20. № 92. С. 29–33. (Автор брав безпосередню участь у проведенні фармакологічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

15. Сачук Р.М., Кацараба О.А., Стравський Я.С., Жигалюк С.В. Дослідження толерантності розчину для внутрішньоматкового застосування «Йодозол». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2019. Т. 21. № 94. С. 15–19. (Автор брав безпосередню участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

16. Sachuk R.M. Determination of the vitamin-mineral preparation «Energolit» stability for the treatment of metabolic disorders in animals. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 2019. Vol. 5. (1). P. 10–13.

17. Сачук Р.М., Кацараба О.А., Стравський Я.С., Жигалюк С.В. Параметри хронічної токсичності розчину для внутрішньоматкового

застосування «Йодозол». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2019. Т. 21. № 95. С. 139–143. (Автор брав безпосередню участь у проведенні токсикологічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

18. Sachuk R.M. Determination of toxicity indicators and assessment of the sensibilizing action of the preparation for the external use «Ointment for wounds». *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 2019. Vol. 5 (3). P. 22–26.

19. **Сачук Р.М.**, Кацараба О.А., Стравський Я.С., Жигалюк С.В., Кулініч О.В., Кушнір М.І. Моніторинг акушерської патології корів у сільськогосподарських підприємствах Рівненської області. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2019. Т. 21. № 96. С. 117–123. (Автор брав безпосередню участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

20. **Sachuk R.M.**, Stravsky Ya.S., Shevchenko A.M., Katsaraba O.A., Kostyshyn Ye.Ye., Zhyhalyuk S.V. Distribution, etiology and prevention of subclinical mastitis in cows. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2019. Vol. 2 (2). P. 18–21. (Автор брав безпосередню участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

21. Sachuk R.M. Diagnostics of metabolic disorders in the cows' organism by basic biochemical blood markers on the example of FG «Mriia», Rivne district, Rivne region. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 2019. Vol. 5 (4). P. 5–8.

22. **Sachuk R.M.**, Stravsky Ya.S., Horyuk Yu.V., Katsaraba O.A., Zhyhalyuk S.V. Selection of the optimal composition of vegetable oil and chlorophyllipt oil components. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2019. Vol. 2 (3). P. 18–21. (Дисертанту належить ідея, покладена в основу статті, брав безпосередню участь у проведенні мікробіологічних досліджень, узагальнив результати і підготував роботу до друку).

23. **Сачук Р.М.**, Стравський Я.С., Шевченко А.М., Кацараба О.А., Жигалюк С.В. Поширення акушерської патології корів у провідних сільськогосподарських підприємствах Хмельницької області. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Львів, 2020. Т. 22. № 97. С. 181–186. (Автор брав безпосередню участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі результатів досліджень та написанні статті).

#### Статті у наукових виданнях інших держав

24. **Сачук Р.Н.**, Жыгалюк С.В., Стравский Я.С., Никитинский П.А., Кацараба О.А. Диагностика метаболических нарушений в организме коров в период сухостоя. *Ученые записки Учреждения образования «Витебская*

*Ордена «Знак Почета» Государственная академия ветеринарной медицины». Витебск, 2019. Т. 55. Вып. 1. С. 85–88. (Дисертанту належить ідея, покладена в основу статті, брав безпосередню участь у проведенні біохімічних досліджень, узагальнив результати і підготував роботу до друку).*

### **Навчальні посібники**

25. Основи екологічної токсикології : навч. посіб. / О.Б. Грицик, **Р.М. Сачук**, Ю.О. Грицик. Рівне, 2016. 120 с. *(Здобувач опрацював матеріал та підготував його до друку).*

26. Біотехнологія з основами екології: : навч. посіб. / І.М. Трохимчук, Н.В. Плюта, І.П. Логвиненко, **Р.М. Сачук**. Київ: Видавничий дім «Кондор», 2019. 304 с. *(Здобувач опрацював матеріал та підготував його до друку).*

### **Методичні рекомендації**

27. **Сачук Р.М.**, Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Мандигра М.С., Катюха С.М., Кацараба О.А. Рекомендації щодо застосування фітопрепарату «Мазь для ран» у ветеринарній дерматології. Київ: Аграрна наука, 2019. 32 с. *(Здобувач провів експериментальні дослідження, узагальнив результати та підготував матеріали до публікації).*

28. **Сачук Р.М.**, Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Мандигра М.С., Калиновська Л.В., Кацараба О.А., Магрело Н.В., Сус Г.В., Костишин Л.Є. Рекомендації щодо застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» у ветеринарній медицині. Київ: Аграрна наука, 2019. 48 с. *(Здобувач провів експериментальні дослідження, узагальнив результати та підготував матеріали до публікації).*

29. Шевченко А.М., Стравський Я.С., **Сачук Р.М.** Методичні рекомендації щодо отримання якісного молока та профілактики маститів великої рогатої худоби. Київ: Аграрна наука, 2019. 76 с. *(Здобувач провів експериментальні дослідження, узагальнив результати та підготував матеріали до публікації).*

30. **Сачук Р.М.**, Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Ничик С.А., Кацараба О.А., Сус Г.В., Пономарьова С.А., Нікітінський П.А. Рекомендації щодо застосування йодовмісного внутрішньоматкового розчину у ветеринарному акушерстві. Київ: Аграрна наука, 2019. 38 с. *(Здобувач провів експериментальні дослідження, узагальнив результати та підготував матеріали до публікації).*

### **Патенти України на корисну модель**

31. Дмитрієв І.М., Лазуткіна А.О., **Сачук Р.М.**, Жигалюк С.В., Лук'яник І.М. Комплексний препарат для регуляції мінерального обміну «Кальфомін» : пат. на корисну модель 103271 Україна : МПК 2015.01, А61К 31/00, А61К 31/185. № и 2015 05522 ; заявл. 04.06.2015; опубл. 10.12.2015., Бюл. № 23. *(Дисертант брав безпосередню участь у розробці принципу*

корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування).

32. **Сачук Р.М.,** Лазуткіна А.О., Дмитрієв І.М., Жигалюк С.В., Катюха С.М., Лук'яник І.М., Кацараба О.А. Препарат для профілактики та лікування захворювань шкіри у тварин : пат. на корисну модель 105748 Україна : МПК 2016.01, А61D 7/00, А61К 31/00. № у 2015 06485; заявл. 01.07.2015; опубл. 11.04.2016, Бюл. № 7. *(Дисертант брав безпосередню участь у розробці принципу корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування).*

33. **Сачук Р.М.,** Твердий В.М., Жигалюк С.В., Дмитрієв І.М., Стравський Я.С., Катюха С.М. Мазь для ран – препарат для профілактики та лікування захворювань шкіри : пат. на корисну модель 113784 Україна : МПК 2016.01, А61К 9/06, А61К 8/97. № у 2016 09109 ; заявл. 29.08.2016; опубл. 10.02.2017, Бюл. № 3. *(Дисертант брав безпосередню участь у розробці принципу корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування).*

34. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Твердий В.М., Стравський Я.С., Катюха С.М., Кацараба О.А., Сус Г.В., Магрело Н.В. Аерозольний препарат цефалоспоринового ряду для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у тварин : пат. на корисну модель 127501 Україна : МПК 2018.01, А61К 9/12, А61К 31/00. № у 2018 00603 ; заявл. 22.01.2018; опубл. 10.08.2018, Бюл. № 15. *(Дисертант брав безпосередню участь у розробці принципу корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування).*

#### **Технічні умови**

35. Твердий Ю.М., Лазуткіна А.О., Жигалюк С.В., **Сачук Р.М.,** Твердий В.М. Технічні умови України 10.9-24175690-030:2019. «Бленд вітамінний для ВРХ 0,2 %». Львів : ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок, 2019. 20 с. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні досліджень, узагальнив результати і підготував роботу до друку).*

36. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Величко В.О., Твердий В.М. Технічні умови України 10.9-24175690-031:2019. «Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3 %». Львів : ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок, 2019. 21 с. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні досліджень, узагальнив результати і підготував роботу до друку).*

#### **Матеріали наукових конференцій**

37. **Сачук Р.М.,** Жигалюк С.В., Лук'яник І.М., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Неізвесна І.М. «Мазь для ран» – ефективний фітопрепарат для профілактики та лікування захворювань шкіри у тварин. *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених.* Київ: ЦП «Компринт», 2016. С. 78–80. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні досліджень,*



узагальнив результати і підготував роботу до друку).

38. Сачук Р.М. Характеристика токсикологічних властивостей нової ранозагоюючої мазі «Мазь для ран». *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин*: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяч. 40-річчю заснування Інституту ветеринарної медицини НААН. Київ: ЦП «Компринт», 2017. С. 79–82.

39. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Велесик Т.А., Кацараба О.А., Сус Г.В., Магрело Н.В. Застосування цефалоспоринів у молочному скотарстві на засадах раціональної антибіотикотерапії при виробництві «Біо» – продукції. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю* (28 листопада 2017 р., м. Рівне). Рівне: О. Зень, 2017. С. 223–228. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні досліджень, узагальнив результати і підготував матеріали до друку).*

40. Сачук Р.М., Калиновська Л.В., Кацараба О.А., Нікітінський П.А. Ефективність різних схем профілактики післяродового парезу корів. *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин*: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених. Київ: ЦП «Компринт», 2018. С. 89–91. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних та написанні тез).*

41. Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Костишин Є.Є. Діагностика метаболічних порушень в організмі корів у період розтелу. *Матеріали Шістнадцятого міжнародного конгресу спеціалістів ветеринарної медицини* (16 жовтня 2018 р., м. Київ). 2018. С. 25–26. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних та написанні матеріалів).*

42. Сачук Р.М., Кацараба О.А., Стравський Я.С., Кулініч О.В. Видовий склад та чутливість збудників післяродового ендометриту у корів до антибактеріальних препаратів. *Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині: збірка тез доповідей конференції*. Львів, 2018. С. 106–108. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні мікробіологічних досліджень, аналізі отриманих даних та написанні тез).*

43. Сачук Р.М., Мандигра М.С., Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Кацараба О.А. Прокальцитонін – біомаркер субклінічного ендометриту у корів. *Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине здоров'я»*: матеріали II щорічної міжнар. наук.-практ. конф. (15–17 квітня 2019 р. м. Тернопіль): С. 43. *(Дисертант брав безпосередню участь у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних та написанні тез).*

44. Сачук Р.М., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Нікітінський П.А. Удосконалення схем профілактики післяродової патології корів. *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин*: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених. Київ: ЦП «Компринт», 2019. С. 57–59. *(Дисертант провів клінічні дослідження, узагальнив результати і підготував роботу до друку).*

45. Сачук Р.Н., Жыгалюк С.В., Стравский Я.С., Кацараба О.А.

Експериментальное исследование подострой токсичности препарата «Йодозол». *45 ani de onvțământ superior medical veterinar din Republica Moldova*. materialele Simpozionului Stiintific International. State Agrarian University of Moldova Chișinău, 2019: 487–493. (Дисертант провів токсикологічні дослідження, узагальнив результати і підготував роботу до друку).

## Додаток Б

Патенти України на корисну модель:

1. № 103271 Комплексний препарат для регуляції мінерального обміну «Кальфомін»
2. № 105748 Препарат для профілактики та лікування захворювань шкіри у тварин
3. № 113784 Мазь для ран – препарат для профілактики та лікування захворювань шкіри
4. № 127501 Аерозольний препарат цефалоспоринового ряду для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у тварин









**Додаток В**

Технічні умови України

1. ТУ У 10.9-24175690-030:2019. Бленд вітамінний для ВРХ 0,2%
2. ТУ У 10.9-24175690-031:2019. Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3%



Продовження дод. В

ДКПШ 10.91.10-10.00

УКНД 67.120

**ПОГОДЖЕНО**

Директор Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок,  
доктор ветеринарних наук,  
професор, академік НААН  
І. Я. Коцюмбас  
" " " 2019 р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор ТзОВ "ДЕВІЕ"  
Ю. М. Твердий  
" " " 2019 р.

**Бленд вітамінний для ВРХ 0,2%****Технічні умови**

ТУ У 10.9-24175690-030:2019

(Вводяться вперше)

Дата надання чинності 2019 \_\_\_\_\_

Чинні до 2024 \_\_\_\_\_

**ПОГОДЖЕНО**

Заступник директора ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок з питань наукового забезпечення стандартизації, сертифікації і державного контролю у ветмедицині,  
к. с.-г. н.  
Т. Р. Левицький  
" " " 2019 р.

**РОЗРОБЛЕНО**

Лікар ветеринарної медицини  
Ю. М. Твердий  
" " " 2019 р.

Хімік-технолог  
А. О. Лазуткіна  
" " " 2019 р.

Н.с. Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН  
С. В. Жигалюк  
" " " 2019 р.

Н.с. Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН,  
к.вет.н.  
Р. М. Сачук  
" " " 2019 р.

**ПОГОДЖЕНО**

Директор Дослідної станції епізоотології Інституту ветеринарної медицини НААН  
Р. М. Сачук  
" " " 2019 р.



Лікар ветеринарної медицини  
В. М. Твердий  
" " " 2019 р.

Продовження дод. В

ДКПШ 10.91.10-10.00

УКНД 67.120

**ПОГОДЖЕНО**

Директор Державного  
науково-дослідного  
контрольного інституту  
ветеринарних препаратів та  
кормових добавок,  
доктор ветеринарних наук,  
професор, академік НААН

І. Я. Коцюмбас

" 20 " 09 2019 р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор ІЗОВ "ДЕВІЕ"

Ю. М. Твердий  
2019 р.**Бленд вітамінно-мінеральний для ВРХ 0,3%****Технічні умови**

ТУ У 10.9-24175690-031:2019

(Вводяться вперше)

Дата надання чинності 2019 \_\_\_\_\_  
Чинні до 2024 \_\_\_\_\_**ПОГОДЖЕНО**

Заступник директора ДНДКІ  
ветпрепаратів та кормових добавок з  
питань наукового забезпечення  
стандартизації, сертифікації і  
державного контролю у ветмедицині,  
к. с.-г. н.

Т. Р. Левицький

" 10 " 09 2019 р.

**РОЗРОБЛЕНО**Директор Дослідної станції епізоотології ІВМ  
НААН, к.вет.н.

Р. М. Сачук

" 02 " 09 2019 р.

Заступник директора Дослідної станції  
епізоотології ІВМ НААН

С. В. Жигалюк

" 02 " 09 2019 р.

Старший викладач кафедри медичної біології  
ТНМУ імені Д. Я. Горбачевського, д.вет.н., с.н.с.

Я. С. Стравський

" 02 " 09 2019 р.

Керівник випробувального центру ДНДКІ вет.  
препаратів та кормових добавок, д.вет.н.

В. О. Величко

" 12 " 09 2019 р.

**ПОГОДЖЕНО**

Директор Дослідної станції  
епізоотології Інституту ветеринарної  
медицини НААН

Р. М. Сачук

" 04 " 09 2019 р.



Лікар ветеринарної медицини

В. М. Твердий

" 04 " 09 2019 р.

## Додаток Г

Навчальні посібники:

1. Основи екологічної токсикології
2. Біотехнологія з основами екології

**О.Б. ГРИЦІК  
Р.М. САЧУК  
Ю.О. ГРИЦІК**

## **ОСНОВИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ**

Основи екологічної токсикології. Навчальний посібник для студентів напрямів підготовки 6.040106 «Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування» 161 с.

**Укладачі:**

**Грицик О.Б.** к.вет.н., доцент кафедри екології, географії та туризму Рівненського державного гуманітарного університету

**Сачук Р.М.** к.вет.н., директор Дослідної станції епізоотології Інституту ветеринарної медицини Української академії аграрних наук

**Грицик Ю.О.** судовий експерт Рівненського науково-дослідного експертно-криміналістичного центру МВС України

**Рецензенти:**

**Клименко М.О.** доктор сільськогосподарських наук, професор, директор навчально-наукового інституту агроєкології та землекористування Національного університету водного господарства та природокористування

**Лисиця А.В.** доктор біологічних наук, доцент, завідувач лабораторії диференційної діагностики Дослідної станції епізоотології Інституту ветеринарної медицини Національної академії аграрних наук,

Затверджено на засіданні кафедри екології, протокол № 3 від „ 09 ” березня 2016 р.

Розглянуто і рекомендовано до друку на засіданні вченої ради РДГУ протокол № 3 від „ 31 ” березня 2016 р.

УДК 502/504  
Т763

*Рекомендовано Вченою радою до друку навчальний посібник «Біотехнологія з основами екології» для студентів вищих навчальних закладів, спеціальності 101-«Екологія» і 104-«Біологія» (протокол № 6, від 27 червня 2018 р.)*

**Рецензенти:**

**Лисеня А.В.** — доктор біологічних наук, професор кафедри екології, географії та туризму Рівненського державного гуманітарного університету

**Катюха С.М.** — кандидат ветеринарних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії паразитології Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН України

**Т763 Трохимчук І.М., Плюта Н.В., Логвиненко І.П., Сачук Р.М.**  
**Біотехнологія з основами екології: навчальний посібник / І.М. Трохимчук, Н.В.Плюта, І.П. Логвиненко, Р.М. Сачук. — К.: Видавничий дім «Кондор», 2019. — 304 с.**  
**ISBN 978-617-7729-44-9**

У навчальному посібнику «Біотехнологія з основами екології» розглянуто найновіші досягнення генетичної науки, біотехнології та екології, стрімкий розвиток знань в області молекулярної генетики, мікробіології та екології, а також властивості, структуру, взаємозв'язки складних природних та антропогенно-змішаних систем, реальні екологічні ситуації і проблеми, які виникають у довідці вивадилок антропогенної діяльності. Описано методи та інструменти вивчення складних екологічних проблем та охарактеризовано шляхи методів захисту довкілля. Проаналізовано особливості екологізації антропогенної діяльності та впровадження елементів «близької чистоти виробництва» в Україні для забезпечення якісного екологічно безпечного навколишнього середовища в умовах сталого розвитку.

Навчальний посібник розроблено для студентів вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації на здобуття ступеня бакалавра — галузі знань: 10 «Природничі науки», спеціальності 101 «Екологія» і 104 «Біологія» і розрахований на вивчення дисциплін, яка є складовою фундаментальної підготовки.

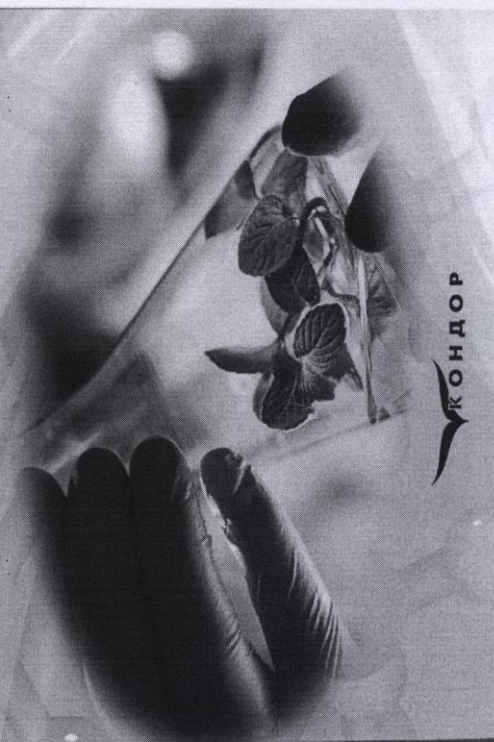
ISBN 978-617-7729-44-9

УДК 502/504

© Колектив авторів, 2019  
© Видавничий дім «Кондор», 2019

І.М. Трохимчук  
Н.В. Плюта  
І.П. Логвиненко  
Р.М. Сачук

# БІОТЕХНОЛОГІЯ З ОСНОВАМИ ЕКОЛОГІЇ



**КОНДОР**

## Додаток Д

Методичні рекомендації:

1. Рекомендації щодо застосування фітопрепарату «Мазь для ран» у ветеринарній дерматології
2. Рекомендації щодо застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» у ветеринарній медицині: методичні рекомендації
3. Методичні рекомендації щодо отримання якісного молока та профілактики маститів великої рогатої худоби
4. Рекомендації щодо застосування йодовмісного внутрішньоматкового розчину у ветеринарному акушерстві

УДК 619:615.26  
Р 36

Затверджено та рекомендовано до друку  
вченою радою Інституту ветеринарної медицини НААН  
23 жовтня 2017 р. (протокол № 10)

**Рецензенти:**

**А.В. Лисица** – доктор біологічних наук, доцент, старший науковий співробітник лабораторії хвороб хутрових, м'ясобитних і мисливських тварин Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН;  
**Є.С. Костинина** – кандидат ветеринарних наук, доцент, доцент кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин ім. Г.В. Зверьової Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґижцького

**Розробники:**

**Р.М. Сачук** – кандидат ветеринарних наук;  
**С.В. Жигалок** – науковий співробітник;  
**Я.С. Стравський** – доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник;  
**М.С. Мандиґра** – доктор ветеринарних наук, професор, член-кореспондент НААН;  
**С.М. Катюха** – кандидат ветеринарних наук, старший науковий співробітник;  
**О.А. Качараба** – кандидат ветеринарних наук

**Рекомендації щодо застосування фітопрепарату «Мазь для ран» у  
Р 36 ветеринарній дерматології / Р.М. Сачук, С.В. Жигалок, Я.С. Стравський, М.С. Мандиґра, С.М. Катюха, О.А. Качараба. – К.: Аграр. наука, 2019. – 32 с.**

ISBN 978-966-540-549-8

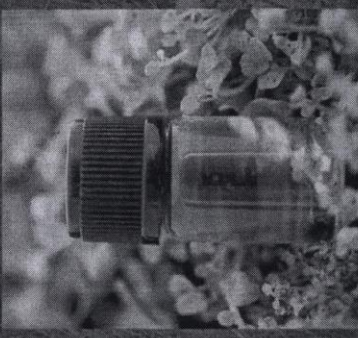
У рекомендаціях подано інформацію про доклінічні та клінічні випробування препарату для зовнішнього використання «Мазь для ран», створеного на основі ефірних олій сосни сібирської, саваліпта, чайного дерева, кедр, гвоздики та масляного розчину хлорофіліту. Виповнено до СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТУ 12.1.007-76 мазь належить до IV класу малотоксичних речовин (ЛД<sub>50</sub> > 25000 мг/кг). Встановлено 100%-ву лікувальну ефективність даного препарату при гіперергозії дрібок молочної залози у корів, а середній термін загосна тріщини соснів 7,2 дб. Препарат «Мазь для ран» у комплексній терапії з вестеродним препаратом «Целексів» показав високу лікувальну ефективність при рваних ранах. Після проведених досліджень препарат «Мазь для ран» рекомендовано як ефективний і безпечний засіб для зовнішньої терапії дерматопатій різної етіології, зокрема дерматитів тварин бактеріального походження. Рекомендовано для спеціалістів АПК, викладачів, аспірантів і студентів аграрних вузів.

УДК 619:615.26

© Р.М. Сачук, С.В. Жигалок, Я.С. Стравський,  
М.С. Мандиґра, С.М. Катюха, О.А. Качараба, 2019  
© Державне видавництво «Аграрна наука» НААН, 2019

ISBN 978-966-540-549-8

**РЕКОМЕНДАЦІЇ  
ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ  
ФІТОПРЕПАРАТУ  
«МАЗЬ ДЛЯ РАН»  
У  
ВЕТЕРИНАРНІЙ  
ДЕРМАТОЛОГІЇ**



УДК 619.619.615.1:371.214.114  
Р 36

*Затверджено та рекомендовано до друку  
вченою радою Інституту ветеринарної медицини НААН  
19 жовтня 2018 р. (протокол № 10/1)*

**Рецензенти:**

**А.В. Лисича** – доктор біологічних наук, доцент, старший науковий співробітник лабораторії хвороб тваринах, м'ясобійних і м'ясних тварин Дослідної станції епізоофітотії ІВМ НААН,  
**Є.Є. Костинин** – кандидат ветеринарних наук, доцент, доцент кафедри акушерства, гінекології та біотехнологій відтворення тварин ім. Г.В. Зверьової Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького

**Рекомендації щодо застосування вітамінно-мінеральне препарату «Енерголіт» у ветеринарній медицині / Р.М. Сяч, С.В. Жигалюк, Я.С. Стравський, М.С. Мандиш, Л.В. Калиновська, О.А. Капароба, Н.В. Маргелю, Г.В. Сус, Л.Є. Костинин. – К.: Агрнаука, 2019. – 48 с.**

ISBN 978-966-540-452-1

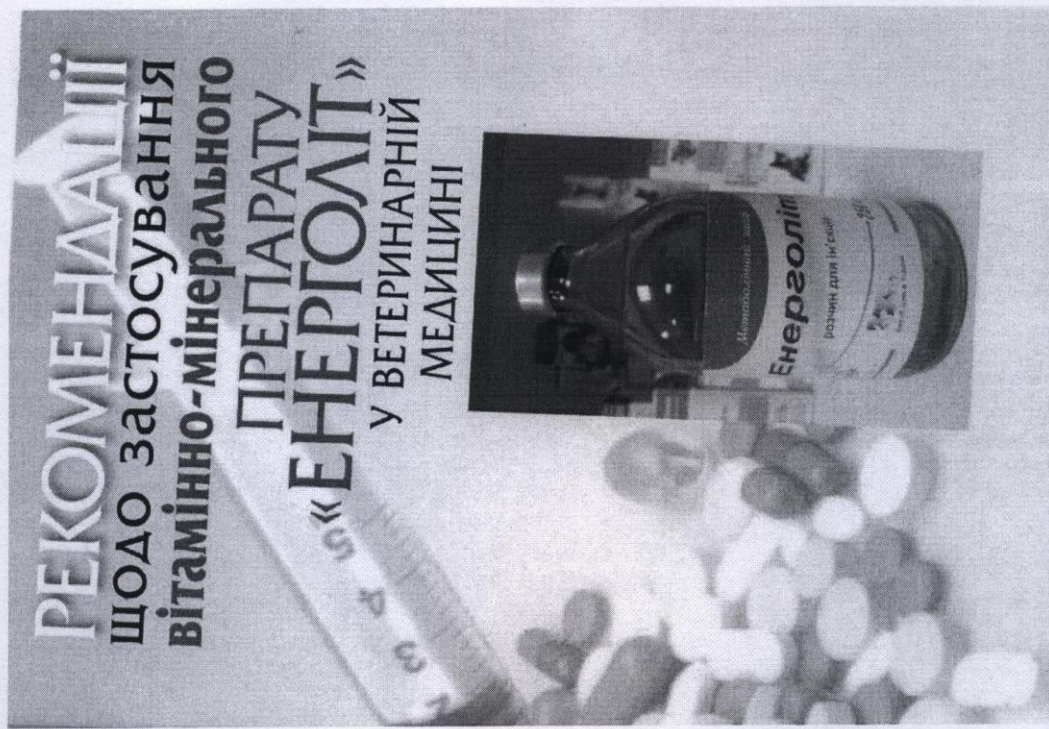
У рекомендаціях подано інформацію щодо доклінічних та клінічних випробувань вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт», створеного на основі вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, як допоміжних речовин висушеного монодрогат глюкози, сорбент ацетат натрію, хлорид натрію, хлорид калію, хлорид кальцію, хлорид магнію, аргі лауриловою кислотою, лізин і метонін. Відповідно до СОУ 83.2.37-736:2011 та ГО 12.1.007-76 препарат належить до IV класу малотоксичних речовин (ДТГ-25000 мг). Рекомендовано препарат при метаболічних зрушеннях (зміщення вмісту загальної протеїни, глюкози, глюкози, активності АЛАТ) в організмі сухостійних корів, підвищення відтворювальної здатності кролівчаток, відстаючим у рості тваринам і допоміжної терапії при лікуванні герпесвірусної інфекції у коня. Встановлено 100 дозу лікувальну ефективність лічного препарату при легкій хворі. Після проведення сильнішого препарату «Енерголіт» рекомендовано для профілактики і лікування тварин за нестачі вітамінів, метаболічних порушень, як засіб ретирації, антигенет та а болісний засіб, для нормалізації і стимуляції обмінних процесів при токсикозах, п фізичних навантажень та шкідливих станів.

Розроблено на спеціальності АПК, вишлявця, аспірантів і студентів аграрних вуз.

УДК 619.619.615.1:371.214.

© Р.М. Сяч, С.В. Жигалюк, Я.С. Стравський,  
М.С. Мандиш, Л.В. Калиновська, О.А. Капароба,  
Н.В. Маргелю, Г.В. Сус, Л.Є. Костинин, 2019  
© Державне видавництво «Аграрна наука» НААН, Ж

ISBN 978-966-540-452-1





# МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ щодо отримання

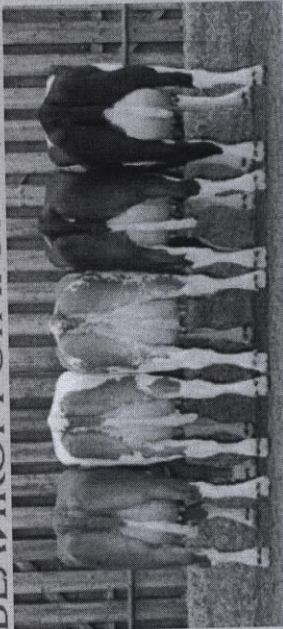


## ЯКІСНОГО МОЛОКА

та

## профілактики МАСТИТІВ

## ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ



УДК 619:614.591.469:616-084:618.19-002:636.2 (371.214.114)  
М 54

Затверджено і прийнято до впровадження в практику ветеринарної медицини Научно-методичною радою Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів від 7 лютого 2019 р. (протокол № 1)

Затверджено та рекомендовано до друку Засіданнями зборгані Відділення ветеринарної медицини НААН 8 серпня 2019 р. (протокол № 3)

### Розробники:

**А. М. Шевченко** – кандидат ветеринарних наук, директор ПП «Горес-Нь»,  
**Я. С. Стравський** – доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник,  
доцент Тернопільського національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського.

**Р. М. Сечук** – кандидат ветеринарних наук,  
директор Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН

### Рецензенти:

**А. В. Абрамов** – кандидат ветеринарних наук, заступник директора  
(Державний науково-дослідний контрольний інститут  
біотехнології шквалів мікроорганізмів);

**В. Л. Коваленко** – доктор ветеринарних наук, професор, заступник сектору  
(Державний науково-дослідний контрольний інститут  
біотехнології шквалів мікроорганізмів)

**А. М. Шевченко, Я. С. Стравський, Р. М. Сечук.**  
**М 54** **Методичні рекомендації щодо отримання якісного молока та профілактики маститів великої рогатої худоби.** Київ: Аграрна наука, 2019. 76 с.

ISBN 978-966-540-472-9

У рекомендаціях подано інформацію про профілактику маститів у господарствах великої твару. Практично доведено, що засобом для гігієни вимени корів Fortiseri Udder Wash та Fortiseri Udder Forte за комплексного застосування упродовж 30-ти днів у 96% випадків запобігають розвитку субклінічного маститу та в 50 % зумовлюють одужання хворих тварин. Комплекс засобів Fortiseri® Udder Care сприяє повній регенерації шкіри ліжок з оскільки неускладненого гіперкератозу. Молоко від корів, оброблених засобами Fortiseri Udder Wash та Fortiseri Udder Forte, містить менше бактеріальних показників випомілає вторичного загону (за ДСТУ 3662-97), збільшує кількість соматичних клітин становить 200 тис./см<sup>3</sup>, загальне бактеріальне обсягання – 300 тис./см<sup>3</sup>. Дієбучі речовини у пробіях молока не виявлено. Рекомендовано для спеціалістів АПК, викладачів, аспірантів і студентів вишівних закладів аграрного профілю.

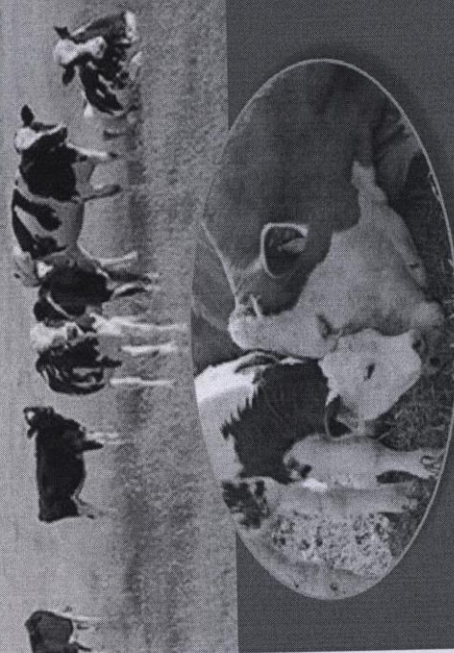
УДК 619:614.591.469:616-084:618.19-002:636.2 (371.214.114)

© А. М. Шевченко, Я. С. Стравський,  
Р. М. Сечук, 2019  
© Державне видавництво  
«Аграрна наука» НААН, 2019

ISBN 978-966-540-472-9

# РЕКОМЕНДАЦІЇ ШОДО ЗАСТОСУВАННЯ ЙОДОВМІСНОГО ВНУТРІШНЬО- МАТКОВОГО РОЗЧИНУ

У  
ВЕТЕРИНАРНОМУ  
АКУШЕРСТВІ



УДК 619:618:619:615(371.214.114)

Р 36

*Затверджено та рекомендовано до друку  
вченою радою Інституту ветеринарної медицини НААН  
17 травня 2019 р. (протокол № 5)*

#### Рецензенти:

**Б.В. Хлоєвський** – доктор ветеринарних наук, професор,  
завідувач лабораторії леготспрозу з м'язами мікроорганізмів  
(Інститут ветеринарної медицини НААН);

**Р.О. Васів** – кандидат ветеринарних наук, доцент, доцент кафедри  
фармакології та токсикології  
(Дніпровський національний університет ветеринарної медицини  
та біотехнологій імені С.З. Гіжцького)

**Рекомендації щодо застосування йодовмісного внутрішньоматково-розчину у ветеринарному акушерстві / Р.М. Свєтук, С.В. Жигалок, Я.С. Стравський, С.А. Ніччак, О.А. Кашараба, Г.В. Сус, С.А. Пономарьова, П.А. Нікітінський. Київ: Аграрна наука, 2019. 52 с.**

ISBN 978-966-540-470-5

У рекомендаціях подано інформацію про доклінічні та клінічні випробування розчину для внутрішньоматкового застосування аерозолу «Йодосоль», створеного на основі йоду та малю йодиду. Відповідно до СОУ 83.2.37:76:2011 НГОСТУ 12.1.007:76 препарат належить до IV класу малотоксичних речовин. Лікарський засіб рекомендовано для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у тварин. Установлено, що препарат не впливає на тривалість вагітності, не викликає метаболічного застосування везикулярних речовин, що перешкоджають у 10 разів рекомендованому терміну вагітності, не впливає на морфологію ембріонального стану й організму немлявки. Крім того, рекомендовано застосування аерозолу для внутрішньоматкового застосування препаратів «Діфетізол» та препаратів «Фітострой», «Брострой», «Угеролен», «Бенексан», «Кальфолон» і «Девініт» комплексно з високою термінологією ефективності при профілактиці післяродової патології корів. Комплексна терапія із застосуванням препаратів «Йодосоль», «Девініт» і «Декстролон 20» забезпечує інтенсивність спільного післяродового зумовлену в овець, швидко вирішує клінічні, гематологічні показники.

Рекомендовано для спеціалістів АПК, викладачів, аспірантів і студентів навчальних закладів аграрного профілю.

УДК 619:618:619:615(371.214.114)

© Р.М. Свєтук, С.В. Жигалок, Я.С. Стравський,  
С.А. Ніччак, О.А. Кашараба, Г.В. Сус,  
С.А. Пономарьова, П.А. Нікітінський, 2019  
© Державне видавництво  
«Аграрна наука» НААН, 2019

ISBN 978-966-540-470-5

## Додаток Е

Акти випробувань, картки зворотнього зв'язку:

“Затверджено”

Директор Дослідної станції  
епізоотології ІВМ НААН,  
к.вет.н.

  
Р.М. Сачук

“24” 01 2017 р.



“Погоджено”

Директор ПП “Біофарм”



  
В.М. Твердий

2017 р.

### ЗАКЛЮЧНИЙ ЗВІТ

про проведення клінічного випробування вітамінно-мінерального препарату  
«Енерголіт» - розчин для ін'єкцій, виготовленого ТОВ «ДЕВІЕ»

Рівне – 2017

## СПИСОК АВТОРІВ

Директор ДС епізоотології ІВМ НААН, кандидат ветеринарних наук		Р.М. Сачук
Заступник директора ДС епізоотології ІВМ НААН, науковий співробітник		С.В. Жигалюк
Старший викладач ЛНУВМ та БТ		О.А. Кацараба
Аспірант ЛНУВМ та БТ		Л.Є. Костишин
Директор ПП «Біофарм»		В.М. Твердий
Директор ТОВ «ДЕВІЕ»		Ю.М. Твердий

Продовження дод. Е

“Затверджено”

Директор Дослідної станції  
епізоотології ІВМ НААН,

к.вет.н.

  
Р.М. Сачук

2018 р.



“Погоджено”

Директор ПП “Біофарм”

  
В.М. Твердий






2018 р.

**ЗАКЛЮЧНИЙ ЗВІТ**

про проведення клінічного випробування препарату «Йодозол» - розчин для внутрішньоматкового застосування, аерозоль, виготовленого ТОВ «ДЕВІЕ»

Рівне – 2018

## СПИСОК АВТОРІВ

Директор ДС епізоотології ІВМ НААН, кандидат ветеринарних наук		Р.М. Сачук
Заступник директора ДС епізоотології ІВМ НААН, науковий співробітник		С.В. Жигалюк
Аспірант ІВМ НААН		О.В. Кулініч
Директор ПП «Біофарм»		В.М. Твердий
Директор ТОВ «ДЕВІЕ»		Ю.М. Твердий

Продовження дод. Е

“Затверджую”  
 Директор ДП ДГ “Тучинське”  
 Науково-виробничого центру “Соля”  
 І.М. Зарудняк  
 \_\_\_\_\_ 2016 р.



АКТ  
 проведення виробничих випробувань експериментальної партії  
 препарату «Йодозол»  
 від “11” березня 2016 р.

Ми, що нижче підписалися: Сачук Р.М., Дмитрієв І.М., Твердий Ю.М., Жигалюк С.В., склали акт про те, що в лютому-березні 2016 р. на базі ДП ДГ “Тучинське” с. Тучин Гощанського району Рівненської проведено вивчення толерантності йодовмісного препарату «Йодозол» за умов внутрішньоматкового введення великій рогатій худобі підвищених доз його компонентів.

Дослідження проведено на п'ятнадцяти клінічно здорових телицях абердин-ангуської породи віком від 9 до 11 місяців живою вагою від 230 до 360 кг. Тварин за принципом аналогів було розділено на 5 груп по 3 тварини в кожній. Тваринам першої (контрольної) групи препарат не вводили. Тваринам II, III, IV і V груп був введений внутрішньоматково препарат «Йодозол» з розрахунку 50, 100, 250 і 500 мг йоду на 1 кг маси тіла на добу, відповідно. Для розкриття шийки матки телицям вводили 1 мл препарату «Броестрофан». У зв'язку з негативним впливом великої кількості пропеленту на стан матки, у експерименті використано препарат без газоподібних речовин. Вміст препарату «Йодозол» вводили за допомогою шприца Жане, який з'єднаний з катетером гумовою трубкою. Проведене трикратне задавання препарату з інтервалом 48 годин, за схемою: другій групі вводили 45 мл препарату в матку; третій – 90 мл, четвертій – 135 мл; п'ятій – 180 мл. Кров від тварин відбирали на 1-у, 3-ю та 7-у добу експерименту.

Встановлено, що новий розчин для внутрішньоматкового застосування «Йодозол», при трикратному внутрішньоматковому застосуванні великій рогатій худобі із інтервалом 48 годин у дозах, що перевищують у 2-10 разів рекомендовану терапевтичну, проявляє себе толерантно. Надлишкова кількість діючих речовин не викликає суттєвих побічних ефектів при введенні в матку. Негативного впливу на загальний клінічний стан корів і змін морфо-функціонального стану їх організму не виявлено.

Детальніші результати досліджень представлені у звіті клінічного дослідження.

Підписи виконавців:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Дмитрієв І.М.  
 Твердий Ю.М.  
 Сачук Р.М.  
 Жигалюк С.В.

“Затверджую”  
 Директор ДП ДГ “Тучинське”  
 Науково-виробничого центру “Соля”  
 Е.М. Зарудняк  
 2016 р.



#### АКТ

проведення виробничих випробувань експериментальної партії  
 препарату «Цефтіозол»  
 від “01” червня 2016 р.

Ми, що нижче підписалися: Сачук Р.М., Дмитрієв І.М., Твердий Ю.М., Жигалюк С.В., склали акт про те, що в травні 2016 р. на базі ДП ДГ “Тучинське” с. Тучин Гощанського району Рівненської проведено вивчення толерантності аерозолу «Цефтіозол», внутрішньоматкового препарату з наступним складом: діючі речовини – цефтіофуру гідрохлорид; ексципієнти: молочна кислота, диметилсульфоксид і діамантовий зелений, за умов введення його підвищених доз великій рогатій худобі.

Дослідження було проведено на двадцяти клінічно здорових телицях абердин-ангуської породи віком від 9 до 11 місяців живою вагою від 230 до 360 кг. Тварин за принципом аналогів було розділено на 5 груп по 4 тварини в кожній. Тваринам першої (контрольної) групи препарат не вводили. Тваринам II, III, IV і V груп був введений внутрішньоматково препарат «Цефтіозол» з розрахунку 50, 100, 250 і 500 мг цефтіофуру гідрохлорид на 1 кг маси тіла на добу, відповідно. Для розкриття шийки матки телицям вводили 1 мл препарату «Броестрофан». У зв'язку з негативним впливом великої кількості пропеленту на стан матки, у експерименті використано препарат без газоподібних речовин. Вміст препарату «Цефтіозол» вводили за допомогою шприца Жане, який з'єднаний з катетером гумовою трубкою. Проведене трикратне задавання препарату з інтервалом 48 годин. Другій групі вводили 45 мл препарату в матку; третій – 90 мл, четвертій – 135 мл; п'ятій – 180 мл. Кров від тварин брали на 1-у, 3-ю та 7-у добу експерименту.

Встановлено, що новий аерозольний препарат «Цефтіозол» при трикратному внутрішньоматковому застосуванні великій рогатій худобі із інтервалом 48 годин у дозах, що перевищують у 2-10 разів рекомендовану терапевтичну, проявляє себе толерантно. Надлишкова кількість препарату не викликає суттєвих побічних ефектів при введенні в матку. Негативного впливу на загальний клінічний стан корів і змін морфо-функціонального стану їх організму не виявлено.

Детальніші результати досліджень представлені у звіті клінічного дослідження.

Підписи виконавців:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Дмитрієв І.М.  
 Твердий Ю.М.  
 Сачук Р.М.  
 Жигалюк С.В.



“Затверджую”  
 Керівник Фермерського господарства  
 “Мрія” с. Велика Омеляна  
 Рівненський район  
 Л.М. Цогін  
 “ ” 2017 р.

“Затверджую”  
 Директор ТОВ “ДЕВІЕ”  
 Ю.М. Твердий  
 “ ” 2017 р.

## АКТ

виробничих випробувань експериментальної партії препарату «Кальфомін»  
 від “19” березня 2017 р.

Ми, що нижче підписалися: Сачук Р.М., Жигалюк С.В., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Твердий Ю.М., склали акт про те, що в березні 2017 р. на базі Фермерського господарства “Мрія” с. Велика Омеляна Рівненського району Рівненської області проведено терапевтичні заходи щодо профілактики післяродового парезу в корів після отелення. Для попередження розвитку післяродового парезу в корів використано експериментальну партію препарату «Кальфомін».

Схема випробувань:

1. Попереднє обстеження (*необхідне підкреслити*)

- млявість (так/ні);
- втрата апетиту (так/ні);
- температура тіла 37,0 С° (так/ні);
- вміст загального кальцію у сироватці крові занижений (так/ні);
- вміст неорганічного фосфору у сироватці крові занижений (так/ні);
- вміст Цинку у сироватці крові занижений (так/ні);
- вміст Купруму у сироватці крові занижений (так/ні).

2. Облік результатів попереднього обстеження.

Висновок: Для профілактики післяродового парезу в корів після отелення рекомендовано використання препарату “Кальфомін” орально, в дозі 30 мл на 100 кг маси тіла, протягом 10 діб.

Проведення терапевтичних заходів.

3. Облік результатів, підсумкове обстеження тварин (*необхідне підкреслити*)

- млявість (так/ні);
- втрата апетиту (так/ні);
- температура тіла 37,5 С° (так/ні);
- вміст загального кальцію у сироватці крові в межах норми (так/ні);
- вміст неорганічного фосфору у сироватці крові в межах норми (так/ні);
- вміст Цинку у сироватці крові в межах норми (так/ні);
- вміст Купруму у сироватці крові в межах норми (так/ні);
- місцева та загальна побічна дія препарату (виявлено/не виявлено).

В результаті досліджень підтверджено/не підтверджено стимулюючу та загальнозміцнюючу ефективність препарату «Кальфомін» з терапевтичною

ефективністю 95,5% і рекомендовано для подальшого лікувального застосування під наглядом спеціалістів.

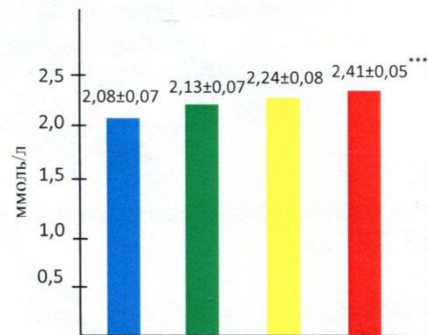


Рис. 1. Вміст кальцію в сироватці крові корів (M±m; n=8)

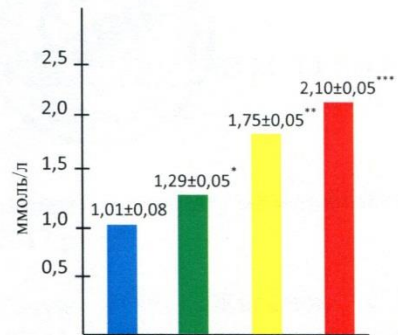


Рис. 2. Вміст фосфору в сироватці крові корів (M±m; n=8)

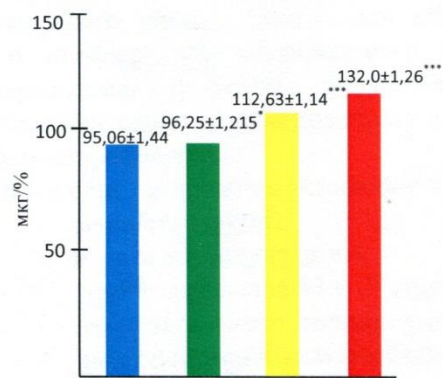


Рис. 3. Вміст цинку в сироватці крові корів (M±m; n=8)

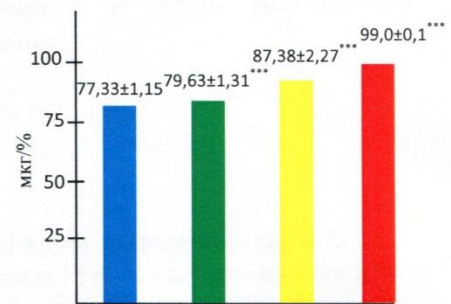


Рис. 4. Вміст купруму в сироватці крові корів (M±m; n=8)

до застосування препарату;

3-тя доба після застосування препарату;

6-та доба після застосування препарату;

14-та доба після застосування препарату.

Примітка: на рисунках позначено вірогідні різниці: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  між показниками до застосування препарату.

Підписи виконавців:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Р.М. Сачук

С.В. Жигалюк

Я.С. Стравський

О.А. Кацараба

Ю.М. Твердий

“Затверджую”  
 Керівник Фермерського господарства  
 “Мрія” с. Велика Омеляна  
 Рівненський район  
 Л.М. Логін  
 “ ” 2018 р.



“Затверджую”  
 Директор ТОВ “ДЕБІЕ”  
 Ю.М. Твердий  
 2018 р.

### АКТ

виробничих випробувань експериментальної партії препарату для  
 зовнішнього застосування «Мазь для ран»  
 від “09” серпня 2018 р.

Ми, що нижче підписалися: Сачук Р.М., Жигалюк С.В.,  
 Стравський Я.С., Нікітінський П.А., Твердий Ю.М., склали даний акт про те,  
 що в січні 2018 р. на базі Фермерського господарства “Мрія” с. Велика  
 Омеляна Рівненського району Рівненської області проведено терапевтичні  
 заходи щодо лікування гіперкератозу сосків вимені з використанням  
 експериментальної партії препарату «Мазь для ран».

Схема випробувань:

1. Попереднє обстеження *(необхідне підкреслити)*
  - зміна конфігурації в області соска вимені (так/ні);
  - шорохуватість соска вимені (так/ні);
  - потовщення епідермісу соска вимені (так/ні);
  - рельєфна кругова мозоль соска вимені (так/ні);
  - радіальні тріщини соска вимені (так/ні).

2. Облік результатів попереднього обстеження.

Висновок: Для лікування гіперкератозу сосків вимені в корів після  
 доїння рекомендовано використання препарату «Мазь для ран» зовнішньо по  
 0,5 г препарату на сосок безпосередньо після доїння двічі на добу протягом  
 12 діб.

Проведення терапевтичних заходів.

3. Облік результатів, підсумкове обстеження тварин *(необхідне підкреслити)*
  - зміна конфігурації в області соска вимені (так/ні);
  - шорохуватість сосків вимені (так/ні);
  - потовщення епідермісу соска вимені (так/ні);
  - рельєфна кругова мозоль соска вимені (так/ні);
  - - радіальні тріщини соска вимені (так/ні);
  - місцева та загальна побічна дія препарату (виявлено/не виявлено).

В результаті досліджень підтверджено/не підтверджено  
 загальнозміцнюючу, антимікробну, протизапальну, болезаспокійливу,  
 ранозагоювальну, кровоспинну, імуномодулюючу, антиоксидантну  
 ефективність препарату «Мазь для ран» з терапевтичною ефективністю  
 95,5% і рекомендовано для подальшого лікувального застосування під  
 наглядом спеціалістів.

Таблиця

Показники біологічної безпеки молока,  $M \pm m$ ,  $n=8$ 

Група тварин	Добовий надій, кг	Кількість СК, тис/мл		КМАФАнМ <sup>1</sup> , КОЕ/мл		Наявність інгібіторів	
		вихідні дані	на 12-ту добу	вихідні дані	на 12-ту добу	вихідні дані	на 12-ту добу
Дослідна	22,3±0,49*	275,1±2,97*	170,8±3,99***	2,3±0,18 · 10 <sup>5</sup>	2,1±0,13 · 10 <sup>5</sup>	відс.	відс.
Контрольна	20,8±0,35	287,3±1,82	306,5±3,64	2,5±0,2 · 10 <sup>5</sup>	2,3±0,18 · 10 <sup>5</sup>	відс.	відс.

Примітка. \* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  у порівнянні до контролю.

Підписи виконавців:

  
  
 Я. Стравський  
  


Р.М. Сачук

С.В. Жигалюк

Я.С. Стравський

П.А. Нікітінський

Ю.М. Твердий

Продовження дод. Е

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



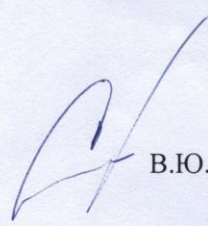
Ректор Львівського національного  
університету ветеринарної медицини та  
біотехнологій імені С.З. Гжицького,  
д.вет.н., проф.  
В.В. Стибель  
2019 р.

## КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

1. Викладені в методичних розробках «Рекомендації щодо застосування фітопрепарату «Мазь для ран» у ветеринарній дерматології», «Рекомендації щодо застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» у ветеринарній медицині», «Методичні рекомендації щодо отримання якісного молока та профілактики маститів великої рогатої худоби» та «Рекомендації щодо застосування йодовмісного розчину для внутрішньоматкового застосування у ветеринарному акушерстві» дані директора Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН – Сачука Романа Миколайовича, кандидата ветеринарних наук за темою дисертаційної роботи: **“Експериментально-теоретичне обґрунтування розробки препаратів для профілактики акушерської патології і субклінічного маститу корів та їх фармако-токсикологічна характеристика”** використовуються у навчальному процесі співробітниками кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г.В. Звереві Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького для підготовки магістрів, аспірантів та докторантів.

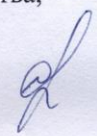
2. Розглянуто та схвалено на засіданні кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г.В. Звереві Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького (протокол № 4 від 8 листопада 2019 р.).

Завідувач кафедри акушерства,  
гінекології та біотехнології  
відтворення тварин імені  
Г.В. Звереві, д.вет.н., професор



В.Ю. Стефанік

Секретар, доцент кафедри акушерства,  
гінекології та біотехнології  
відтворення тварин імені  
Г.В. Звереві



С.Й. Кава

Продовження дод. Е

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор Харківської державної  
зооветеринарної академії,Д.І. Барановський  
2019 р.

## КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

1. Викладені в методичних розробках «Рекомендації щодо застосування фітопрепарату «Мазь для ран» у ветеринарній дерматології», «Рекомендації щодо застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» у ветеринарній медицині», «Методичні рекомендації щодо отримання якісного молока та профілактики маститів великої рогатої худоби» та «Рекомендації щодо застосування йодовмісного розчину для внутрішньоматкового застосування у ветеринарному акушерстві» дані директора Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН – Сачука Романа Миколайовича, кандидата ветеринарних наук за темою дисертаційної роботи: **“Експериментально-теоретичне обґрунтування розробки препаратів для профілактики акушерської патології і субклінічного маститу корів та їх фармако-токсикологічна характеристика”** використовуються у навчальному процесі співробітниками кафедри ветеринарної репродуктології Харківської державної зооветеринарної академії для підготовки магістрів, аспірантів та докторантів.

2. Розглянуто та схвалено на засіданні кафедри ветеринарної репродуктології Харківської державної зооветеринарної академії (протокол № 4 від 13 листопада 2019 р.).

Завідувач кафедри ветеринарної  
репродуктології Харківської державної  
зооветеринарної академії, к.вет.н., доктор  
філософії

С.Я. Федоренко