

На правах рукописи

ЛЯШЕНКО

НАДЕЖДА ЮРЬЕВНА

**ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ЭНДОМЕТРИТА У ПЕРВОТЕЛОК, В КОНТЕКСТЕ
ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ**

06.02.06 – Ветеринарное акушерство
и биотехника репродукции животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Саратов 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова».

Научный руководитель – Авдеенко Владимир Семенович
доктор ветеринарных наук, профессор
Официальные оппоненты: Батраков Алексей Яковлевич
доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургская государственная академия
ветеринарной медицины», профессор кафедры
акушерства и оперативной хирургии
Юсупов Самат Равхатович
кандидат ветеринарных наук, доцент ФГБОУ ВО
«Казанская государственная академия
ветеринарной медицины им Н.Э. Баумана»,
заведующий кафедры акушерства и патологии
мелких животных имени А.П. Студенцова

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии-МВА им К.И. Скрябина», г. Москва, РФ.

Защита состоится в « » часов «__» _____ 2018 г. на заседании диссертационного совета Д 220.061.01 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» по адресу: 410005, г. Саратов, ул. Соколовая, 335, зал заседаний диссертационных советов.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ и на сайте sgau.ru

Отзывы направлять ученому секретарю диссертационного совета по адресу: 410012, г. Саратов, Театральная площадь, 1. E-mail: vetdust@mail.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

А.В. Егунова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Актуальность исследований. Основными причинами, снижающими показатели воспроизводства маточного стада, являются болезни половых органов крупного рогатого скота, вызывающие симптоматическое бесплодие. На сегодняшний день это одна из актуальных проблем молочного скотоводства России (Гавриш В.Г. и др., 1999; Жижгалиев Р.Н., 2013; Войтенко Л.Г. и др., 2011). Эндометриты до настоящего времени, по мнению Конопельцева И.Г., 2004 не имеют однозначного определения. В зарубежных классификациях как отмечает Е.П. Агринская, 2013, эндометриты, как правило, не выделены в качестве самостоятельного заболевания, а обозначаются как метриты.

В современной репродуктологии важным моментом, разрушающим стереотипность представлений о хроническом эндометрите, как исключительно ветеринарной гинекологической проблеме, является высокая выбраковка из основного молочного стада животных имеющих 2, 3 и менее лактации, что экономически ставит молочную отрасль в финансовый тупик и позволяет считать причиной неэффективного производства молока и молочных продуктов, именно хроническое воспаление матки. Отсутствие единой концепции патогенеза хронического эндометрита, раскрывающего механизм формирования патологических процессов в эндометрии, особенно у первотелок, не учитывает особенности структуры и функции слизистой матки, что препятствует обоснованию терапии продуктивных животных.

В настоящее время необходима разработка и внедрение инновационных ветеринарных технологий в диагностике и лечении заболеваний матки у первотелок, что является важным вектором решения проблемы сохранения репродуктивного потенциала продуктивных животных, особенно первотелок.

Степень разработанности темы. Хронический эндометрит является результатом репродуктивных потерь в молочном стаде, поэтому остается актуальной проблемой, в связи с тем, что максимальная частота его приходится на первотелок, т.е. на продуктивных животных в возрастном интервале наиболее важном в реализации молочной продуктивности и репродуктивной функции. По данным приведенных С.В. Николаевым, 2017 в структуре симптоматического бесплодия у первотелок, одно из первых мест занимает хронический эндометрит, который наблюдается почти у половины первотелок. По данным И.А. Головань, 2016, в Ростовской области у животных разных пород отечественной и зарубежной селекции частота морфологически верифицированного, бессимптомно протекающего воспалительного процесса в эндометрии, с симптоматическим бесплодием составляет 29,7 - 44,8 % и не зависит от особенностей клинического течения воспалительного процесса в половых органах. В современных условиях как считают некоторые исследователи А.Г. Нежданов, В.В. Филин, 2016 и В.С.Авдеенко, Н.В. Родин, 2015, не маловажную роль в развитии воспалительных заболеваний половых органов, и, как следствие, хронического эндометрита, играет урогенитальная инфекция. R.G. Roussev, 1995 и другие исследователи отмечают, что скрытая длительно протекающая персистенция условно-патогенной микрофлоры и микроскопических грибов в слизистой оболочке матки приводит к изменениям в структуре ткани матки, препятствуя имплантации и плацентации, что вызывает нарушение пролиферации, приводящее к эмбриопатии. По данным И.С. Коба и Турченко А.Н., 2009 в половых органах культивируются - *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus*

dysgalactiae, *Staphylococcus aureus* и *Corynebacterium bovis*. Исследования Е.Н. Новиковой и др., 2012 показали, что при эндометритах наиболее распространенные микроорганизмы – это *Escherichia coli* и *Streptococcus uberis*. По данным С.Н. Ляшенко, 2010 большинство различных форм эндометрита, в 80,0 % случаев вызываются пятью видами бактерий (*Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli*). В последнее время, как отмечают С.В. Шабунин, А.Г. Нежданов, 2009 на аграрном рынке фармакологических средств, стали появляться лекарственные препараты на основе антибиотиков нового пятого поколения (цефалоспорины). В различных регионах Российской Федерации для лечения хронических эндометритов обычно используются препараты на основе антибиотиков пенициллинового и тетрациклинового рядов, эффективность которых, как показала ветеринарная практика, недостаточно высока, а во многих случаях сомнительна. При этом, когда применяются антибиотики пенициллинового и тетрациклинового рядов практическим ветеринарным специалистам не следует забывать об ограничении на использование молока, которое составляет 5 – 7 и более дней.

Современный уровень развития молочного скотоводства, его развитая логистика, требует разработки методов дифференциальной диагностики, обоснования диагноза и лечения первотелок, больных хроническим эндометритом, что позволит обеспечить повышение эффективности молочного скотоводства.

Цель и задачи исследований. Цель работы – выявление особенностей проявления симптоматического бесплодия, обоснование диагноза и терапии хронического эндометрита у первотелок, в контексте восстановления репродуктивного здоровья.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи:

- установление степени распространенности и структуры симптоматического бесплодия у первотелок, в основном продуктивном маточном стаде и выявление патогенетических особенностей хронического эндометрита при различных вариантах его формирования;
- усовершенствование методов диагностики хронического эндометрита, основанного на особенностях его проявления у первотелок с учетом данных эхографических, цитологических и гистологических изменений эндометрия при различных типах воспалительного процесса, путем создания единого алгоритма диагностических тестов;
- определение морфологических и биохимических параметров крови и состояния гормонального статуса организма первотелок, при хроническом эндометрите различного генеза;
- изучение видового состава микрофлоры содержимого матки у первотелок при хроническом эндометрите, разного типа воспалительной реакции;
- установление терапевтической и экономической эффективности применения антибактериальных препаратов при различных вариантах течения патологического процесса хронического эндометрита.

Объект исследований. Первотелки, бесплодие, хронический эндометрит.

Предмет исследования. Методы дифференциальной диагностики, обосновывающие диагноз, терапевтическая и экономическая эффективность антибактериальных препаратов при симптоматическом бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом.

Научная новизна. Впервые проведен сравнительный анализ

эхографического, цитологического и морфологического методов выявления хронического эндометрита различного типа воспалительной реакции у первотелок. Доказана высокая информативность цитометрии метроаспиратов для диагностики хронического эндометрита. Показана различная диагностическая ценность методов морфологического исследования (аспирационная биопсия). Доказано, что применение антибактериальных препаратов при хроническом эндометрите, клинически и терапевтически эффективно у 80,0 % первотелок, что сопровождается восстановлением метаболических нарушений межлужочного обмена веществ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан метод дифференциальной диагностики, обосновывающий диагноз хронического эндометрита различного генеза у первотелок. Показана диагностическая ценность применяемых тестов при хроническом эндометрите в алгоритме верификации диагноза - в частности, значимость неизолированной морфологической эндометриальной оценки в группах предполагаемого хронического эндометрита, а оптимизированного единого алгоритма. Выделены и определены в маточном содержимом бесплодных первотелок, *E. coli*, *Staph. aureus*, *C. albicans*, *P. mirabilis*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *K. cryocrescens*, *Candida*. У выделенных культур отмечены гемолитические свойства (43–54 %) и положительная реакция плазмокоагуляции (33–45 %), при этом на лабораторных животных они действовали летально в 13–24 % случаев. Клинически обоснован рациональный способ лечения антибактериальными препаратами при хроническом эндометрите, направленный на восстановление гомеостаза, нормализацию качества молока и защиту репродуктивного здоровья. Дана оценка терапевтической и экономической эффективности схем лечения хронического эндометрита у первотелок без ограничения срока реализации молока в ходе проводимого лечения.

Методология и методы исследования. Клинические исследования выполнены с использованием традиционных методов планирования опытов формированием по принципу аналогов подопытных и контрольных групп первотелок с симптоматическим бесплодием, обусловленным хроническим эндометритом. При исследовании крови (гематологический и биохимический анализ), содержимого матки (цитологическое, бактериологическое и микологическое исследование) использовали современное сертифицированное оборудование и расходные материалы. В ходе обработки клинических данных применяли метод математической статистики с использованием современных технических средств.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения, заключение и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы; при клинических, диагностических и экспериментальных исследованиях использовано сертифицированное современное оборудование. Достоверность полученных результатов подтверждена статистической обработкой данных.

Результаты диссертации одобрены, обсуждены и доложены на научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ, (Саратов, 2016), Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, доктора сельскохозяйственных наук, профессора В.М. Куликова, (Волгоград, 2015); Международной конференции «Современные проблемы и перспективы развития агропромышленного комплекса

России», (Саратов, 2017).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 работ, 4 из них опубликованы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Общий объем публикаций составляет 7,765 печ. л. 2,98 печ. л. принадлежат лично соискателю.

Объем и структура диссертации. Диссертационное исследование изложено на 160 страницах компьютерного текста; включает в себя введение, анализ литературы и обоснование выбранного направления исследований, результаты исследований, заключение, рекомендации производству, список литературы. Работа содержит 49 таблиц, 29 рисунков. Список литературы включает в себя 237 источников, в том числе 37 иностранных.

Положения, выносимые на защиту:

- метод диагностики хронического эндометрита, основанный на особенностях его проявления у первотелок с учетом данных эхографических, цитологических и гистологических изменений эндометрия при различных типах воспалительного процесса; создание единого алгоритма диагностических тестов;
- морфологические, биохимические параметры крови, физико-химические свойства, ветеринарно-санитарная оценка качества молока и видовой состав микрофлоры содержимого матки у первотелок при хроническом эндометрите, разного типа воспалительной реакции;
- клиническая, терапевтическая и экономическая эффективность применения антибактериальных препаратов и принцип лечения хронического эндометрита, дифференцированный выбор лечебных методов при отдельных патологических вариантах хронического эндометрита.

МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в 2013 - 2018 гг. на кафедре «Болезни животных и ВСЭ» факультета ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий ФГОБУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова». Исследования и производственные испытания антибактериальных препаратов проводились в АО учхоз «Муммовское» РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева Аткарского района, ЗАО Племзавод «Мелиоратор», АО Племзавод «Трудовое» Марковского района, К(Ф)Х Акимов Базарно-карабулакского района Саратовской области; СП Племзавод «Донское» Калачаевского района Волгоградской области. Оценка состояния воспроизводительной функции у первотелок черно-пестрой, голштинской, красно-степной и симентальской пород проводилась подробным анализом данных племенного учета и гинекологической диспансеризации.

Проведено 4120 биохимических и морфологических анализов крови у первотелок. Гематологические исследования выполнялись параллельно с другими видами специальных исследований, поэтому кровь для исследований брали из подхвостовой вены, используя систему для вакуумного забора крови в утренние часы перед кормлением или днем, спустя 2 часа после кормления.

Гематологический состав периферической крови исследовали с использованием гематологического анализатора Arcus фирмы Diatron (Австрия).

Биохимические показатели сыворотки крови оценивали с использованием биохимического анализатора Clima 15 фирмы RAL (Испания). В работе использовали следующие диагностические наборы и стандарты фирмы «Диакон»: АЛТ ФС «ДДС», АСТ ФС «ДДС», ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА ФС «ДДС», КРЕАТИНИН «ДДС», ОБЩИЙ БЕЛОК ФС «ДДС», АЛЬБУМИНЫ ФС «ДДС»,

ГЛЮКОЗА ФС «ДДС», МОЧЕВИНА ФС «ДДС», БИЛИРУБИН «ДДС», КАЛЬЦИЙ ОКФ ФС «ДДС», MAGNESIUM XL FS «DiaSys», адаптированные для биохимического анализатора.

Содержание гормонов в сыворотке крови □ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) и радиоиммунологическим методом, эстрадиола - ИФА-ЭСТР.б, прогестерона – ИФА-АФ-ПРОГ, тестостерона с помощью автоматического фотометра «Архитект-2000» производства США.

Бактерицидную активность сыворотки крови □ определяли по О.В. Смирновой (1966). Фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови □ определяли методом Бермана-Славской в модификации Олейниковой (Г.М.Фримель, 1987). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) □ оценивали по методике П.М.Барановского и В.С. Данилишиной (1983).

Для получения мазков с эндометрия у коров использовали методику Петропавловского В.В., Аблязова П.И. (1976). Материал для цитологических исследований □ отобран □ от 188 животных. Для взятия проб гистологического биопсийного материала применяли методику Г.Ф. Медведева (1976). Бактериологические исследования материала проводили □ общепринятыми методиками бактериологического исследования, по методике Н.Н. Михайлова, М.А. Лучко, З.С. Кононовой (1967). Посев исследуемого материала проводили из разведений на жидкие и плотные питательные среды (МПА, МБП, кровяной агар, среда Эндо, среда Сабуро).

Всем больным хроническим эндометритом первотелкам независимо от типа воспаления эндометрия матки и используемых препаратов применяли двукратно с интервалом в три дня инфузионную глюкозо-соле-содовую терапию в дозе 1,5 литра. Препарат «Цефтонит[®]» (организация-производитель ООО «Нита-Фарм», Россия, серия – 004211212) применяли парентерально в сочетании с внутриматочным применением препаратов «Монклавит-1[®]» (организация-производитель ООО «Оргполимерсинтез СПб»), «Эндометраг-био[®]» (организация – производитель – ООО «Мосагроген, Россия»), и «Биометросанит[®]» (организация – производитель ООО БиоХимФарм; Россия) в сравнении с препаратом «Excede[®]» - (фирма производитель – Пфайзер, США).

Клиническую оценку терапевтической эффективности предложенных препаратов в сочетании с другими лечебными приемами выполняли в серии научно-хозяйственных опытов с разделением первотелок по принципу пар-аналогов в опытные группы при одинаковых условиях содержания. Расчет экономической эффективности производили по «Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» утвержденной Департамента ветеринарии МСХ РФ (2002).

Статистическую обработку полученного цифрового материала выполняли на персональном компьютере. Оформление диссертационной работы и обработку экспериментальных данных в текстовом и табличном редакторах лицензионных программ Microsoft Word и Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Структура и инцидентность заболеваний первотелок эндометритом и их роль в развитии симптоматического бесплодия. По данным отчетности Управления ветеринарии Правительства Саратовской области и Комитета ветеринарии Волгоградской области, следует, что средний выход телят на сто коров и телок в 2014 году составил 70,12, в 2015 году 72,19, а средний надой на

фуражную корову в 2014 году составлял 5567 кг, в 2015 году – 7268 кг. Средняя молочная продуктивность у коров в 2016 году составил 7580 кг, в 2017 году – 7680 кг. Средний выход телят в 2016 году составил 74,97, в 2017 году – 76,22. Анализ полученных материалов свидетельствует о том, что в племенных хозяйствах Саратовской и Волгоградской областей основной и наиболее часто регистрируемой формой бесплодия среди маточного поголовья в лактационный период является симптоматическое, которое составляет от 29,85 процентов от всех форм бесплодия до 40,86 процентов. Из числа первотелок с гинекологическими заболеваниями симптоматическое бесплодие встречалось в 30,0 – 70,0 % случаев. Наибольший процент симптоматического бесплодия, отмечался в случаях, связанных с задержанием последа – 57,95 %. При оказании родовспоможения в 39,21 % случаев у первотелок развивался хронический эндометрит. После нормальных родов в 19,34 % случаев первотелки заболевали хроническим эндометритом. У чернопестрой породы первотелок симптоматическое бесплодие регистрируется после нормальных родов - 21,57 %, а в случаях оказания родовспоможения в 44,02 % случаев. Клинические исследования позволили определить частоту встречаемости симптоматического бесплодия у первотелок (таблица 1).

Таблица 1 – Структура заболеваемости у первотелок различными формами эндометрита

Показатели	Голштинский скот	Чернопестрый скот	Симментальский скот	Красно степной скот
Острый послеродовой эндометрит, %	45,0±0,3	44,5±0,7	39,0±0,17*	39,6±0,11*
Скрытый эндометрит, %	30,7±1,2	33,0±1,7	31,3±1,3*	33,8±1,3*
Хронический эндометрит, %	24,3±2,7	22,5±1,8	29,7±1,2*	26,6±2,5*

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

Среди всей гаммы симптоматического бесплодия преобладают различные формы эндометритов: острый послеродовой эндометрит (41,4±0,70 %), скрытый эндометрит (32,2±1,38 %) и хронический эндометрит (25,8±2,1 %).

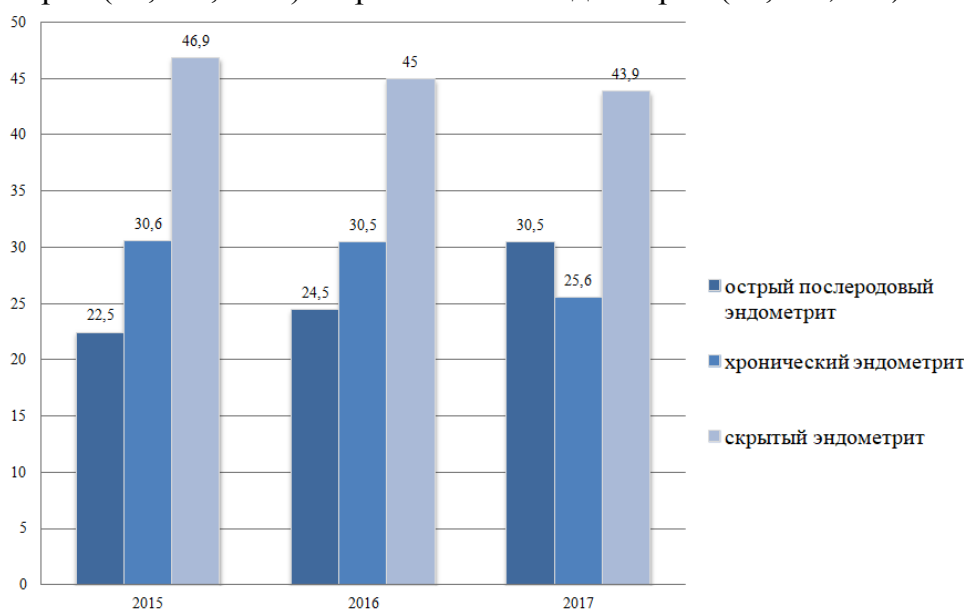


Рисунок 1 – Инцидентность заболеваний первотелок различными формами эндометрита

Инцидентность заболевания (рисунок 1) высокопродуктивных первотелок Саратовской и Волгоградской областей голштинской, черно-пестрой, симментальской и красно-степной породами составила для хронического эндометрита в 2015 г. – 30,6 %, в 2016 г. – 30,5 %, в 2017 г. – 25,6 %. Наиболее часто хроническое воспаление матки (57,5 % - 61,3 %) возникают в зимне-весенний период. Тогда как в летне - осенний период частота этого заболевания снижается до 27,5 % - 35,3 %. При изучении эффективности искусственного осеменения животных в племенных хозяйствах мы отметили, что снижение выхода телят связано с продолжительным бесплодием, не высокой оплодотворяемостью и поздним осеменением животных после отела, особенно первотелок.

Таблица 2 - Воспроизводительная способность первотелок, переболевших хроническим эндометритом

Показатели	Первотелки без патологии репродуктивной функции		Первотелки переболевшие хроническим эндометритом	
	число	%	число	%
Осеменено первотелок	50	100,0	50	100,0
Период от отела до первого осеменения (дни)	42	-	58	-
Оплодотворилось после первого осеменения	43	86,0	27	54,0
Оплодотворилось, всего за три половых цикла	50	100,0	41	82,0
Коэффициент оплодотворяемости	0,86	-	0,66	-
Период от отела до оплодотворения, дни	79	-	142	-
Продолжительность бесплодия, дни	49	-	112	-

Среди разновидностей неспецифического воспаления матки у первотелок доля хронического серозно-катарального эндометрита составляет 40 %, хронического гнойно-катарального - 38 %, фибринозного эндометрита – 18,25 % и хронического некротического метрита 3,75 %. Исследованиями установлено, что срок от отела до плодотворного осеменения у первотелок без патологии репродуктивной функции составляет в среднем 79 дней, а у первотелок переболевших хроническим эндометритом – 142 дня, что на 82 дня больше, чем у клинически здоровых первотелок. Коэффициент оплодотворяемости у первотелок без патологии репродуктивной функции составил 0,86, а у первотелок переболевших хроническим эндометритом 0,66.

Верификация диагноза у первотелок хронического эндометрита различных форм проявления воспалительной реакции. Исследованиями установлено, что среди заболеваний матки наиболее часто диагностируются различные формы эндометрита, в основном серозно-катаральный (40,00%) и гнойно-катаральный (38,0%).

При хроническом серозно-катаральном эндометрите у бесплодных первотелок при ректальной пальпации половых органов шейка матки у лонного края, матка в брюшной полости, дряблая, безболезненная. После убоя наблюдали небольшое увеличение матки, утолщение стенок, дряблость, в полости катаральный экссудат.

При хроническом гнойно-катаральном эндометрите у бесплодных первотелок выделялось скудное количество экссудата из наружных половых органов. При ректальной пальпации у первотелок рога матки безболезненные, асимметричные, свисают в брюшную полость. При послеубойном осмотре матка дряблая, с утолщенными стенками, в полости которой содержалось около 200...300

мл прозрачной слизи с примесью гноя. Поверхность эндометрия бледно-розового, тусклая. Цервикальный канал приоткрыт. При хроническом фибринозном эндометрите у бесплодных первотелок не регистрировали выделения маточного содержимого. Слизистая оболочка влагалища и влагалищной части шейки матки гиперемированы. При ректальной пальпации матка опущена в брюшную полость, дряблая, слабо сокращается. После убоя рога матки увеличены и соответствуют 1-му месяцу беременности, в полости фибринозный экссудат желтого цвета объемом около 100 мл.

При ультразвуковом сканировании матки у 82,6 % первотелок диагностированы различные признаки хронического воспалительного процесса (рисунок 2).

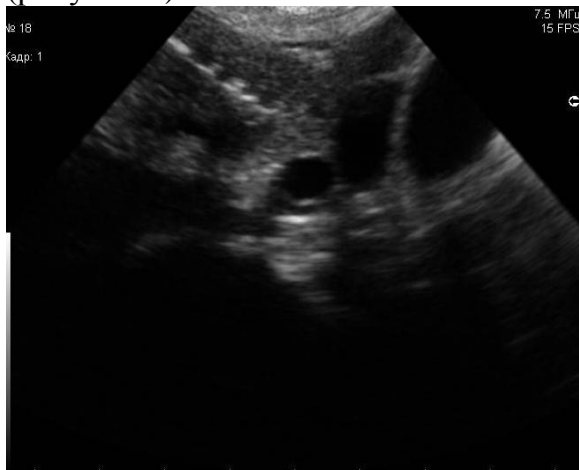


Рисунок 2 – Эхография состояния матки при хроническом серозно-катаральном эндометрите (зонд 7,5 МГц; глубина 8 см) серозная жидкость внутри матки, полиморфноядерные клетки

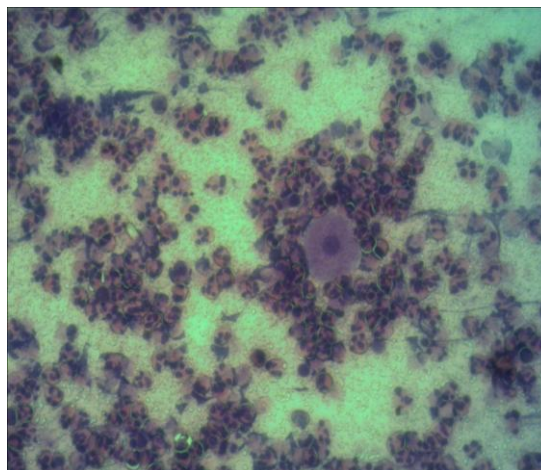


Рисунок 3 – Цитограмма эндометрия при хроническом гнойно-катаральном эндометрите (окраска гематоксилином и эозином, ув. × 400)

В цитограмме (рисунок 3) эпителий слизистой оболочки матки разной толщины. Поверхностный эпителий местами полностью десквамирован. Отмечается выраженная воспалительная реакция клеток плоского эпителия базального и парабазального ряда с выраженными реактивными изменениями. Так ядра увеличены, клетки напихиваются друг на друга, нарушается правильность контура, □ отмечается вакуолизация ядра и цитоплазмы.

При гистоисследовании в слизистой оболочке матки бесплодных первотелок доминировали признаки атрофического катара. Многорядный эпителий, выстилающий эндометрий, почти полностью десквамирован. В глубоко расположенных участках поверхностного слоя наблюдали отечность и интенсивную пролиферацию фибробластов и фиброцитов с образованием коллагеновых волокон (рисунок 4).

В базальном слое эндометрия выражен сильный отек, сопровождающийся разволокнением рыхлой соединительной ткани, а также отмечали набухание стенок артериальных сосудов, уменьшение их просвета и спадение венозных сосудов. Протоки маточных желез в субэпителиальном слое эндометрия, расширены, а у поверхности разрушены.

Базальный слой эндометрия имел вид плотной неоформленной соединительной ткани, волокна которой располагаются более рыхло вокруг сосудов и маточных желез.

Просвет артерий сужен, их адвентиция утолщена за счет разрастания волокнистой соединительной ткани. Лимфатические и венозные сосуды расширены, некоторые из них расширены очень значительно; стенки вен утолщены.

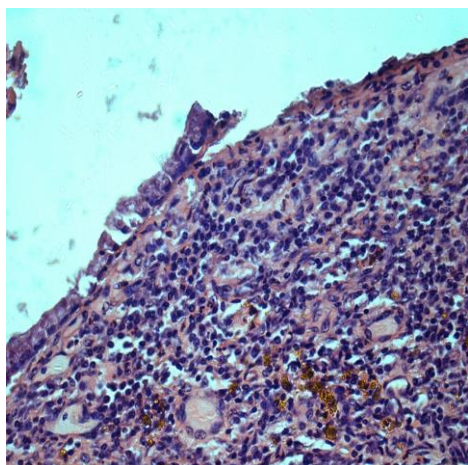


Рисунок 4 – Поверхностный слой эндометрия при серозно – катаральном эндометрите (окраска гематоксилин-эозин. увел. × 400.)

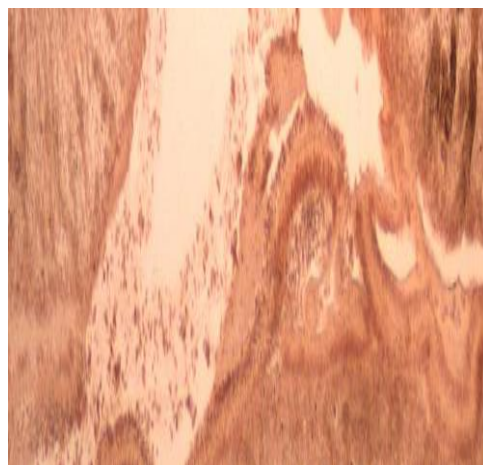


Рисунок 5 - Поверхностный слой эндометрия при фибринозном эндометрите (окраска гематоксилин-эозин. увел. × 400.)

При хроническом гнойно-катаральном эндометрите, кроме признаков хронического катарального воспаления, в экссудате большое количество нейтрофилов, субэпителиальные участки поверхностного слоя инфильтрированы большим количеством нейтрофилов, плазматическими клетками, лимфоцитами, тканевыми базофилами и гистиоцитами (рисунок 5).

Маточные железы базального слоя эндометрия, особенно на границе с циркулярным мышечным слоем, расширены. Венозные сосуды собственного слоя преимущественно спавшиеся, а стенки артерий утолщены.

Видовой состав микрофлоры содержимого матки у бесплодных первотелок, больных хроническим эндометритом. Микробиологическое исследование маточного содержимого от 200 животных, больных хроническим эндометритом различного генеза, позволило выделить 14 видов микроорганизмов, всего 1330 изолята. При этом у животных с хронической серозно-катаральной формой эндометрита в метроаспирате выделяли в ассоциациях 30 %, в монокультуре в 55 % случаев; у 15 % полость матки была свободна от микроорганизмов и грибов.

У первотелок, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом, микрофлору выделяли в ассоциациях у 88,0 % первотелок. В монокультуре микрофлору выделяли у 12,0 % коров.

Установлено, что ассоциации культур бактерий могут вызывать воспалительный процесс в матке животных в 25,0...50,0 % случаев, а бактерий и грибов - в 45,0 ... 80,0 % случаев.

Спектр бактериальных возбудителей заболевания был представлен различными сочетаниями микроорганизмов, при этом отдельные виды микроорганизмов находятся в симбиозе друг с другом (таблица 3).

Таблица 3- Степень контаминации (в %) возбудителями аспириата из полости матки у первотелок, больных хроническим эндометритом различных типов воспалительной реакции

Рост возбудителя	Серозно-катаральный эндометрит (n = 14)	Гнойно-катаральный эндометрит (n = 68)	Фибринозный эндометрит (n = 59)
Скудный (< 10 ² КОЕ/мл)	38,6	13,5	47,9
Умеренный (10 ² -10 ⁵ КОЕ/мл)	57,2	19,7	19,9
Обильный (> 10 ⁵ КОЕ/мл)	3,7	66,8	4,5
Стерильно	0,5	-	27,7

У первотелок с серозно-катаральной формой хронического эндометрита в большинстве наблюдений определялась моноинфекция, а у животных с гнойно-катаральной формой хронического эндометрита эта роль отводилась комбинированной инфекции, что объясняет выраженность клинических проявлений у животных с данной патологией матки. У каждой 5-й первотелки с хроническим фибринозным эндометритом в аспириате из полости матки были выделены микроорганизмы, однако течение воспалительного процесса было асептическим, что объясняется высоким состоянием иммунной системы. Среди выделенной микрофлоры, преобладали эшерихии, стафилококки, стрептококки.

В опыте изучали чувствительность стафилококков 24 изолированных культур и 8 изолированных культур стрептококков к следующим препаратам: норфлоксацин, энрофлоксацин, представителям группы фторхинолонов, препаратам цефалоспоринового ряда Цефтонит и Excede, а также к амфениколам, тетрациклинам, аминогликозидам, линкозамидам. Все исследуемые изоляты стафилококков, были особо устойчивы к норфлоксацину при МПК-50 и МПК-90, соответственно 5 и 10 мкг/мл. Меньшая чувствительность изолятов была отмечена к действию норфлоксацина: МПК-50 2,5 мкг/мл, МПК-90 5 мкг/мл. Слабую активность проявляли левомицетин и цефалексин. Более активными в отношении стрептококков были антибиотики бета-лактамов. В наших исследованиях менее активным оказался цефалексин, его МПК в отношении большинства изолятов была в десять раз выше, чем МПК цефкинома. Половина исследованных изолятов стрептококков проявляла чувствительность к доксициклину в концентрации 0,5 мкг/мл, тем не менее, два изолята были устойчивы к его действию. К неомицину стрептококки были умеренно чувствительны. Зона задержки роста наблюдалась при взаимодействии препаратов с *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. piogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. boudi* и составляла 15,4 - 19,4мм. Микробиологический анализ маточного содержимого у первотелок больных хроническим эндометритом, показал, что в 64,5 % случаях выделена микрофлора в монокультуре: *Staph. aureus* - 35,6 %, *E. coli* - 34,9 %, *Str. pyogenes* - 13,9 %, *K. pneumoniae* - 11,6 %, *P. mirabilis* - 2,4 %, *Staph. epidermidis* - 1,3 % *Enterobacter aerogenes* - 1,3 %. У 35,5 % животных микрофлора не выделена. Так препарат «Цефтонит®» дает зону задержки роста полевого штамма *E. coli* размером 13,3 мм, препарат «Excede®» задерживает ее рост на 10,4 мм. Аналогичная тенденция наблюдается при действии препаратов на другие тест - культуры: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. boudi*, *S. piogenes*.

Изменение морфологических и биохимических параметров крови, состояния иммунного и гормонального статуса первотелок, при хроническом эндометрите различного генеза

Общий анализ крови у первотелок больных хроническим эндометритом.

При диагнозе серозно-катаральный эндометрит наблюдался слабовыраженный лейкоцитоз, а при хроническом фибринозном эндометрите средне выраженный лейкоцитоз. При гнойно-катаральном эндометрите выявляли средний лейкоцитоз, который наблюдался у 19,5 %, а высокий у 81,5 % животных. Количество лимфоцитов увеличивается на 29,38 % при хроническом гнойно-катаральном эндометрите. Содержание моноцитов возрастает на 17,39%. У 46,5% животных с хроническим эндометритом этот показатель находился в границах референсных значений. Увеличение количества моноцитов наблюдали у более половины животных, в то время как при гнойно-катаральном – только у 15,8%. Насыщенность крови гемоглобином снижалась соответственно на 27,4% при хроническом серозно-катаральном эндометрите и на 32,7% при хроническом гнойно-катаральном эндометрите. При хроническом серозно-катаральном эндометрите количество эритроцитов, соответствующие физиологической норме, составляло 59,4 %, а у 33,5 % животных при хроническом гнойно-катаральном эндометрите их содержание было снижено. Повышения количества эритроцитов не отмечалось при хроническом фибринозном эндометрите. При гнойно-катаральном эндометрите в границах референсных значений было только у 38,5 % животных.

Характеристика биохимических параметров крови у первотелок больных хроническим эндометритом. Биохимические исследования сыворотки крови от первотелок, больных хроническим эндометритом в динамике болезни показали, что у животных происходят определенные изменения в обмене белка, углеводов, синтезе каротина и кислотно-щелочном равновесии. В начале болезни отмечается уменьшение количества альбуминов, повышается уровень β - и γ - глобулинов. Существенное снижение синтеза альбуминовой фракции в крови больных хроническим эндометритом первотелок – неблагоприятный признак, свидетельствующий о том, что происходит снижение резистентности организма. Значительное отклонение отмечали в показателях гликонеогенеза при хроническом серозно-катаральном эндометрите и хроническом фибринозном эндометрите по сравнению с хроническим гнойно-катаральным эндометритом – на 5,07 % и 8,20 %, соответственно. Причем концентрация холестерина в сыворотке крови у больных хроническим серозно-катаральным эндометритом несколько ниже ($5,13 \pm 0,23$ ммоль/л), чем у животных при хроническом фибринозном эндометрите ($5,42 \pm 0,14$ ммоль/л). Кроме того, отмечали увеличение общего билирубина у больных первотелок хроническим серозно-катаральным эндометритом и при хроническом гнойно-катаральном эндометрите увеличении прямого билирубина на 12,26% и на 2,58%. Содержание мочевины повышалось до $6,73 \pm 0,32$ ммоль/л у первотелок хроническим эндометритом. Отмечалось изменение концентрации ферментов аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АсАТ и АлАТ) при исследовании сыворотки крови. Практически у всех больных животных (85,71%) оба этих показателя были повышены. При анализе полученных данных установлено, что коэффициент Ритиса ($АсАТ/АлАТ=1,3$), несмотря на повышение АсАТ и АлАТ, в пяти случаях из семи оказался ниже 1,3.

Анализ полученных в ходе проведения опытов показателей крови свидетельствуют о том, что бактерицидная активность сыворотки крови у первотелок, больных хроническим серозно-катаральным эндометритом была снижена на 31,25 %, против показателей клинически здоровых лактирующих первотелок и на 47,07 % при хроническом фибринозном эндометрите, данный

показатель был значительным и составил $56,4 \pm 1,82$ %, по сравнению с клинически здоровыми первотелками ($82,95 \pm 2,36$ %), в то время как бактерицидная активность сыворотки крови у первотелок больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом была повышена на $4,56$ %. Фагоцитарная активность лейкоцитов была повышена у первотелок, больных серозно-катаральной формой эндометрита на $16,43$ %, а при хроническом фибринозном эндометрите на $12,21$ %, у первотелок, больных гнойно-катаральной формой эндометрита существенной разницы в фагоцитарной активности лейкоцитов не выявлено, разница составила $-0,20$ %. У первотелок выявлены изменения показателя фагоцитарного индекса при серозно-катаральном эндометрите. Превышение составило $23,47$ %, во всех остальных случаях данный показатель был недостоверен и не имел существенных отличий. Так, у больных первотелок по сравнению со клинически здоровыми количество иммуноглобулинов класса G изменяется; у первотелок, больных фибринозным эндометритом возрастает на $26,3$ %, в то же время снижается на $24,5$ % при гнойно-катаральном эндометрите и остается неизменным при серозно-катаральном эндометрите (таблица 4).

Таблица 4 – Иммунологические показатели крови первотелок больных хроническим эндометритом

Показатели	Клинически здоровые (n = 10)	Серозно-катаральный (n = 10)	Фибринозный (n= 10)	Гнойно-катаральный (n = 10)
JgG, мг/мл	$22,1 \pm 0,9$	$23,7 \pm 0,92$	$23,1 \pm 1,6$	$93,4 \pm 0,9$
JgM, мг/мл	$1,3 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,09$	$1,9 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$
ЦИК (C ₃), Ег.оп	$12,7 \pm 2,0$	$12,8 \pm 1,17$	$17,6 \pm 3,1$	$49,6 \pm 2,0$
ЦИК (C ₄), Ег оп	$27,6 \pm 3,0$	$27,7 \pm 1,23$	$24,0 \pm 3,6$	$58,4 \pm 2,0$
Отношение C ₄ :C ₃	2,1	2,16	1,4	1,2

Повышение количества иммуноглобулинов класса G у первотелок больных хроническим эндометритом различного генеза происходит вследствие активизации их синтеза. Антигенсвязывающая активность образуемых иммуноглобулинов незначительная, на что указывает низкая ($12,8 \pm 1,17$ Ег) концентрация ЦИК (C₃) и их малый размер (C₄ : C₃ = 2,1 – 2,16). Снижение количества иммуноглобулинов класса G в крови больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом первотелок, по сравнению со здоровыми, обусловлено интенсивным образованием крупных (C₄ : C₃ = 1,2 – 1,4) ЦИК. У больных хроническим эндометритом различного генеза первотелок вырабатывается в сравнении с клинически здоровыми животными одинаковое количество иммуноглобулинов класса G. Однако количество (C₃) ЦИК образуется больше у животных с гнойно-катаральной формой хронического эндометрита. Несмотря на интенсивную инактивацию антигенов при воспалении, размер (C₄ : C₃ = 1,4) ЦИК не отличается от таковых у здоровых животных.

Гормональный статус у первотелок с различными типами проявления воспалительной реакции при хроническом эндометрите. Сравнительный анализ содержания гормонов в крови первотелок, больных хроническим эндометритом с различными классическими формами течения воспалительного процесса в сравнении референсными значениями для клинически здоровых животных показал, что у больных хроническим эндометритом первотелок содержание эстрадиола было ниже на $54,17$ %, ЛГ – на $20,59$ %; содержание прогестерона было повышено на $21,71$). У $46,6$ % первотелок больных хроническим эндометритом содержание эстрадиола

опускалось ниже границу физиологической нормы в 120 пмоль/л.

У больных хроническим эндометритом первотелок концентрация прогестерона в сыворотке крови составила $1,62 \pm 0,30$ нг/мл при серозно-катаральном течении патологического процесса, в группе животных с фибринозным эндометритом достигала $2,04 \pm 0,30$ нг/мл. Максимальное содержание прогестерона регистрировали у больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом животных - $2,58 \pm 1,07$ нг/мл. У больных хроническим эндометритом первотелок наблюдали снижение содержания в крови эстрадиола-17 – бета при фибринозном варианте до $79,6 \pm 1,30$ пМ/л, в то время как у больных хроническим серозно-катаральным эндометритом первотелок ($92,9 \pm 4,03$ пМ/л), а в группе животных больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом данный показатель составил - $85,0 \pm 3,61$ пМ/л. Соотношение прогестерона и эстрадиола 17 β составляет у первотелок, больных первотелок хроническим серозно-катаральным эндометритом 17,43, у первотелок, больных хроническим фибринозным эндометритом 10,55, а у первотелок, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом – 9,17.

Содержание в крови тироксина снижено при гнойно-катаральной форме хронического эндометрита до $52,30 \pm 4,42$ нМ/л, против показателей при серозно-катаральном эндометрите ($58,8 \pm 12,79$ нМ/л) и при фибринозной форме эндометрита – $66,55 \pm 4,57$ ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ содержания гонадотропных гормонов в крови больных хроническим серозно-катаральным эндометритом первотелок: ФСГ $15,6 \pm 0,3$ мМЕ/л, ЛГ - $13,6 \pm 0,2$ мМЕ/л. При хроническом фибринозном эндометрите концентрация ФСГ составила $14,8 \pm 0,2$ мМЕ/л, а ЛГ - $12,3 \pm 0,2$ мМЕ/л. При хроническом гнойно-катаральном эндометрите у больных первотелок концентрация ФСГ снижалась до $13,4 \pm 0,2$ мМЕ/л, ($p < 0,05$), а концентрация ЛГ снижалась до $10,8 \pm 0,7$ мМЕ/л ($p < 0,05$).

Сравнительная терапевтическая эффективность применения препаратов у первотелок, больных хроническим эндометритом различного типа воспалительной реакции

Клиническая оценка препаратов при терапии больных хроническим эндометритом первотелок. Для терапии хронического серозно-катарального эндометрита у больных первотелок применяли следующую схему – первой подопытной группе применяли препараты «Цефтонит®» в сочетании с «Эндометраг-Био®», второй подопытной группе применяли препараты «Excede®» и «Эндометраг-Био®». Препараты вводили двукратно и трехкратно.

Результаты терапевтической эффективности препаратов представлены данных таблицы 5.

Таблица 5 – Клинический эффект парентерального применения препаратов «Цефтонит®» и «Excede®» в сочетании с внутриматочным введением препарата «Эндометраг-Био®» при хроническом серозно-катаральном эндометрите.

Препарат	Клинический эффект		Сроки выздоровления, сут.
	n	%	
«Цефтонит®», «Эндометраг-Био®», (n = 20)	18	90,0	7,13 \pm 0,02
«Excede®», «Эндометраг-Био®», (n = 20)	19	95,0	7,32 \pm 0,03

Препараты «Цефтонит®» и «Excede®» применяемые внутримышечно, однократно, в дозе 10 мл в сочетании с препаратом «Эндометраг-Био®» при внутриматочном введении двукратно и трехкратно, с интервалом 48 часов, в дозе

15 мл при хроническом серозно-катаральном эндометрите показали высокую терапевтическую эффективность. Клинический эффект от применения препарата «Цефтонит®» в сочетании с препаратом «Эндометраг-био®» наступил у 18 лактирующих больных хроническим серозно-катаральным эндометритом первотелок (90,0 %) при среднем сроке восстановления функции матки – $7,13 \pm 0,02$ суток ($p < 0,05$). В то время как применение препаратов «Excede®» в сочетании с препаратом «Эндометраг-био®» привело к клиническому выздоровлению 19 первотелок больных серозно-катаральным эндометритом (95%), при среднем сроке выздоровления $7,32 \pm 0,03$ дня.

Для терапии хронического фибринозного эндометрита у больных первотелок использовали следующую схему – в первой подопытной группе применяли препараты «Цефтонит®» в сочетании с «Монклавит-1®», во второй подопытной группе применяли препараты «Excede®» и «Монклавит-1®». Препараты вводили трехкратно.

Так, парентеральное (внутримышечное) применение препарата «Цефтонит®» с однократно, в дозе 10 мл, в сочетании внутриматочным введением препарата «Монклавит-1®», трехкратно, в дозе 15 мл. Препарат «Excede®» однократно, в дозе 10 мл, в сочетании с внутриматочным применением препарата «Монклавит-1®» трехкратно, в дозе 15 мл, при хроническом фибринозном эндометрите показало, высокую терапевтическую эффективность и низкий процент отсутствия клинического выздоровления (таблица 6).

Таблица 6 – Терапевтическая эффективность применения препаратов «Цефтонит®», «Монклавит-1®» и «Excede®», «Монклавит-1®» при хроническом фибринозном эндометрите первотелок

Способ терапии	Клинический эффект		Сроки выздоровления, сут.
	<i>n</i>	%	
«Цефтонит®» + «Монклавит-1®»	17	85	$8,62 \pm 0,01$
«Excede®» + «Монклавит-1®»	18	90	$8,58 \pm 0,02$

При применении препаратов «Цефтонит®» в сочетании с внутриматочным введением «Монклавит-1®» в пяти предприятиях европейского типа, клиническое выздоровление наступило у 89,66 % первотелок, при этом у 10,36 % животных клинический эффект не наступил. В то же время применение препаратов «Excede®» в сочетании с внутриматочным применением «Монклавит-1®» клинический эффект наступил у 88,76 % первотелок и у 11,24 % животных клинический эффект препаратов отсутствовал.

Для терапии хронического гнойно-катарального эндометрита у больных первотелок применяли следующую схему – в первой подопытной группе применяли препараты «Цефтонит®» в сочетании с «Биометросанит®», во второй подопытной группе применяли препараты «Excede®» и «Биометросанит®». Препараты вводили трехкратно.

Представленные в таблице 7 данные свидетельствуют, что трехкратное парентеральное применение препарата «Цефтонит®» в сочетании с внутриматочным введением препарата «Биометросанит®» и препарата «Excede®» в сочетании с внутриматочным применением препарата «Биометросанит®» при хроническом гнойно-катаральном эндометрите обладает достаточным эффектом (77,5%).

Таблица 7– Клиническая оценка применения препаратов «Цефтонит®», «Биометросанит®» и «Excede®», «Биометросанит®» при хроническом гнойно-катаральном эндометрите

Препарат	Клинический эффект		Сроки выздоровления, сут.
	n	%	
«Цефтонит®»+ «Биометросанит®», (n = 20)	15	75,0	9,47±0,04
«Excede®» + «Биометросанит®», (n = 20)	16	80,0	9,39±0,05

Так, применение препарата «Цефтонит®» в сочетании с препаратом «Биометросанит®» обеспечило терапевтический эффект у 75,0% больных животных. Причем у 25,0% животных не отмечено клинического выздоровления.

Применение препарата «Excede®», в сочетании с препаратом «Биометросанит®» показало также высокую (80,0%) эффективность, у 20,0% животных также не отмечено положительного терапевтического эффекта. Применение препарата «Excede®», в сочетании с препаратом «Биометросанит®» показало также высокую (80,0%) эффективность, у 20,0% животных также не отмечено положительного терапевтического эффекта. Применение препаратов повысило клинический эффект до 77,5 0%, и только у 22,5 % не наблюдается терапевтического эффекта при хроническом гнойно-катаральном эндометрите. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой терапевтической эффективности парентерального применения препарата «Цефтонит®» в сочетании с внутриматочным введением препаратов «Эндометраг-Био®», эффект составил при серозно-катаральном хроническом эндометрите – 90,0%, при среднем сроке выздоровления – 7,13±0,02 суток. При терапии хронического фибринозного эндометрита препаратом «Цефтонит®» в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» клинический эффект составил 85 %. Терапия хронического гнойно-катарального эндометрита препаратом «Цефтонит®» в сочетании с препаратом «Биометросанит®» ведет к выздоровлению 75,0 % первотелок. Данные, свидетельствуют о том, что, эффективность предложенного метода позволяет добиться выздоровления животных в среднем в течении 6,03 дней.

Таким образом, при применении препаратов «Цефтонит®» и «Excede®» в сочетании с препаратами «Эндометраг-Био®», «Монклавит-1®» и «Биометросанит®» терапевтическая эффективность их при хроническом эндометрите составляет 92,5 %, 87,5 %, и 77,5 %, соответственно. При этом снижается количество первотелок с неполным восстановлением репродуктивной функции, значительно сокращаются дни бесплодия, снижается индекс осеменения, повышается процент стельности от первого осеменения.

Эхографические, цитологические и морфологические изменения в матке первотелок после проведенного курса терапии. При ультразвуковых исследованиях бесплодных первотелок через 7 дней после начала лечения хронического эндометрита в рогах матки не наблюдаются эхопозитивные структуры, что свидетельствует о полном отсутствии экссудата в полости матки.

Изучение цитограмм показало, что после проведенного лечения клетки плоского эпителия глубоких слоев (базального и парабазального ряда) без лейкоцитарной инфильтрации. Встречаются единичные нейтрофильные гранулоциты. Признаки воспаления отсутствуют. Отмечаются небольшие группы клеток базального и парабазального ряда на чистом фоне. Лейкоцитарная инфильтрация отсутствует.

Морфологическими исследованиями биопсийного материала, полученного от первотелок после завершения курса лечения, представлены на гистосрезках. Эпителий сохранен в некоторых маточных железах экссудат, умеренная клеточная инфильтрация. Мезотелий сохранен. В просвете – серозное эозинофильное содержимое. Экссудат отчетлив, в нем имеются клетки эпителия. На основании описания можно сделать вывод, что животное было практически здорово. Полость рога матки свободна. Клетки инфильтрата единичные. Экссудата нет. Видны маточные железы нормальной структуры. Мезотелий сохранен. Следовательно, животное здорово, имели место остаточные явления эндометрита (признаки воспаления слабо различимы). Кроме того, после лечения эндометрий находится в нормальном состоянии и не имеет повреждений, что говорит о том, что препараты не прижигают железистый слой, что способствует нормальной выработке простагландина, а, следовательно, нормальному циклированию.

Изменения морфобиохимических показателей крови и присутствие в молоке антибиотиков в процессе терапии первотелок больных хроническим эндометритом. Данные гематологических исследований крови первотелок больных хроническим эндометритом после терапии препаратами цефалоспоринового ряда способствует увеличению количества лимфоцитов и гемоглобина, и снижению гематокритного числа и СОЭ. У первотелок в процессе парентерального применения препарата «Цефтонит®» и препарата «Excede®» при хроническом эндометрите, в крови уменьшается количество альбуминов с $30,8 \pm 1,53$ до $26,7 \pm 1,53$ (на 13,3 %), содержание общего белка изменяется за счет увеличения β -глобулиновой фракции и не отражается на липидном обмене. В процессе применения препарата «Цефтонит» и препарата «Excede®» при хроническом эндометрите, в крови концентрация глюкозы незначительно снижается с $2,76 \pm 0,22$ ммоль/л до $2,59 \pm 0,18$ ммоль/л. Парентеральное применение препарата «Цефтонит®» и препарата «Excede®» отразилось в большей степени на показателях содержания α -глобулинов, количество которых повысилось на 10,0 % и приблизилось к показателям контрольных животных, а γ -глобулинов увеличилось на 5,1 %. Отмечали уменьшение концентрации в сыворотке крови первотелок общих липидов на 14,6%, холестерина на 8,7%. Парентеральное применение препарата «Цефтонит®» и препарата «Excede®» в течение 3 суток восстанавливает в сыворотке крови активность аспартатаминотрансферазы в 1,54 раза и в 1,36 раза. Активность щелочной фосфатазы у первотелок опытных групп после введения препарата «Цефтонит®» и препарата «Excede®» при хроническом эндометрите снижалась на статистически достоверную величину и к концу опыта достигала 96,51 Ед/л. После однократного и последующих парентеральных введений препарата «Цефтонит» и препарата «Excede®» в молоке первотелок больных хроническим эндометритом наличие антибиотиков не было обнаружено ни в одной из проб. На основании выше изложенных данных можно с уверенностью заявить, что парентеральное применение препаратов «Цефтонит®» и «Excede®» для лечения хронического эндометрита не приводит к выбраковке молока из-за нахождения в нем антибиотиков.

Восстановление репродуктивного здоровья у первотелок после проведенной терапии. При проведении терапии клиническая картина заболевания изменялась на третий день после применения препаратов «Цефтонит®» и «Excede®» в сочетании с препаратами «Эндометромаг-Био®», «Монклавит-1®» и «Биометросанит®». При этом отмечали уменьшение размеров матки, в 95,3%

случаев она размещалась в тазовой полости животных, кроме того наблюдалось восстановление ее ригидности. Микробиологический анализ показал в 64,5% случаях выделение микрофлоры в монокультуре: Staph. aureus - 35,6%, E. coli - 34,9%, Str. pyogenes - 13,9%, K. pneumoniae - 11,6%, P. mirabilis - 2,4%, Staph. epidermidis - 1,3% Enterobacter aerogenes - 1,3%. У 35,5% животных микрофлора не выделена.

Опыты показали, что продолжительность терапии хронического эндометрита препаратом «Цефтонит®» и «Excede®» в сочетании с «Эндометраг-Био®» и «Монклавит-1®» в виде внутриматочных введений раствора в дозе 15 мл составила 6,7 дня и 5,5 дня. Применение препаратов «Цефтонит®» и «Excede®» в сочетании с «Биометросанит®» в виде внутриматочных введений 3-х суппозиторияев составила 5,9 дня. Стельность от первого осеменения у первотелок, подвергнутых лечению препаратами «Цефтонит®» и «Excede®» в сочетании с внутриматочной обработкой препаратом «Эндометраг-Био®» и «Монклавит-1®» составила 54,62 %. При применении препаратов «Цефтонит» и «Excede®» в сочетании с «Биометросанит®» оплодотворяемость от первого осеменения составила 62,98 %. Дни бесплодия в подопытной группе больных животных при применении препаратов «Цефтонит®» и «Excede®» «Эндометраг-Био®» оказались меньше на 23,6 дня ($p < 0,05$), а при применении суппозиторияев «Биометросанит®» на 28,1 дня ($p < 0,01$). Соответственно и индекс осеменения коров увеличивался на 9,14 и 45,7 процентов. Как показали наши исследования, препараты «Эндометраг-Био®», «Монклавит-1®» и «Биометросанит®» в сочетании с препаратами «Цефтонит®» и «Excede®» являются эффективными терапевтическими средствами при хронических эндометритах у высокопродуктивных первотелок. Полученные в ходе научно-производственного опыта данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная оценка терапевтической эффективности антибактериальных препаратов при хроническом эндометрите

Показатели	Серозно-катаральный	Фибринозный	Гнойно-катаральный
Количество животных	40	40	40
Выздоровело животных	37	35	34
Терапевтический эффект, %	92,5	87,5	77,5
Сервис-период (дни)	48,4±1,2	52,6±1,3	54,9±1,2
Продолжительность бесплодия (дни)	35,3±1,8	47,4±2,2	38,9±2,0
Индекс осеменения	1,86±0,15	2,34±0,19	2,0±0,14
Стельность от 1-го осеменения, %	54,62	48,90	50,00

Отмечается высокая терапевтическая эффективность применяемых отечественных препаратов. Сервис-период у животных, которым применяли препараты «Цефтонит®» и «Excede®» в сочетании с внутриматочным применением препаратов «Эндометраг-Био®», «Монклавит-1®» составил 48,4±1,2 дня, что на 4,7% и 6,5% выше чем при применении препаратов «Эндометраг-Био®». Хронический эндометрит у первотелок обнаружен после применения препаратов у 3,3 % первотелок, «Эндометраг-Био®» у 8,7 %, а препарата «Биометросанит®» у 10,4% первотелок, переболевших хроническим гнойно-катаральным эндометритом.

Экономическая эффективность методов лечения хронического эндометрита, в контексте восстановления репродуктивного здоровья у

бесплодных первотелок.

Экономическую оценку ветеринарных мероприятий проводили по методике от 21.02.97 г. (Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий [Текст]: Сборник нормативных актов // Ветеринарное законодательство. - Т.1. - М.: Росзооветснабпром, 2002. - С. 299-326).

Экономическая эффективность на один рубль затрат:

$$\mathcal{E}_p = \mathcal{E}_\Phi / \mathcal{Z}_B$$

Применение способов лечения хронического эндометрита с учетом течения воспалительного процесса в матке первотелок экономически эффективно. Так, при использовании способа лечения «Цефтонит[®]» в сочетании с «Монклавит-1[®]», хозяйство получило 9,75 руб. прибыли на 1 рубль затраченных средств, а при использовании схемы лечения «Excede[®]» в сочетании с «Монклавит-1[®]», хозяйство получило 0,65 руб. прибыли на 1 рубль затраченных средств. При применении «Цефтонит[®]» в сочетании с «Эндометромаг-Био[®]», хозяйство получило 9 руб. 10 коп. прибыли на 1 рубль, в то время как при использовании «Excede[®]» в сочетании с «Эндометромаг-Био[®]», хозяйство получило 0,57 руб. прибыли на 1 рубль затрат. При использовании «Цефтонит[®]» в сочетании с «Биометросанит[®]» хозяйство получило 3 руб. 26 коп. прибыли на 1 рубль. При использовании препарата «Excede[®]» в сочетании с «Биометросанит[®]» хозяйство получило 0,32 руб. прибыли на 1 рубль затраченных средств.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В структуре бесплодия у первотелок превалирует симптоматическое бесплодие (37,1 %); на долю эндометрита приходится 33,13 %. Инцидентность заболеваний хроническим эндометритом у первотелок составила 25,8 % всего маточного стада. Серозно-катаральная (40,0 %), фибринозная (18,25 %) и гнойно-катаральная (38,0 %) форма хронического эндометрита регистрируются у голштинской породы в пределах 24,3 %, черно-пестрой породы – 22,5 %, симментальской породы – 29,7 %, и красно-степной породы 26,6%.

2. Выявлены информативные маркеры по результатам клинических (45,9 %), эхографических (57,4 %) исследований животных, цитологических метроаспирата матки (54,6 %). Гистологическая характеристика слизистой оболочки рогов матки при хроническом эндометрите: очаговая гиперемия, набухание эндотелия и разволокнением меди кровеносных сосудов, отек и инфильтрация кругло- и полиморфноядерными клетками с преобладанием лимфоцитов соединительной ткани.

3. При хроническом эндометрите выявляются отчетливо выраженный лейкоцитоз, эозинофилия и лимфоцитоз, содержание тромбоцитов снижается в 1,4 раза, насыщенность крови гемоглобином соответственно на 22,70 %, СОЭ увеличивается в 1,41 раза. Происходит снижение содержания глюкозы, уровень общего билирубина увеличивается в 1,5 раза.

4. У первотелок, больных хроническим эндометритом, из аспирата матки изолировали 16 видов бактерий и 4 вида гриба. В монокультуре микрофлору выделяли у 30,5 % первотелок: *E. coli*; *St. epidermidis*; *C. freundii*; *Sh. dysenteriae*; *St. aureus*; *St. hyicus* spp. *chromogenes*; *Str. agalactiae*; *St. lentus*; *St. intermedius*. У 69,5 % первотелок, больных хроническим эндометритом, микрофлора выделялась в ассоциациях. Наиболее часто встречались следующие ассоциации бактерий: *St. epidermidis* + *St. aureus* + *Str. agalactiae* + *Str. haemolyticus*; *E. coli* + *Str. agalactiae*; *Str. agalactiae* + *St. epidermidis*; *St. epidermidis* + *St. aureus* + *Str. agalactiae* и др.

Общее число микрофлоры в 1,0 мл содержимого, полученного из аспиранты матки, больных хроническим эндометритом, выше, чем у клинически здоровых, в 1,3 раза. Микрофлора представлена штаммами родов *Escherichia*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Bacillus*.

5. Применение препаратов «Цефтонит[®]» и «Excede[®]» в сочетании, с внутриматочным введением препарата «Эндометраг-Био[®]» при хроническом серозно-катаральном эндометрите имеет хорошую терапевтическую эффективность (92,5 %), при среднем сроке выздоровления больных первотелок (7,23±0,03 суток). Препараты «Цефтонит[®]» и «Excede[®]» в сочетании с препаратом «Эндометраг-Био[®]» имеют хорошую сочетаемость и переносимость.

6. Применение препаратов «Цефтонит[®]» и «Excede[®]» в сочетании, с внутриматочным введением препарата «Монклавит-1[®]» при хроническом фибринозном эндометрите показало хорошую терапевтическую эффективность (89,21 %), при среднем сроке выздоровления больных первотелок (8,6±0,02 суток). Препараты «Цефтонит[®]» и «Excede[®]» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» имеют хорошую сочетаемость и переносимость животными. При этом происходит нормализация качества молока и восстановление репродуктивного здоровья животных.

7. Парентеральное применение препаратов «Цефтонит[®]» и «Excede[®]» в сочетании, с внутриматочным введением препарата «Биометросанит[®]» при хроническом гнойно-катаральном эндометрите показало удовлетворительную терапевтическую эффективность (77,5 %), при среднем сроке выздоровления больных первотелок (9,43±0,05 суток). Препараты «Цефтонит[®]» и «Excede[®]» в сочетании с препаратом «Монклавит-1[®]» имеют хорошую сочетаемость и переносимость без ограничения реализации молока после лечения.

8. При лечении первотелок больных хроническим серозно-катаральным эндометритом, предотвращенный ущерб составил 54872 руб., а экономический эффект («Цефтонит[®]» и «Эндометраг-Био[®]») на 1 руб. затрат - 9,1 руб., («Excede[®]» и «Эндометраг-Био[®]») - 0,57 рубля. При лечении хронического фибринозного эндометрита, предотвращенный ущерб составил 55751 руб., а экономический эффект («Цефтонит[®]» и «Монклавит-1[®]») на 1 руб. затрат - 9,75 руб., («Excede[®]» и «Монклавит-1[®]») - 0,65 руб. на 1 руб. затрат. Лечение хронического гнойно-катарального эндометрита, предотвращенный ущерб составил 54357 руб., а экономический эффект («Цефтонит[®]» и «Биометросанит[®]») на 1 руб. затрат - 3,26 руб., («Excede[®]» и препаратом «Биометросанит[®]») - 0,32 рубля.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ

1. Практическим ветеринарным специалистам предлагается алгоритм дифференциальной диагностики различных форм хронического эндометрита.

Группы	Серозно-катаральный хронический эндометрит	Фибринозный хронический эндометрит	Гнойно-катаральный хронический эндометрит
Инфект	Хламидии, условно-патогенная микрофлора	Условно-патогенная микрофлора	Условно-патогенная микрофлора, бактериально - вирусные инфекции

Морфологические аномалии		Очаговая гиперплазия базального слоя и гладкомышечных клеток	Структурный «мозаицизм» - атрофия и фиброз эндометрия	Дистрофически-атрофические изменения слоев эндометрия, фиброз стромы и стенок спиральных сосудов
Дисбаланс пролиферация / апоптоз		Пролиферация / апоптоз	Пролиферация / апоптоз	Пролиферация/ апоптоз
Иммунные нарушения	Снижение	Лимфоцитов, БАСК	Моноцитов, БАСК	Лейкоцитов, нейтрофилов, ФЧ, ФИ
	Увеличение	Лейкоцитов, ФАЛ, ФЧ, ФИ	Лейкоцитов, нейтрофилов, ФАЛ	Лимфоцитов, БАСК

2. Ветеринарным работникам предлагаются схемы лечения хронического эндометрита:

- лечение первотелок, при хроническом серозно-катаральном эндометрите, проводить препаратами «Цефтонит®» (доза 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 ч) в сочетании с препаратом «Эндометраг-Био®» или «Excede ®» (доза 1,0 мл/ 50 кг м.ж., однократно) в сочетании с препаратом «Эндометраг-Био®» (в дозе 15 мл, с интервалом 48 часов, двукратно);

- лечение первотелок при хроническом фибринозном эндометрите проводить препаратами «Цефтонит®» (доза 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 ч) в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» (доза 15 мл, 1 раз в сутки, двукратно) или «Excede ®» (доза 1,0 мл/ 50 кг м.ж., однократно) в сочетании с препаратом «Монклавит-1®» (доза 15 мл, 1 раз в сутки, трехкратно);

- лечение первотелок при хроническом гнойно-катаральном эндометрите проводить препаратами «Цефтонит®» (доза 1,0 мл/ 50 кг м.ж., 1 раз в 24 ч) в сочетании с препаратом «Биометросанит®» или «Excede ®» (доза 1,0 мл/ 50 кг м.ж., однократно) в сочетании с препаратом «Биометросанит®» (в дозе 1 палочка трехкратно).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Установленные в ходе исследований материалы дают основание для дальнейшей разработки ветеринарных технологий дифференциальной диагностики и алгоритма заболеваний матки животных. Выявленные данные механизма развития хронического эндометрита различного генеза позволяют применять лактирующим животным с высокой терапевтической эффективностью антибактериальные препараты как парентерально, так и внутриматочно без периода ожидания по антибиотику в молоке. Фармакологическим компаниям следует проводить работу по изысканию совершенно новых композиций антимикробных препаратов для защиты репродуктивного здоровья животных в период лактации.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Ляшенко, Н.Ю. Применение препаратов «Эндометраг-Био®» и «Биометросанит®» для терапии острого послеродового эндометрита. / В.С. Авдеенко, Н.Ю. Ляшенко, А.В. Молчанов, Т.Н. Родионова // АПК России -2016. - Т. 23. - № 2. - С. 441-446.

2. Ляшенко, Н.Ю. Особенности диагностики у коров в начале острого послеродового эндометрита и субинволюции матки. / Р.Э. Музартаяев, В.С. Авдеенко, Н.Ю. Ляшенко, Д.В. Кривенко, А.В. Молчанов // Дальневосточный аграрный вестник - 2016. - № 2 (38) - С. 62-69.

3. Ляшенко, Н.Ю. Верификация диагноза и терапия коров больных хроническим эндометритом / В.С. Авдеенко, Н.Ю. Ляшенко, К.А. Баканова, В.Д. Кочарян // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование - 2016. - № 2 (42). - С. 190-197.

4. Ляшенко, Н.Ю. Биохимическое и бактериальное состояние молока у лактирующих коров при различных формах эндометрита. /А.В. Филатова, Н.Ю. Ляшенко, В.С. Авдеенко // Аграрный научный журнал - 2017. - № 1. - С. 19-24.

В других изданиях:

1. Ляшенко, Н.Ю. Эффективность антибактериальных препаратов без применения антибиотиков при терапии эндометрита у коров после отела / О.В. Пугачева, К.А. Баканова, В.С. Авдеенко, Н.Ю. Ляшенко // Аграрная наука: поиск, проблемы, решения Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, доктора сельскохозяйственных наук, профессора В.М. Куликова - Волгоград. - 2015. - С. 318-321.

2. Ляшенко, Н.Ю. Острый послеродовый эндометрит бактериальной этиологии у коров и его терапия антибактериальными препаратами нового поколения / В.С. Авдеенко, Ляшенко Н.Ю., Молчанов А.В. Рыхлов А.С. // Актуальные задачи ветеринарии, медицины и биотехнологии в современных условиях и способы их решения. Материалы региональной научно - практической межведомственной конференции - г. Кинель - 2015 - С. 3-8.

3. Ляшенко, Н.Ю. Терапия эндометрита у коров после отела антибактериальными препаратами без применения антибиотиков / Н.Ю. Ляшенко, В.С. Авдеенко, А.С. Рыхлов // Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии, 1-2 октября 2015 года - Воронеж - 2015 - С. 19-22.

4. Ляшенко, Н.Ю. Изменение гематологических параметров у коров при остром и хроническом эндометрите и выявление информативных маркеров / Н.Ю. Ляшенко, В.С. Авдеенко, Е.У. Байтлесов, С.П. Перерядкина // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий. Материалы научно-практической конференции - Саратов - 2016. - С. 57 – 62.

5. Ляшенко, Н.Ю. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита / Н.Ю. Ляшенко, В.С. Авдеенко, Е.У. Байтлесов, А.К. Днекешев, В.Д. Кочарян // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий. Материалы научно-практической конференции - Саратов - 2016. - С. 62-67.

6. Ляшенко, Н.Ю. Сравнительная эффективность антибактериальных препаратов нового поколения при терапии острого послеродового эндометрита у коров / Г.С. Чижова, Ю.Г. Шабашева, Н.Ю. Ляшенко // Стратегические ориентиры инновационного развития АПК в современных экономических условиях. Материалы международной научно-практической конференции: в 5 частях. - Волгоград - 2016. - С. 333-336.

7. Ляшенко, Н.Ю. Совершенствование способов лечения коров больных хроническим цервицитом и эндометритом / К.А. Баканова, В.Д. Кочарян, Н.Ю. Ляшенко, В.С. Авдеенко // Инфекционные болезни животных и антимикробные средства. Материалы международной научно-практической конференции – Саратов - 2016. - С. 21-26.
8. Ляшенко, Н.Ю. Применение препаратов цефалоспоринового ряда для лечения хронического эндометрита у коров / Н.Ю. Ляшенко, В.С. Авдеенко, Е.У. Байтлесов // Актуальные проблемы ветеринарной хирургии, онкологии и терапии. Материалы международной научно-практической конференции - Саратов - 2016. - С. 106-109.
9. Ляшенко, Н.Ю. Выявление информативных маркеров в лейкограмме у коров при остром и хроническом эндометрите / Н.Ю. Ляшенко, В.С. Авдеенко, Е.У. Байтлесов // Актуальные проблемы ветеринарной хирургии, онкологии и терапии. Материалы международной научно-практической конференции – Саратов - 2016. - С. 103-106.
10. Ляшенко, Н.Ю. Эффективность антибактериальных препаратов при терапии метритов у коров / Ляшенко Н.Ю., Авдеенко В.С. // В сборнике: 21 век: фундаментальная наука и технологии. Материалы XI международной научно-практической конференции - North Charleston, SC, USA. - 2017. С. 10-12.
11. Ляшенко, Н.Ю. Эффективность антибактериальных препаратов при терапии острого послеродового эндометрита у коров / Н.Ю. Ляшенко // Сборник публикаций научного журнала «Globus». Материалы VII международной научно - практической конференции I часть «Достижения и проблемы современной науки», 3 апреля 2016 г. - Санкт- Петербург -. 2016. - С. 29-31.
12. Ляшенко, Н.Ю. Различие и сходство в верификации диагноза заболеваний матки у коров в ранний послеродовой период / К.А. Баканова, В.Д. Кочарян, О.В. Пугачева, Н.Ю. Ляшенко // Эколого-мелиоративные аспекты рационального природопользования. Материалы международной научно-практической конференции. – Волгоград - 2017. - С. 241-246.