

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВЕТЕРИНАРИИ СИБИРИ
И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА



На правах рукописи

РАСПУТИНА Ольга Викторовна

**РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
НА ОСНОВЕ АРОКСИАЛКАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЖИВОТНЫХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ
УСЛОВНО ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРОЙ**

16 00 03 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология,
микология с микотоксикологией и иммунология
16 00 04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
доктора ветеринарных наук


2007

Новосибирск - 2007

Работа выполнена в ГНУ Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока Сибирского отделения Российской академии сельскохозяйственных наук

Научный консультант

доктор ветеринарных наук,
профессор
Шкиль Николай Алексеевич

Официальные оппоненты

доктор ветеринарных наук,
профессор
Самоловов Андрей Артемович
(ГНУ ИЭВСиДВ СО Россельхозакадемии),

доктор биологических наук,
профессор
Колесников Владимир Алексеевич
(ФГОУ ВПО Красноярский
государственный агроуниверситет),

доктор ветеринарных наук,
профессор
Черных Валерий Георгиевич
(ГНУ НИИВВС СО Россельхозакадемии)

Ведущая организация

**Государственное научное учреждение
Краснодарский научно-иссле-
довательский ветеринарный институт**

Защита состоится «__» _____ 2007 г в «__» ч на заседании диссертационного совета Д 006 045 01 при ГНУ Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СО Россельхозакадемии по адресу 630501, Новосибирская обл, Новосибирский р-н, п Краснообск, СО Россельхозакадемии, ГНУ ИЭВСиДВ

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНСХБ СО Россельхозакадемии

Автореферат разослан «__» _____ 2007 г

Ученый секретарь
диссертационного совета



Г М Стеблева

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одним из важнейших условий повышения рентабельности животноводческой отрасли сельского хозяйства, в том числе и молочного скотоводства, является высокий уровень воспроизводства стада, достичь который возможно при условии снижения заболеваемости коров-матерей и полученного приплода

В среднем, по регионам России заболеваемость телят респираторными патологиями в 2005 году составила 25%, желудочно-кишечными - 36,9%, заболеваемость коров акушерско-гинекологической патологией - 19,2%, при следующих показателях терапевтической эффективности болезни репродуктивных органов - 86,2%, мастит – 87,8%, болезни молодняка – 88,8% (В М Пахмутов с соавт, 2006) В некоторых регионах России наряду с возрастанием заболеваемости коров и телят снижается эффективность терапевтических мероприятий Так, в Новосибирской области заболеваемость коров эндометритом с 2003 г по 2006 г возросла на 6,31%, а показатель терапевтической эффективности за этот же период сократился на 3,9% до (82,1%)

Указанные болезни носят факторный инфекционный характер и проявляются в виде ассоциативной инфекции с участием условно патогенной микрофлоры, вирусов, хламидий, микоплазм (П М Митрофанов, 1981, А С Ковалев, 1989, И И Фельдман, 1990, А Л Буланкин, 1996, Б М Авакаянц, 1997, У А Мищенко, 2002, Ш А Джамалутдинов с соавт, 2003, Н А Шкиль с соавт, 2003, Г Н Кузьмин, 2006, К В Леонов, 2006)

Развивающиеся патологические процессы характеризуются снижением локального и общего иммунного статуса животных, активацией свободнорадикальных механизмов и перекисного окисления липидов, развитием интоксикационных процессов (В А Томчук с соавт, 2003, В И Слободяник, 2005, А Г Нежданов, 2005, Н И Полянец с соавт, 2006) и диктуют необходимость комплексного терапевтического подхода

Комплексный подход лечения болезней у животных основан на применении комплекса или комплексных (комбинированных) лекарственных средств, которым, в силу их явных преимуществ, отдается предпочтение Разработка и изучение комплексных препаратов впервые были проведены профессором Ю Я Дольниковым (1985, 1988) при создании «препаратов-комбитеров» серии стартина для лечения массовых желудочно-кишечных болезнях телят

Следовательно, очевидна необходимость использования, наряду с широко распространенной антибиотикотерапией, лекарственных средств с иммуностимулирующим, антиоксидантным и антиоксическим эффектом В особенности, это касается лечения новорожденных телят, которые потенциально подвержены развитию вторичного иммунодефицита (С С Абрамов, 1984, Я Н Глухов, 1989, Р П Пушкарев с соавт, 1991, А Г Нежданов с соавт, 2005, Ю Н Федоров, 2005)

Несмотря на значительные успехи ветеринарной фармации, выбор лекарственных средств с указанными свойствами ограничен, а их применение не обеспечивает должный лечебно-профилактический эффект

Комплексные лекарственные средства необходимо разрабатывать с учетом механизмов патогенеза болезни. Компоненты препарата должны сочетать многосторонний фармакологический эффект и этиопатогенетическую направленность.

Указанными свойствами, в частности, обладает производное ароксилканкарбоновой кислоты, аналог синтетического фитогормона - трис(2-оксиэтил)аммония орто-крезоксиацетат (ТАОК), используемый в медицине при лечении вирусных и бактериальных инфекций (М.Г. Воронков с соавт., 1976, 1996, П.Д. Шабанов с соавт., 2006). В ветеринарии указанное лекарственное средство имеет ограниченное применение (Т.М. Свиридова с соавт., 1989).

Таким образом, создание лекарственных средств на основе ароксилканкарбоновой кислоты в комбинации с другими активными веществами, например, антимикробными, позволит расширить их терапевтическую эффективность, усилить этиопатогенетическую направленность и спектр применения при болезнях у коров и телят.

Цель исследований. Разработать комплексные лекарственные средства на основе ароксилканкарбоновой кислоты, научно обосновать схемы их применения при патологиях, вызываемых условно патогенной микрофлорой (послеродовой гнойно-катаральный эндометрит и мастит у коров, респираторные, желудочно-кишечные болезни у телят).

Задачи исследований

- 1 Теоретически и экспериментально обосновать терапевтический подход к созданию комплексных лекарственных средств на основе ароксилканкарбоновой кислоты при акушерско-гинекологических патологиях у коров и постнатальных болезнях у телят
- 2 Разработать комплексные лекарственные средства на основе ароксилканкарбоновой кислоты и изучить их фармако-токсикологические свойства
- 3 Определить лечебно-профилактическую эффективность препаратов при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите и мастите у коров
- 4 Изучить лечебно-профилактическую эффективность препаратов при респираторных и желудочно-кишечных болезнях у телят

Научная новизна работы. Экспериментально и теоретически обоснована необходимость разработки комплексных лекарственных средств на основе ароксилканкарбоновой кислоты для лечения послеродового эндометрита и мастита у коров, желудочно-кишечных и респираторных болезней у телят постнатального периода.

Установлено, что при указанных заболеваниях коров и телят наблюдается развитие вторичного иммунодефицита, характеризующегося снижением показателей бактерицидной, лизоцимной и фагоцитарной активности.

Впервые установлено, что в организме больных послеродовым эндометритом коров нарушается оксидативный гомеостаз в сторону увеличения прооксидантного потенциала и развития окислительного стресса. Выявлены общие закономерности этиопатогенеза при послеродовом эндометрите, мастите у коров, желудочно-кишечных и респираторных болезнях у телят, характеризую-

щиеся активизацией условно патогенной микрофлоры, свободнорадикальных механизмов и уровня перекисного окисления липидов, снижением факторов локальной и общей резистентности организма, интоксикацией

С учетом вышеизложенного, было разработано три комплексных лекарственных средства на основе ароксилканкарбоновой кислоты, обладающие высокой эффективностью при послеродовом эндометрите, мастите, желудочно-кишечных и респираторных болезнях телят и способы их применения. Разработан способ лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита (патент РФ № 2210363 от 20 08 2003 г), препарат гинодиксин и способ его применения для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита и мастита у коров (патент РФ № 2287329 от 20 11 2006 г), препарат биостил и способ его применения для стимуляции роста и развития животных (патент РФ № 2282973 от 10 09 2006)

Изучены основные фармако-токсикологические свойства разработанных комплексных лекарственных средств: параметры острой, субхронической и хронической токсичности, аллергенные и сенсибилизирующие свойства, местнораздражающее действие на слизистые оболочки. Установлено, что разработанные препараты относятся к малотоксичным соединениям, не обладают кумулятивным эффектом, аллергенными и сенсибилизирующими свойствами, не оказывают отрицательного влияния на воспроизводительную функцию животных.

Изучена фармакокинетика и влияние разработанных лекарственных препаратов на морфологические и биохимические показатели крови, неспецифическую резистентность организма. Лекарственные препараты обладают прямым антиоксидантным действием, обусловленным их компонентным составом, в частности, производным ароксилканкарбоновой кислоты.

Установлено ингибирующее влияние препаратов на процессы перекисного окисления липидов у больных послеродовым эндометритом коров.

Изучено антимикробное действие лекарственных средств в отношении референтных штаммов и полевых культур, выделенных при послеродовом эндометрите и мастите у коров.

Определена лечебно-профилактическая эффективность разработанных препаратов при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите, мастите у коров, желудочно-кишечных и респираторных болезнях телят.

Теоретическая и практическая значимость.

Результаты проведенных исследований вносят существенный теоретический и практический вклад в усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий при послеродовых заболеваниях у коров и постнатальных болезнях телят с участием условно патогенной микрофлоры. Разработана и утверждена Советом по ветеринарным препаратам Департамента ветеринарии Минсельхоза РФ научно-техническая документация на ветеринарное лекарственное средство оксилат (ТУ 9336-002-16923913-00 от 23 мая 2000 г, изменение №1 к ТУ 9336-002-16923913-00 от 13 ноября 2001 г, Наставление № 13-5-2/2053 от 14 июня 2000 г).

Разработана нормативно-техническая документация на препарат гинодиксин, которая прошла экспертизу в ФГУ «ВГНКИ» и находится на регистрации в Россельхознадзоре МСХ РФ

Разработанная нормативно-техническая документация на биостил, находится на экспертных испытаниях в ФГУ «ВГНКИ»

По результатам исследований подготовлены три методические рекомендации, которые утверждены подсекцией «Инфекционная патология животных в регионе Сибири и Дальнего Востока» отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии (протокол № 14 от 17 06 2004 г, протокол № 3 от 14 09 2006 г) и ученым советом ГНУ НИИ аграрных проблем Хакасии (протокол № 9 от 18 07 2005 г)

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях Ученого Совета ГНУ ИЭВСиДВ(2003 - 2006), Всероссийской конференции «Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии» (Краснодар, 2001), 5-й Международной конференции «Научное обеспечение АПК Сибири, Монголии, Казахстана, Беларуси и Башкортостана» (Абакан, 2002), Международной научной конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях» (Воронеж, 2002), 1-ом международном ветеринарном конгрессе (Казахстан, Алматы, 2002), Международной научной конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины и интенсивного животноводства» (Беларусь, Витебск, 2002), Международной конференции «Современные проблемы и достижения аграрной науки в животноводстве и растениеводстве» (Барнаул, 2003), 6-й Международной конференции «Аграрная наука Сибири, Монголии, Казахстана и Башкортостана – сельскому хозяйству» (Павлодар, 2003), XV Международной конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург, 2003), Международной конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины и биологии» (Оренбург, 2003), Международной конференции «Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения» (Белгород, 2003), 7-й Международной научно-практической конференции «Сельскохозяйственная наука АПК Сибири, Монголии, Казахстана и Кыргызстана» (Новосибирск, 2004), Всероссийской конференции «Лекарственные средства для животных и корма» (Москва, 2005), Сибирской международной конференции «Актуальные вопросы ветеринарной медицины» (Новосибирск, 2004), Международной конференции «Современные проблемы эпизоотологии» (Краснообск, 2004), Международном симпозиуме «Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний» (Казань, 2006), 6-й Сибирской ветеринарной конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины» (Новосибирск, 2006), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях» (Краснодар, 2006), Международном научно-практическом конгрессе «Актуальные вопросы ветеринарной медицины» (Санкт-Петербург, 2006), межрегиональных конференциях (Новосибирск, 2000, Барнаул, 2001, Якутск, 2001, Кемерово, 2003)

Публикация результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 41 научная работа, в том числе 7 статей в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК Минобразования РФ («Ветеринария», «Молочное и мясное скотоводство», «Сибирский вестник сельскохозяйственной науки», «Ветеринарная патология»)

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 300 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, практических предложений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 65 таблицами и 10 рисунками. Список литературы включает 606 наименований, из них 507 отечественных и 99 зарубежных авторов.

Внедрение результатов исследований. Разработаны и внедрены в производство 3 комплексных лекарственных средства. По результатам исследований подготовлены три методические рекомендации, которые утверждены подсекцией «Инфекционная патология животных в регионе Сибири и Дальнего Востока» отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии (протокол № 14 от 17.06.2004 г., протокол № 3 от 14.09.2006 г.) и ученым советом ГНУ НИИ аграрных проблем Хакасии (протокол № 9 от 18.07.2005 г.)

Основные материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке ветеринарных врачей в ИВМ НГАУ.

Основные положения, выносимые на защиту.

- 1 Теоретическое и экспериментальное обоснование терапевтического подхода к созданию комплексных лекарственных средств на основе ароксилканкарбонной кислоты при акушерско-гинекологических патологиях у коров и постнатальных болезнях у телят
- 2 Результаты разработки и изучения фармако-токсикологических свойств комплексных лекарственных средств на основе ароксилканкарбонной кислоты
- 3 Лечебно-профилактическая эффективность препаратов при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите и мастите у коров
- 4 Лечебно-профилактическая эффективность препаратов при респираторных и желудочно-кишечных болезнях у телят

Автор выражает глубокую признательность и благодарность научному консультанту профессору Н.А. Шкилю, руководству ЗАО «Росветфарм» в лице М.Н. Дольниковой и Н.А. Дровосекова, кандидату ветеринарных наук, старшему научному сотруднику ГНУ ИЭВСиДВ М.Н. Шадринной за консультационную, методическую и практическую помощь в проведении исследований.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методы исследований и объем работы.

Комплекс экспериментально-клинических исследований, положенный в основу диссертации, выполнен в 1996-2006 гг. на базе ГНУ Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СО Россельхозакадемии, ЗАО «Росветфарм» и хозяйствах региона Сибири.

Часть исследований вошли в планы ГНУ ИЭВСиДВ на 2003-2005 гг по заданию «08 05 Теоретически обосновать и разработать экологически безопасную систему профилактики и лечения желудочно-кишечных болезней животных с использованием ветеринарных препаратов, полученных из местного сырья»

Для изучения распространения заболеваний среди крупного рогатого скота в Новосибирской области проводили анализ отчетной документации Управления ветеринарии Новосибирской области

Научно-исследовательская работа включала в себя теоретические и экспериментальные изыскания по разработке и внедрению комплексных лекарственных средств на основе ароксилканкарбоновой кислоты (синтетического аналога фитогормона), определению их фармако-токсикологических свойств и оценке терапевтической эффективности при болезнях крупного рогатого скота, вызываемых условно патогенной микрофлорой (мастит, послеродовой эндометрит, желудочно-кишечные и респираторные болезни телят)

Антимикробную активность гинодиксина определяли методом серийных разведений в соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных», утвержденными ГУВ МСХ СССР 30 октября 1971 г

Рабочие разведения гинодиксина готовили путем последовательных двукратных разведений в 2 мл мясопептонного бульона (МПБ) с последующим определением минимальной бактериостатической (МБСК) и минимальной бактерицидной (МБЦК) концентраций Параллельно проводили оценку терапевтической эффективности полученных различных МБСК и дифференцирующую концентрацию клинической чувствительности / устойчивости референтных штаммов, полевых культур и их ассоциаций к гинодиксину (А П Красильников, А А Адарченко, 1992 г),

Условно патогенную микрофлору, выделенную от больных коров и телят, дифференцировали в элективных средах Морфологические, культуральные и биохимические свойства изучали по общепринятым методикам Идентификацию проводили, используя «Определитель бактерий Берджи» (1997)

При определении токсикологических параметров разработанных препаратов руководствовались «Методическими указаниями по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве» (Л П Маланин, А П. Морозов, А С Селиванова, 1988) Токсические свойства препаратов определяли по результатам исследований острой, субхронической и хронической токсичности, изучения общего влияния на клиническое состояние животных (белых мышей, белых крыс, коров, телят), раздражающего действия (морские свинки, кролики) LD_{50} , LD_{16} , LD_{84} рассчитывали по методу Кербера (1950) и Г Н Першина (1950) Сенсibiliзирующие и аллергенные свойства препаратов изучали на морских свинках, местнораздражающее действие (на слизистые оболочки и паренхиму вымени) – на кроликах и коровах Для изучения влияния препаратов на воспроизводительную функцию животных использовали белых мышей В процессе опытов проводили необходимые лаборатор-

ные исследования (гематологические, биохимические, иммунологические, патоморфологические)

Для проведения исследований по изучению токсичности разработанных препаратов было использовано 385 белых нелинейных мышей с массой тела 18-21 г, 68 белых нелинейных крыс с массой тела 150-200 г, 32 морские свинки с массой тела 400-500 г, 48 кроликов с массой тела 2-2,5 кг Для изучения действия повышенных доз препаратов на сельскохозяйственных животных использовано 20 клинически здоровых коров и 25 телят черно-пестрой голштинизированной породы 1 - 5 дневного возраста

Испытание терапевтической эффективности лекарственных средств осуществляли при субклиническом и клинических формах мастита, послеродовом гнойно-катаральном эндометрите у коров, постнатальных болезней у телят согласно разработанным схемам Для проведения экспериментов животных формировали по принципу аналогов в опытные и контрольные группы При лечении животных контрольных групп применяли традиционные лекарственные средства в соответствии с действующими инструкциями

До постановки на опыт и после его окончания проводили гематологические исследования Определение эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов проводили общепринятыми методами; биохимических показателей сыворотки крови - на автоматическом многофункциональном спектроанализаторе «Infrapid-61» (Венгрия) в соответствии с методическими рекомендациями ГНУ ИЭВСидВ (2002) Полученные данные обрабатывали при помощи программы-приложения на РС АТ в лаборатории лейкозов ГНУ ИЭВСидВ СО РАСХН В некоторых случаях для определения биохимических показателей использовали следующие методы рефрактометрический (общий белок), нефелометрический (альбумины), цветную реакцию Яффе (креатинин), диацетилмонооксимовый (мочевина), Райтмана-Френкеля (АСТ, АЛТ)

Динамику показателей неспецифической резистентности больных животных изучали до введения лекарственных средств и в различные сроки после окончания их применения Исследования бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови проводили нефелометрическим методом (С И Плященко, В Т Сидоров, 1979) или на автоматическом многофункциональном спектроанализаторе «Infrapid-61» Показатели функциональной активности нейтрофилов (фагоцитарная активность, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс) определяли по методике С И Плященко, В Т Сидорова (1985)

Перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантную активность организма (АОА) и влияние на них разработанных препаратов и их компонентов, оценивали по концентрации малонового диальдегида и α -токоферола в сыворотке крови белых мышей методом Y Yagi (1976) по реакции с тиобарбитуровой кислотой и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (S D Cuesta, C M Castro, 1986, H Takeda, et al, 1996, G N Noll, 1996)

Оценку прооксидантной (ПОА) и антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови больных эндометритом коров, проводили до лечения и после окончания курса терапии ПОА сыворотки крови определялась по методу

Д Н Маянского с соавт (1996) Оценку АОА проводили хемилюминесцентным методом по методике Г И Клебанова с соавт (1999) по степени торможения ХЛ тестируемыми образцами сыворотки крови в системе $\text{Nb} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{люминол}$ Для более детального изучения взаимодействия про- и антиоксидантной систем рассчитывали коэффициент их соотношения (K_C) по следующей формуле $K_C = \text{ПОА} / \text{АОА}$

Для установления дозо-зависимого антиоксидантного эффекта препараты тестировали *in vitro* Для оценки ПОА и АОА препаратов в кюветы для хемилюминесцентного анализа (вместо сыворотки крови) добавляли препарат в следующих концентрациях 100%, 75%, 50%, 25% и 10%

Вышеуказанные исследования проводились в лаборатории патофизиологии Института клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения Академии медицинских наук

Фармакокинетику препаратов изучали в различные сроки после их введения по содержанию активнорействующих веществ в биологических жидкостях (крови, моче, молоке), используя спектрофотометрический метод Подготовку проб для анализа осуществляли общепринятыми методами, описанными в работах Е Н Падейской с соавт (1974, 1978), В П Шуклина с соавт (2006г)

Производственные испытания лечебной эффективности изучаемых препаратов проведены в хозяйствах Новосибирской, Кемеровской, Томской области и Алтайского края

Испытание оксилата проведено на поголовье 3554 коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом Опытных коров лечили оксилатом в соответствии с разработанным наставлением, контрольных – согласно «Методических указаний по диагностике, лечению, профилактике акушерско-гинекологических болезней (МСХ СССР, 1985) и ветеринарному контролю за воспроизводительной функцией коров» (МСХ СССР, 1985)

Испытание гинодиксина проведено на поголовье 1539 коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом и различными формами мастита (1957гол) Опытных животных лечили гинодиксином в соответствии с разработанной инструкцией по применению, контрольных – в соответствии с «Методическими указаниями по диагностике, лечению, профилактике акушерско-гинекологических болезней и ветеринарному контролю за воспроизводительной функцией коров» (МСХ СССР, 1985) и «Рекомендациями по борьбе с маститом коров» (МСХ СССР, 1985)

Биостил испытан на 2133 телятах с профилактической и лечебной целью при респираторной и желудочно-кишечной патологиях, обусловленных условно патогенной микрофлорой Опытным телятам применяли биостил в соответствии с разработанной инструкцией, контрольных животных лечили по традиционной схеме, принятой в хозяйстве Биостил применяли с целью повышения мясной продуктивности и сохранности бычков – откормочников Опытным животным (14 гол) биостил вводили в корм в соответствии с разработанной нами инструкцией, контрольные содержались на обычном рационе (14 гол) и с добавлением в основной рацион премиксов (14 гол)

Экономическую эффективность применения разработанных лекарственных средств определяли по «Методике определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», утвержденной Департаментом ветеринарии Минсельхозпрода России 21 февраля 1997 г.

Все полученные цифровые материалы обработаны методами математической статистики, принятыми в биологии и медицине (ГФ Лакин, 1990) Статистическая обработка отдельных материалов осуществлялась с помощью лицензированных пакетов прикладных программ «Statistica 5 0» и «Microsoft Excel 7 0» на PC Pentium-IV

Промышленное производство разработанных лекарственных средств организовано в ЗАО «Росветфарм» в соответствии с документацией, утвержденной Департаментом ветеринарии МСХ РФ и Россельхознадзором

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1. Экспериментальное и георетическое обоснование терапевтического подхода к созданию комплексных лекарственных средств на основе ароксилканкарбоновой кислоты при акушерско-гинекологических патологиях у коров и постнатальных болезнях у телят

Анализ данных ветеринарной отчетности по форме 2-Вет, представленных Управлением ветеринарии Новосибирской области за 2002-2005 гг, указывает на широкое распространение массовых заболеваний среди репродуктивного стада и молодняка

Высокий показатель заболеваемости среди молодняка крупного рогатого скота (74,17-80,52%) имел тенденцию возрастания к 2005 г (6,16%) Заболеваемость органов пищеварения за анализируемый период составила 30,57-36,31% и сократилась к 2005 г на 5,53%, органов дыхания – 41,45-47,45% с тенденцией сокращения на 7,93% Падеж молодняка по причине болезней органов пищеварения сократился к 2005 г на 27,74%, органов дыхания - 26,65%, вынужденный убой - 40,24%, и 29,72% соответственно

Заболеваемость репродуктивной системы у коров за 4-х летний период существенно не изменяется и находится в пределах 8,5-11,7% с тенденцией снижения (на 27,1%) к 2005 г Отмечается резкое сокращение падежа, обусловленного данной патологией За анализируемый период он снизился на 45,28% или в 1,8 раза В противоположность этому в 2005 г в 9,1 раза возросло количество вынужденно убитых животных по сравнению с 2002 г. Этот факт можно, очевидно, объяснить тем, что возрастает количество патологий репродуктивной системы, трудно поддающихся лечению вследствие хронизации процесса или недостаточной эффективности используемых лекарственных препаратов

Наши исследования показали, что заболеваемость коров послеродовым эндометритом достигает 36,36-90% Количество коров, многократно осеменяемых и оплодотворяющихся только после третьего-восьмого осеменения, составляет 8,63% - 70,99%

Установлено, что заболевание коров эндометритом и неадекватное лечение, сопровождается хронизацией патологического процесса с развитием субклинического эндометрита, многочисленными неплодотворными осеменениями (от 3 до 7), рецидивами в послеродовом периоде

При изучении этиологии данных заболеваний, мы пришли к выводу, о том, что условно патогенная микрофлора играет определенную роль в развитии патологии репродуктивной системы у коров и постнатальных болезней у телят

При бактериологическом исследовании маточно-влагалищных выделений 36 коров больных послеродовым эндометритом, выделили различную микрофлору, среди которой преобладали стрептококки, диплококки, стафилококки, эшерихии (табл 1)

Таблица 1 – Микробиоценоз маточно-влагалищных выделений коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом

Микроорганизмы	Частота выявления у больных коров	
	Абсолютное число	%
<i>Streptococcus</i>	22	61,11
<i>Staphylococcus</i>	12	33,33
<i>Diplococcus</i>	15	41,67
<i>Escherichia</i>	7	19,44
<i>Proteus</i>	5	13,89
<i>Bacillus subtilis</i>	7	19,44
<i>Yersinia</i>	6	16,67
<i>Micrococcus</i>	5	13,89
<i>Klebsiella</i>	1	2,78
<i>Nocardia</i>	1	2,78
<i>Fungi (Candida, Aspergillus, Mucor)</i>	4	11,11
<i>Chlamidia</i>		
метод световой микроскопии	11 (из 22)	50
ПЦР	4 (из 8)	50
<i>Mycoplasma</i>	6 (из 11)	54,54

Данные таблицы свидетельствуют о преимущественном выделении стрептококков, диплококков и стафилококков. Реже высеваются культуры эшерихий, протея, *Bacillus subtilis*, йерсений, микрококки. Роль йерсений в развитии эндометрита у коров почти не изучена. В наших исследованиях культуры йерсений были изолированы от 16,67% коров, больных эндометритом.

Во всех случаях изолировали ассоциации микроорганизмов, состоящие из 2-8 монокультур. Сочетание хламидий со стрептококками и диплококками встречалось наиболее часто - 100% и 80% случаев соответственно. Ассоциации микоплазм и хламидий выявляли в 50% проб. В сыворотках крови у 37,5% коров обнаружены антитела к микоплазмам рода *M bovis*, *M bovis genitalium*, *M alcaescens* в титрах 1:80, 1:160.

Патогенность была выражена в ассоциациях стафилококки, диплококки, эшерихии, протей Монокультуры йерсений, *Bacillus subtilis* были апатогенны для белых мышей

При исследовании методом ПЦР 152 проб клинического материала от быков, больных коров и телят было установлено, что уровень инфицирования хламидиями коров, больных гинекологическими болезнями, в исследованных хозяйствах составляет 38,89 - 80%, телят 37,04 - 40%

При бактериологическом анализе 21 пробы молока коров, больных клиническими формами мастита (серозный, серозно-катаральный), выделяли условно патогенную микрофлору, представленную различными ассоциациями, в которых преобладали диплококки (100%), стрептококки (85,71%), стафилококки (71,43%), *Bacillus subtilis* (35,71%), клостридии (28,57%), кишечная палочка, йерсении (21,43%), арканобактерии, коринебактерии, грибы рода *Candida* (7,14%)

Преимущественно изолировали следующие ассоциации

– клостридии, коринебактерии, стрептококки, стафилококки, диплококки, *Bacillus subtilis*,

– стрептококки, стафилококки, диплококки,

– стафилококки, диплококки, эшерихии, клостридии, йерсении,

– стрептококки, стафилококки, диплококки, лактобациллы, *Bacillus subtilis*

Выделенная микрофлора была высоко чувствительна к мастисану-А, тетрациклину, мастициду, гинодиксину Ассоциация культур стрептококки, стафилококки проявляла чувствительность к большинству антибактериальных препаратов К тетрациклину, неомицину, гентамицину была проявлена чувствительность только в двух случаях Установлена слабая чувствительность выделенных культур к эритромицину Все выделенные ассоциации не были патогенными для белых мышей

При бактериологическом исследовании биологического материала от телят с признаками поражения желудочно-кишечного тракта, которое проводили с целью изучения фонового микробиологического пейзажа, были выделены патогенная кишечная палочка, протей и кокковая микрофлора (стрепто-, стафилококки, диплококк)

Анализ результатов, полученных при изучении иммунологического профиля животных, больных факторными инфекциями, показал, что у большинства животных отмечается снижение лизоцимной (ЛАСК), бактерицидной (БАСК) и фагоцитарной активности (ФАН) сыворотки крови (табл 2)

У коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, ЛАСК понижена на 6,5%, БАСК на 16,56%, ФАН на 23,9% по сравнению со здоровыми

Прооксидантная активность сыворотки крови (ПОА) у них была в 5,4 раза выше, чем в контроле ($P < 0,001$) В то же время антиоксидантная активность (АОА) сыворотки крови этой группы животных достоверно снижалась в

2,18 раза, а показатель K_C был значительно выше (в 20,8 раза), чем у здоровых коров ($P < 0,001$)

Таблица 2 – Показатели естественной резистентности и антиокислительной активности сыворотки крови у больных животных

Показатель	Возрастная группа				
	коровы		телята		
	здоровые	больные эндометритом	здоровые	с симптомами диареи	с симптомами респираторного заболевания
ЛАСК, %	19,42±1,26*	18,16±1,01*	11,86±0,21*	9,77±0,34 *	9,45±0,17 *
БАСК %	64,45±1,23**	53,78±1,17	47,87±0,68**	34,91±1,12**	35,14±0,63**
ФАН, %	49,42±2,56 **	37,61±2,08	44,23±1,98*	36,17±2,08*	34,21±1,64*
АОА, отн ед	33,4±2,15 **	11,63±1,92	-	-	-
ПОА, отн ед	278,3±14,2 ***	1501,90±346 51	-	-	-
ПОА/АОА (K_C)	8,3±1,12	172,34±30,46			

* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ по сравнению со здоровыми животными

Проокислительная активность сыворотки крови (ПОА) у них была в 5,4 раза выше, чем в контроле ($P < 0,001$) В то же время антиокислительная активность (АОА) сыворотки крови этой группы животных достоверно снижалась в 2,18 раза, а показатель K_C был значительно выше (в 20,8 раза), чем у здоровых коров ($P < 0,001$)

Показатели естественной резистентности снижаются также у телят, больных диареей и респираторной патологией БАСК на 27,1 и 26,59%, ЛАСК на 17,62 и 20,32%, ФАН - на 18,22 и 22,65% соответственно

Полученные нами данные, совпадают с результатами исследований отечественных ученых, указывающих на снижение уровня локальной и общей резистентности организма при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите, мастите коров и постнатальных болезнях телят (Г Г Скрипченко, Н Б Беляева, 1989, В.И Слободяник, 2005, А Н Турченко, 2001, В И Михалев с соавт , 2002, А В Андреева, 2003, П М Бондарчук, 2005, А Г Нежданов с соавт , 2005)

В И Слободяник (1995, 2005), В А Томчук, Д А Мельничук (2003) установили, что при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у телят и мастите у коров развивается выраженный окислительный стресс

При остром течении указанных заболеваний у коров и телят наблюдается высокий уровень интоксикации организма, источниками которой являются продукты разложения патологически измененной ткани воспалительного очага и эндотоксинов, вырабатываемых в процессе жизнедеятельности условно патогенной микрофлоры (В В Субботин с соавт , 2001, А С Кашин с соавт , 2003, В Иванов с соавт , 2004, Ю Н Федоров, 2005, В А Мищенко с соавт , 2006, В И Мозжерин с соавт , 2006, Н И Полянцев с соавт , 2006)

Указывая на взаимосвязь между постнатальными болезнями телят, послеродовым эндометритом и маститом коров, Г В Зверева (1956), Т А Томов (1958), В И Рубцов (2006) отмечают, что в 10-30% случаев послеродовой эндометрит является не только причиной мастита, но и снижения молочной продуктивности, санитарного качества молока и возникновения желудочно-кишечных болезней у телят Коровы, переболевшие в раннем возрасте диареей, имеют пониженную оплодотворяемость и молочную продуктивность, а телята от таких коров рождаются с признаками врожденной гипотрофии и низкой жизнеспособности (В В Субботин, М А Сидоров, 2001, Ю Н Федоров, 2005)

Таким образом, на основании результатов исследований отечественных ученых и полученных данных, установлено, что массовые заболевания у коров и телят, которые регистрируются в соответствующие физиологические периоды, являющиеся критическими для данной группы животных (у коров послеродовой период, у телят – ранний постнатальный), имеют общие этиопатогенетические особенности, отраженные на рис 1

Массовый характер болезней, наличие общих этиологических и патогенетических закономерностей в их развитии, основывают необходимость разработки лекарственных средств, сочетающих антимикробное, противовоспалительное, антиоксическое действие, стимулирующих резистентность и антиоксидантную активность организма

При конструировании препаратов с указанными свойствами в качестве активноедействующего вещества нами использовано химическое соединение трис (2-оксиэтил)аммония орто-крезоксацетат (ТАОАК), относящееся к производным ароксилканкарбоновых кислот, химическому классу – триэтанолламины В медицинской практике соединение применяется в качестве иммуностимулирующего и адаптогенного средства, способного стимулировать клеточный, гуморальный иммунитет (М Г Воронков с соавт , 1996) Препарат обладает сочетанными гемо- и иммунопозмодулирующими свойствами, выраженным антиоксическим, антиоксидантным и гепатопротекторным действиями, стимулирует половую и репродуктивную активность (М Г Воронков с соавт , 1976, 1996, П Д Шабанов с соавт , 2006) Препарат относится к малотоксичным соединениям, не оказывает побочных эффектов, хорошо переносится организмом В ветеринарии применяется для повышения репродуктивной активности, стимуляции роста и развития животных (Т М Свиридова, В И Горохова, Л В Ефремова, 1989)

Разработанные нами лекарственные средства представляют собой многокомпонентные комплексные растворы, включающие трис(2-оксиэтил)аммония орто-крезоксацетат и, в зависимости от направленности, антибактериальные или иммуностимулирующие компоненты

Наши научные исследования по разработке средств и способов лечения болезней, вызываемых условно патогенной микрофлорой (эндометриты, мастит, болезни телят постнатального периода) явились продолжением научных работ профессора Ю Я Дольникова.

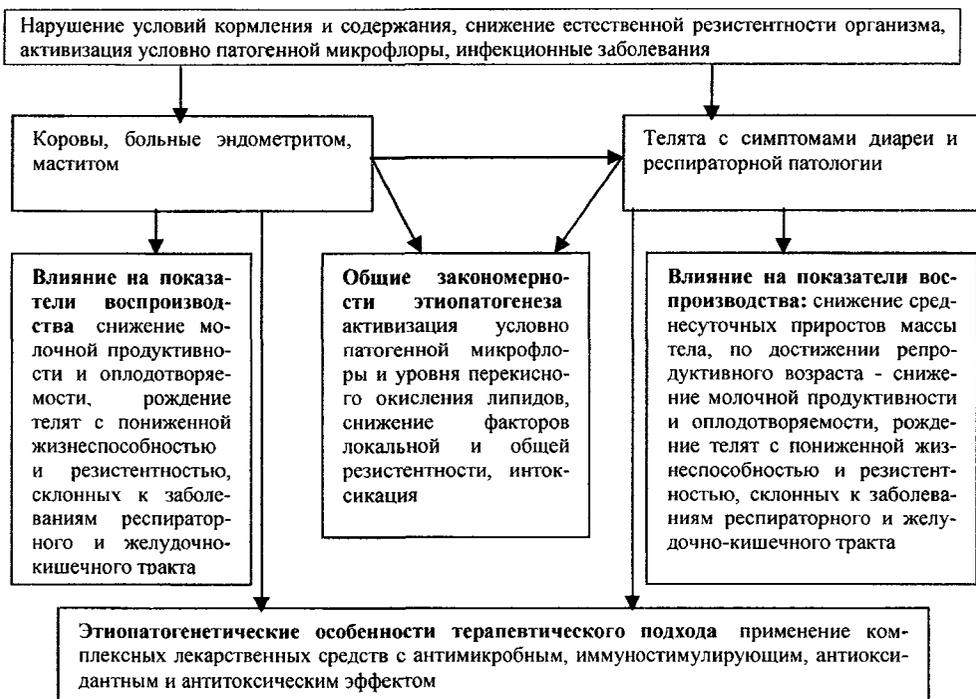


Рисунок 1 – Этиопатогенетическая взаимосвязь между послеродовым эндометритом, маститом и постнатальными заболеваниями телят

2.2.2. Лекарственное средство оксилат для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров

2.2.2.1. Изучение параметров токсичности оксилата

Оксилат представляет собой стерильную, прозрачную жидкость светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом. В состав препарата входят ортокрезоксиацетат /2-оксиэтил/ аммония-аммониевая соль ортокрезоксиуксусной кислоты, стимуляторы обмена веществ и резистентности организма, местный антисептик и вода. Препарат применяется для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров подкожно или в параректальную клетчатку в дозе 10-15 мл/гол 1 раз в день в течение 4 – 5 дней.

Результаты опытов показали, что однократное введение оксилата внутрь в дозах 15 мг/кг -1500 мг/кг не сопровождается отклонениями в клиническом состоянии мышей. В течение опыта они охотно поедали корм, сохраняли нормальную подвижность и ничем не отличались от группы контрольных животных.

Результаты второго этапа опыта, где были использованы дозы, превышающие максимальную дозу первого этапа опыта в 2 - 4,5 раза, указали на от-

сутствие резко выраженных признаков токсикоза, приводящих к гибели опытных животных У мышей был сохранен аппетит, двигательная активность и норковый рефлекс соответствовали норме На основании вышеизложенного, оксилат в дозах 15 - 7000 мг/кг массы тела животных при однократном введении внутрь не вызывает явлений токсикоза у опытных животных и, в соответствии с ГОСТ 12 1 007-76 «Вредные вещества Классификация и общие требования безопасности» относится к малотоксичным соединениям IV класса опасности Многократное подкожное введение оксилата в дозе превышающей среднюю терапевтическую дозу для коров в 15 раз (150 мг/кг массы тела) не вызывало явлений токсикоза и не влияло на антитоксическую функцию печени Медикаментозный сон белых мышей на фоне оксилата характеризовался как нормальный и соответствовал $59,0 \pm 1,87$ мин

При изучении аллергизирующих свойств оксилата у опытных животных не отмечали патологической реакции со стороны кожи и подкожной клетчатки Не выявлено инфильтратов и очагов изъязвлений на участках аппликации оксилата Физиологический раствор натрия хлорида резорбировался в течение 56 - 57 мин

2.2.2.2. Влияние оксилата на микробиоценоз и цитологический состав маточно-влагалищного экссудата коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом

Результаты исследований показали, что острая стадия послеродового гнойно-катарального эндометрита коров сопровождается увеличением размеров матки, снижением ее эластичности, наличием флюктуации и обильными выделениями слизисто-гнойного характера с преобладанием в цитологическом составе гранулоцитов (табл 3)

Таблица 3 – Цитологический состав влагалищной слизи коров до и после лечения оксилатом

Группа	Цитограмма					
	Эпителиальные клетки	Макрофаги	Лимфоциты	Нейтрофилы		
				П	Ю	С
опытная	<u>25,04±0,25</u>	<u>9,80±0,1</u>	<u>20,06±0,5</u>	<u>4,35±0,01</u>	<u>0</u>	<u>40,75±0,12</u>
	88,0±2,64**	2,0	0	1,0	0	9,0±1,43**
контрольная	<u>20,33±0,6</u>	<u>11,33±0,12</u>	<u>21,33±0,32</u>	<u>5,67±0,18</u>	<u>0</u>	<u>42,0±2,06</u>
	16,34±0,8	9,26±0,1	18,33±0,81**	6,81±1,06	0	49,25±3,41

- В числителе показатели до лечения, в знаменателе - на девятый день опыта
- ** - $P < 0,01$ по сравнению с контролем

Микробный пейзаж маточно-влагалищного экссудата коров характеризовался, в основном, тремя-шестью видами условно-патогенных бактерий Патогенные изоляты обнаружены в 30% проб Они были представлены стафилококками, стрептококками и протеем Степень патогенности была выше в ассоциациях, чем в монокультурах

После введения оксилата у большинства коров (80,95%) опытной группы отмечено уменьшение размеров матки, восстановление ее ригидности, резкое

увеличение влагалищных выделений на пятый - шестой дни опыта и постепенное их уменьшение к восьмому дню. На девятый день опыта лохии имели вид прозрачных тяжей, выделялись в незначительном количестве. В цитограмме преобладали эпителиальные клетки.

В контрольной группе коров клинические симптомы сохранялись в течение 12 дней. Положительная динамика отмечена на 15-ый день. Она характеризовалась восстановлением размеров матки, изменением характера и цитологического состава лохий в 88% случаев.

Бактериологическими исследованиями, проведенными через три дня после терапии оксилатом, установлено значительное уменьшение числа колоний культур в посевах влагалищной слизи коров опытной и контрольной групп. Исключением являются колонии *Proteus vulgaris*, количество которых у коров контрольной группы к концу опыта не снизилось.

Таким образом, применение оксилата в качестве терапевтического средства при гнойно-катаральном эндометрите коров, стимулирует репаративные процессы в слизистой оболочке родовых путей, способствует нормализации цитологической картины влагалищного мазка и микробиоценоза влагалища.

2.2.2.3. Фармакокинетика препарата оксилат

Проведенные исследования показали, что через два часа после однократного введения оксилата в терапевтической дозе концентрация активное действующего вещества - трис (2-оксиэтил) аммония орто-крезоксид-ацетата (ТООАК) в сыворотке крови составляет 0,79 - 1,93 мкг/мл, через 6 часов она снижается на 25%, через 24 часов - на 53%. Спустя 48 часов ТООАК в сыворотке крови не обнаруживается.

Концентрация ТООАК в моче через 2 часа после однократного введения оксилата составляет 0,91 - 1,61 мкг/мл, через 6 часов увеличивается на 44%, через 24 и 36 часов снижается до 0,79 - 1,21 мкг/мл и 0,19 - 0,43 мкг/мл соответственно. Спустя 48 часов ТООАК в моче не обнаруживается.

Анализ проб сыворотки крови и мочи после двух- и пятикратного введения оксилата показывает, что препарат не обладает способностью кумулироваться в организме. Значения концентраций ТООАК в пробах через 2, 6, 12, 24, 36 и 48 часов после последнего введения, сопоставимы с аналогичными данными после однократного введения.

2.2.2.4. Терапевтическая эффективность оксилата и его влияние на клиническое состояние, гематологический профиль, естественную резистентность больных послеродовым эндометритом коров

В опыте находилось 168 коров черно-пестрой породы, живой массой 345-360 кг, в возрасте 4-6 лет со средней молочной продуктивностью 3900 кг. Коровам с диагнозом послеродового эндометрита применяли оксилат в виде подкожных инъекций или в параректальную клетчатку в дозе 15 мл/гол ежедневно, в течение 5 дней. Контрольным животным-аналогам (20 коров) вводили левотетрасульфид внутриматочно, согласно инструкции по применению препарата.

У больных коров регистрировали увеличение размеров матки, снижение эластичности и флюктуацию ее тканей. Из влагалища обильно выделялась слизь с примесью гноя. После применения оксилата у большинства животных (80,95%) отмечали уменьшение размеров матки, восстановление ее ригидности, резкое увеличение влагалищных выделений на 5-6-й дни опыта и постепенное уменьшение к 8-му дню. Через 9 дней лохии имели вид прозрачных тяжей. В контрольной группе у животных клинические признаки болезни сохранялись в течение 12 дней. Положительную динамику отмечали на 15-й день опыта. Она характеризовалась восстановлением размеров матки и изменением характера лохий в 88% случаев. В опытной группе на 8-12-й день опыта выздоровело 94,54% коров (сервис-период $39,53 \pm 3,61$ дней), в контрольной на 15-16-й день – 80% (сервис-период - $63,84 \pm 4,65$ дней).

Содержание гемоглобина и эритроцитов у коров контрольной и опытной группы оставалось стабильным в течение всего периода наблюдений. После лечения оксилатом количество лейкоцитов увеличилось до $8,01 \pm 0,88 \times 10^9$ /л (на 5,1%), а к 17-23-дню послеродового периода уменьшилось до $7,46 \pm 0,63 \times 10^9$ /л. У коров контрольной группы количество лейкоцитов сократилось на 7,8%, и на 12,32% соответственно. Уровень общего белка после лечения оксилатом снижался на 7,66% (до $69,90 \pm 0,70$ г/л), а к 17-23-дню послеродового периода повышался на 3,43% (до $78,30 \pm 3,0$ г/л). В контрольной группе наблюдали обратную закономерность: снижение к концу опыта до $67,0 \pm 4,30$ г/л (на 8,84%).

Щелочной резерв у коров опытной группы изменялся незначительно и к концу опыта не отличался от показателя в контрольной. Содержание кальция и фосфора в процессе эксперимента соответствовало нижней границе физиологической нормы и имело тенденцию к снижению на 17-23-дни послеродового периода. У животных опытной группы содержание кальция в сыворотке крови уменьшалось на 7,6%, фосфора на 8,5%, у коров контрольной группы – на 13,1% и 38,3% соответственно.

Уровень общих липидов находился в пределах физиологической нормы и характеризовался стабильностью среди опытных животных. Содержание холестерина у коров опытной и контрольной групп превышало физиологическую норму, но в опытной его уровень оставался стабильным в течение всего периода наблюдений, в контрольной к концу опыта возрастал на 16,18% ($P < 0,05$).

Содержание витаминов А, Е у всех животных до опыта было ниже физиологической нормы и к 17-23-му дню послеродового периода наблюдали дальнейшее его снижение в контрольной группе (витамина А на 14,8%, витамина Е на 47,3%). У коров опытной группы концентрация витамина Е к концу опыта уменьшалась на 13,6%, однако на 5-й день после лечения оксилатом наблюдали кратковременное повышение его уровня до $7,44 \pm 1,16$ мкголь/л ($P < 0,05$). При этом содержание витамина А к 17-23-му дню послеродового периода увеличивалось на 19,7% ($P < 0,05$).

Фагоцитарная активность у коров опытной группы достоверно возрастала после лечения оксилатом на 20,53% и к концу опыта снижалась на 19,8%, но была выше, чем у коров контрольной группы ($P < 0,05$), где уровень данного

показателя сохранял тенденцию к снижению в течение всего периода наблюдений Фагоцитарный индекс возрастал после терапии в 1,6 раза ($P < 0,05$), к 17-23-му дню послеродового периода незначительно снижался, но был выше исходных значений (до начала лечения) на 23,4% У коров контрольной группы данный показатель снижался на 16,4% и 21,1% ($P < 0,05$) в соответствующие периоды наблюдений

Таким образом, применение оксилата способствует нормализации гематологических показателей, повышению активности клеточных факторов иммунитета, уровня общего белка, жирорастворимых витаминов (А, Е), стабилизации обмена холестерина и общих липидов Эффективность лечения оксилатом составляет 94,64%, при этом срок выздоровления сокращается на $6,75 \pm 0,82$ дней, а количество дней бесплодия уменьшается в 1,7 раза

2.2.2.5. Результаты производственных испытаний оксилата при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите у коров

Лечебную эффективность оксилата при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите в производственных условиях определяли в 2000-2005 гг на 1781 корове в 9 хозяйствах Новосибирской и Кемеровской областей Результаты исследований представлены в табл 4

Таблица 4 – Терапевтическая эффективность оксилата при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите у коров

Административная единица	Кол-во хозяйств	Подвергнуто лечению, гол		Выздоровело, %	
		контроль	опыт	контроль	опыт
Новосибирская область	8	988	1658	$84,5 \pm 2,53$	$93,1 \pm 1,13$
Кемеровская область	1	67	123	$86,2 \pm 1,45$	$94,31 \pm 1,09$
Итого	9	1055	1781	$85,35 \pm 1,43$	$93,7 \pm 2,37$

Проведенные испытания показали, что терапевтическая эффективность оксилата при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите выше средств традиционной терапии на 8,35%

Способ применения оксилата удобен, не требует больших затрат рабочего времени, не связан с функциональным состоянием шейки матки, препарат может вводиться при закрытом ее канале

2.2.3. Применение гинодиксина при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите и мастите у коров

2.2.3.1. Токсикологическая оценка гинодиксина

В состав препарата гинодиксин входят 1,4-Ди-N-окись 2,3-бис (оксиметил) хиноксалин, ортокрезоксиацетат /2-оксиэтил/ аммония – аммониевая соль ортокрезоксиуксусной кислоты, органические растворители и вода Препарат представляет собой стерильный, прозрачный раствор желто-зеленого цвета

Гинодиксин применяли для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита, серозного, серозно-катарального и субклинического мастита у коров. Для лечения эндометрита препарат вводили внутриматочно, в дозе 100 мл/гол один раз в день в течение 4-5 дней. Для лечения мастита - интерцистернально, по 10 мл один раз в день в течение 2-4 дней после предварительной дезинфекции соска и сдаивания секрета.

При изучении токсикологических свойств гинодиксина были получены следующие данные: ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении для белых мышей - 47,5 мл/кг (475,0 мг/кг), ЛД₁₆ - 34 мл/кг (340 мг/кг) массы тела. Препарат не токсичен для белых беспородных крыс при введении в желудок и внутрибрюшинно, в дозах, превышающих рекомендованную терапевтическую, в 41-86 раз.

В соответствии с ГОСТ 12 1 007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» гинодиксин относится к малотоксичным соединениям III класса опасности.

Гинодиксин не вызывает явлений токсикоза у белых крыс при многократном внутрибрюшинном введении в дозе, превышающей в 10 раз среднюю терапевтическую дозу для коров. Ежедневное, в течение 10 дней, внутриматочное введение максимальной терапевтической дозы препарата - 150 мл на корову, не вызывало изменений в клиническом состоянии животных и не отражалось на гематологических показателях. Проведенные опыты показали, что гинодиксин не оказывает раздражающего влияния на конъюнктиву, слизистую оболочку влагалища и ткани молочной железы экспериментальных животных. Установлено, что препарат не оказывает отрицательного влияния на репродуктивную функцию белых мышей на протяжении двух поколений.

2.2.3.2. Спектр антимикробного действия гинодиксина

Препарат обладает широким спектром антимикробного действия в отношении испытанных референтных штаммов микроорганизмов и полевых культур, выделенных при эндометрите и мастите коров. Минимальная бактериостатическая концентрация в отношении референтных штаммов культур составила 58-468 мкг/мл, полевых культур - 58-937 мкг/мл. Минимальная бактерицидная концентрация проявлялась в концентрациях, превышающих МБСК в 1,5 раза (табл. 5).

МБСК гинодиксина в несколько раз ниже рабочей концентрации. В отношении испытанных референтных штаммов МБСК меньше в 5 - 43 раза, полевых культур и их ассоциаций - в 2 - 43 раза. Все испытанные референтные штаммы и полевые культуры обладали клинической чувствительностью к гинодиксину. Наиболее чувствительны *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 6643, *E. coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* вариант L₂, *Streptococcus pyogenes*, ассоциации полевых культур *E. coli*, *Proteus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Diplococcus*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus*. Менее чувствительны референтные штаммы - *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, ассоциации полевых культур *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Diplococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Diplococcus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*.

Таблица 5 - Антимикробная активность гинодиксина (мкг/мл)

Видовой состав микроорганизмов	МБсК	МБцК	Рабочая концентрация / МБсК
Референтные штаммы культур микроорганизмов			
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	468	625	5,34
<i>E coli</i> ATCC 25922	117	156	21,37
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 6643	58	78	43,10
<i>Bacillus subtilis</i> вариант L ₂	117	156	21,37
Условно патогенная флора, выделенная при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите коров			
<i>Streptococcus pyogenes</i>	117	156	21,37
<i>Salmonella dublin</i>	230	312	10,87
Ассоциация <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus Diplococcus</i>	937	1025	2,47
Ассоциация <i>E coli</i> , <i>Proteus</i>	117	156	21,37
Ассоциация <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> <i>Diplococcus</i> , <i>E coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Proteus</i>	58	78	43,10
Условно патогенная флора, выделенная при серозном мастите у коров			
<i>Streptococcus</i>	117	156	21,37
<i>Staphylococcus</i>	230	312	10,87
Ассоциация <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> <i>Diplococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Corynebacterium</i>	468	625	5,34

2.2.3.3. Влияние гинодиксина на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантные свойства сыворотки крови коров

Исследования проведены на 51 корове, в возрасте 3 - 5 лет, чернопестрой породы с живой массой 350-370 кг. Из них 22 коровы были с гнойно-катаральным эндометритом, 21 – на разных сроках стельности и 8 – клинически здоровые (контроль).

Результаты оценки прооксидантной активности (ПОА) сыворотки крови коров на разных сроках стельности представлены в табл. 6.

В контрольной группе коров показатель ПОА сыворотки крови варьировал от 210,3 до 345,7 отн. ед. и в среднем составил 278,3±14,2 отн. ед. ПОА сыворотки крови на разных сроках стельности неуклонно снижалась. Так, на сроке стельности

8-30 дней показатель ПОА сыворотки крови снизился в 2,76 раза, а через 2-3,5 и 5-7,5 мес – соответственно в 3,56 и 3,6 раза ($P<0,001$)

Таблица 6 – Показатели оксидативного гомеостаза у стельных коров

Сроки стельности	ПОА, отн ед	АОА, отн ед	K_C
8-30 дней (n=8)	100,48±21,91*	1,75±0,38*	55,76±5,8*
2-3,5 мес (n=8)	78,08±12,31*	1,14±0,22*	76,74±7,65*
5-7,5 мес (n=5)	76,94±14,43*	2,1±0,85*	52,88±10,3*
Контроль (n=8)	278,3±14,2	33,4±2,15	8,3±1,12

* - $P<0,001$ по сравнению с контролем

Одномоментно со снижением ПОА падала антиоксидантная активность (АОА) сыворотки крови. Так, если среднее значение АОА сыворотки контрольных животных составляло 33,4±2,15 отн ед, то в динамике у стельных коров показатели АОА значительно снижались на сроке стельности 8-30 дней – в 19,1 раза, а через 2-3,5 и 5-7,5 мес – соответственно в 29,3 и 15,9 раз ($P<0,001$)

Среднее значение коэффициента соотношения (K_C) ПОА/АОА в сыворотке коров контрольной группы составило 8,3±1,12 отн ед. При этом, на разных сроках стельности выявлено повышение данного показателя на 8-30 сут K_C вырос в 6,7 раза, а через 2-3,5 и 5-7,5 мес – соответственно в 9,3 и 6,4 раза ($P<0,001$)

Результаты оценки прооксидантной активности (ПОА) сыворотки крови у коров с гнойно-катаральным эндометритом представлены в табл 7

Таблица 7 – Показатели оксидативного гомеостаза у коров, больных гнойно-катаральным эндометритом до и после лечения гинодоксином

Лечение	ПОА, отн ед	АОА, отн ед	K_C
До (n=8)	1501,90±346,51**	11,63±1,92*	172,34±30,46**
После (n=6)	486,25±184,02	25,41±3,42* ^X	21,66±3,09* ^X
Контроль (n=8)	278,3±14,2	33,4±2,15	8,3±1,12

* - $P < 0,05$ и ** - $P<0,001$ по сравнению с контролем, ^X – $P<0,05$ по сравнению со значениями до лечения

ПОА сыворотки крови больных коров была в 5,4 раза выше, чем в контроле ($P<0,001$). В то же время АОА сыворотки крови этой группы животных достоверно снижалась в 2,18 раза, а показатель K_C был значительно выше (в 20,8 раза), чем в контроле ($P<0,001$)

В результате лечения коров с гнойно-катаральным эндометритом с включением гинодоксины ПОА сыворотки крови снизилась. Однако среднее значе-

ние данного показателя было статистически недостоверным, как по сравнению с исходными данными до лечения, так и с контролем, поскольку у 2-х коров ее параметры оставались высокими. В то же время по сравнению с исходными данными среднее значение АОА сыворотки крови коров после их лечения гинодиксином достоверно снижалось, и достоверно не отличалось от контроля.

После лечения коров с гнойно-катаральным эндометритом гинодиксином среднее значение K_c ПОА/АОА сыворотки крови достоверно снижалось в 20,76 раз. Однако данный параметр в этом случае оставался достоверно высоким по сравнению с контролем.

Результаты исследования дозо-зависимого антиоксидантного эффекта гинодиксина *in vitro* показали, что в тест системе $Hb+H_2O_2$ +люминол максимальное количество хемилюминесцентных (ХЛ) импульсов составляет $9,5 \times 10^5$. При добавлении 10% концентрации гинодиксина в эту систему число ХЛ импульсов вдвое снижалось, а при 100% - до $0,35 \times 10^5$, что свидетельствует о том, что данный препарат обладает прямым антиоксидантным действием (рис 2).

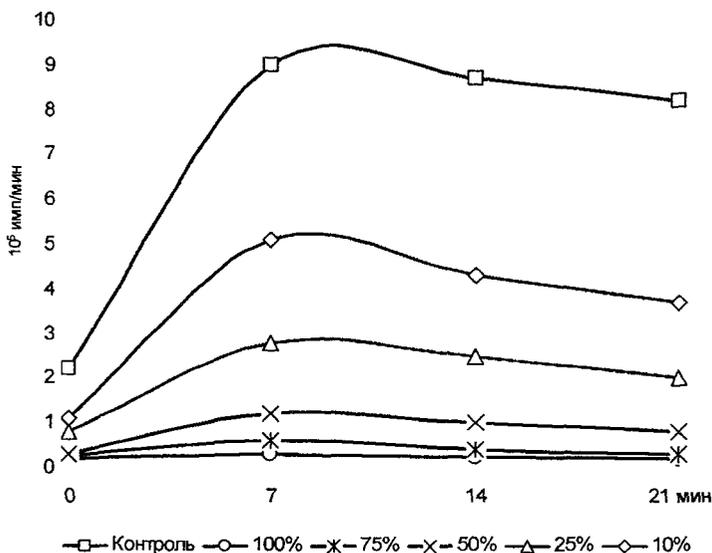


Рисунок 2 – Дозо-зависимое антиоксидантное свойство гинодиксина *in vitro*

Таким образом, на разных сроках стельности коров наблюдается снижение как ПОА, так и АОА сыворотки крови, что может свидетельствовать об усилении потребления антиоксидантов и защиту плода от действия деструктивных прооксидантных факторов. Достоверное повышение прооксидантного потенциала (ПОА), снижение АОА в сыворотке крови и рост коэффициента соот-

ношения ПОА/АОА (K_c) свидетельствуют о развитии окислительного стресса при гнойно-катаральном эндометрите коров. Лечение коров с гнойно-катаральным эндометритом гинодиксином снижает ПОА сыворотки за счет установленного прямого антиоксидантного действия данного препарата.

2.2.3.4. Фармакокинетика препарата гинодиксин

В результате изучения фармакокинетики гинодиксина установлено, что через 2 часа после однократного интерцистерального введения, активное действующее вещество препарата (АДВ) - диоксидин выявляется в максимальной концентрации в молоке, которая через 6 часов после введения снижается на 88% и в последующем изменяется с незначительными колебаниями, сохраняясь в пределах чувствительности метода. Концентрация диоксидина в крови и моче незначительна, относительно стабильна и находится соответственно в пределах 1,28 – 0,18 мкг/мл и 3,25 – 0,21 мкг/мл. Через 48, 72 и 96 часов после введения в указанных биологических субстратах диоксидин не определяется.

При внутриматочном однократном введении гинодиксина в терапевтической дозе содержание диоксидина в молоке уменьшается через 6 часов на 76%, через 12 часов на 95%, через 24 часа прослеживаются минимальные его количества. В период 48 – 96 часов диоксидин в молоке не определяется.

После многократного интерцистерального и внутриматочного введения концентрация диоксидина изменяется с той же закономерностью, как и при однократном введении, что указывает на отсутствие кумулятивного эффекта.

Сроки использования молока после применения гинодиксина определяются особенностями фармакокинетики АДВ препарата – диоксидина, т.к. использование продуктов животноводства, в том числе молока, после применения трис(2-оксиэтил)аммония орто-крезоксиацетат не требует введения сроков ограничения (Наставление по применению № 13-5-2/198 11 1994 г). На основании полученных нами данных и результатов отечественных ученых по вопросам фармакокинетики диоксидина сроки использования молока в пищевых целях составляют не менее 3 суток после последнего введения гинодиксина. Молоко, полученное от коров во время лечения и ранее указанного срока, используют в корм животным после кипячения. Убой животных на мясо разрешается не ранее, чем через 5 суток после последнего введения лекарственного средства. Мясо животных, вынужденно убитых во время лечения гинодиксином и до истечения указанного срока, может быть использовано для производства мясокостной муки или в корм плотоядным животным.

2.2.3.5. Влияние гинодиксина на клиническое состояние, гематологические показатели и естественную резистентность коров, больных послеродовым эндометритом

Для изучения терапевтической эффективности препарата при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите были использованы больные коровы, разделенные на опытную (36 гол) и контрольную (20 гол) группы. Послеродовой эндометрит наблюдали у коров на 7-10 сутки после отела. При микробиологиче-

ском анализе маточно-влагалищного экссудата больных животных выделяли стрептококки (66,11%), диплококки (41,67%) и стафилококки (33,33). Реже - культуры эшерихий (19,44%), протей (13,89%), *Bacillus subtilis* (19,44%), йерсений (16,67%), грибы (11,11%). В меньшем количестве высевались клебсиеллы и нокардии (2,78%).

Цитограмма влагалищных выделений коров, больных послеродовым эндометритом, лейкоцитарного типа, преобладают гранулоциты (деструктурированные и нормальные нейтрофилы), значительные скопления микробов, встречаются эритроциты, единичные эпителиальные клетки.

Клиническая картина болезни изменялась на следующий день после введения гинодиксина у 94,44% коров и характеризовалась резким увеличением количества выделяемых лохий. После второго введения препарата они выделялись в значительно меньшем количестве, становились прозрачными и тягучими. На 3-4-й дни лечения маточно-влагалищные выделения выявлялись в незначительном количестве. В цитограмме выделений на второй день после лечения уменьшалось количество деструктурированных нейтрофилов и очаговых скоплений микрофлоры, увеличивалось количество эпителиальных клеток. На пятый день после лечения цитограмма характеризовалась единичными скоплениями микробов, появлением симпластов ороговевающих и неороговевающих (суперфициальных) эпителиальных клеток и лейкоцитов.

При лечении фурапеном положительная динамика имела у 17 коров (85%). У трех животных отмечали рецидивы заболевания на третий день после лечения. В цитограмме маточно-влагалищной слизи через пять дней после проведенного курса лечения преобладали нейтрофилы без признаков дегенерации, встречались эпителиальные суперфициальные клетки, скопления микробов, единичные эритроциты.

Морфологические и биохимические показатели крови у коров опытной и контрольной групп находились в пределах физиологической нормы.

После лечения гинодиксином у коров отмечено достоверное повышение содержания гемоглобина (на 14,49%), альбуминов (на 21,18%), уровня фагоцитарной активности нейтрофилов (на 15,55%) и лизоцимной активности сыворотки крови (на 36,47%). Одновременно в сыворотке крови коров этой группы снижалось содержание α -глобулинов (на 18,55%), γ -глобулинов (на 20,53%). Уровень бактерицидной активности сыворотки крови не изменялся.

В контрольной группе коров количество гемоглобина повысилось на 8,74%, альбуминов на 4,5%. Отмечено снижение содержания общего белка (на 8,92%), α -глобулинов (на 6,31%), γ -глобулинов (4,09%).

Терапевтическая эффективность гинодиксина составляет 94%, при кратности введения препарата $5,6 \pm 0,96$ раз, сроках выздоровления - $9,8 \pm 1,15$ дней. Наряду с этим уменьшается количество дней бесплодия на 23,31%, повышается оплодотворяемость коров при первом осеменении в 1,8 раза в сравнении с показателями у коров контрольной группы. Индекс оплодотворения в опытной группе составил $1,56 \pm 0,17$, в контрольной - $2,33 \pm 0,21$. Препарат удобен в применении, не требует специальной подготовки перед введением.

2.2.3.6. Терапевтическая эффективность и влияние гинодиксина на гематологические показатели коров, больных различными формами мастита

Терапевтическую эффективность гинодиксина определяли при лечении коров, больных серозным, серозно-катаральным и субклиническим маститом. Животные были сформированы в шесть групп (3 опытные, 3 контрольные). Коров опытных групп в количестве 39 гол лечили гинодиксином, который вводили в сосковый канал с помощью катетера или через канюлю стеклянного шприца после предварительной дезинфекции соска, один раз в сутки в дозе 10 мл. Коровам контрольных групп в количестве 33 гол применяли внутрицестернальное введение антибактериальных препаратов (мастицид, мастисан А, мастисан Е).

При бактериологическом исследовании секрета пораженных долей вымени изолировали условно патогенную микрофлору, представленную различными ассоциациями, в которых преобладали диплококки (100%), стрептококки (85,71%), стафилококки (71,43%), *Bacillus subtilis* (35,71%), клостридии (28,57%), кишечная палочка, йерсении (21,43%), арканобактерии, коринебактерии, грибы рода *Candida* (7,14%).

Терапевтическая эффективность гинодиксина при серозном и субклиническом мастите составила 100%, сроки лечения $3,1 \pm 0,12$ и $2,6 \pm 0,21$ дней соответственно, серозно-катаральном - 89,44%, продолжительность лечения - $3,7 \pm 0,17$ дней. В контрольных группах терапевтическая эффективность была следующей при лечении субклинического мастита 98%, серозно-катарального 84,61%, серозного - 87,5%. Продолжительность терапии в контрольных группах по сравнению с опытными увеличилась при серозном мастите на 12,9%, серозно-катаральном - на 2,72%, субклиническом - на 5,77%. Эффективность лечения различных форм мастита в опытных группах повысилась на 2 - 12,5%.

Результаты анализа сыворотки крови больных серозным маститом коров указывают на соответствие морфологических и биохимических показателей у коров опытной и контрольной групп физиологической норме. В сыворотке крови у коров опытной группы после лечения достоверно снизилась активность ферментов АлаТ, АсаТ ($P < 0,05$). Снижение показателей указывает на нормализацию функционального состояния печени и отсутствие цитолитического действия гинодиксина на гепатоциты.

Таким образом, применение препарата эффективно при лечении серозного, серозно-катарального и субклинического мастита. Терапевтический эффект применения гинодиксина при серозном, и субклиническом мастите составляет 100%, серозно-катаральном - 89,44%. Гинодиксин можно одновременно использовать в терапии эндометрита и мастита у коров.

2.2.3.7. Терапевтическая эффективность гинодиксина при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите коров в производственных условиях

Терапевтическую эффективность гинодиксина при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите изучали в 2000-2006 гг в 10 хозяйствах Сибирского региона на 1405 животных. Результаты исследований представлены в табл. 8.

Таблица 8 – Терапевтическая эффективность гинодиксина при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите коров в производственных условиях

Административная единица	Кол-во хозяйств	Подвергнуто лечению, гол		Выздоровело, %	
		контроль	опыт	контроль	опыт
Новосибирская область	7	590	970	85,53±3,35	93,30±2,14
Кемеровская область	2	160	224	87,33±2,56	94,04±1,75
Тюменская область	1	125	181	87,2±3,12	95,58±1,23
Итого	10	875	1375	86,69±2,53	94,31±1,06

Проведенные испытания показали, что терапевтическая эффективность гинодиксина при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите выше средств традиционной терапии на 7,61%

Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат в опытной группе составила 10,4 руб , контрольной - 6,47 руб

2.2.3.8. Терапевтическая эффективность гинодиксина при субклиническом и клинических формах мастита у коров в производственных условиях

Терапевтическую эффективность гинодиксина при субклиническом мастите изучали в 2000-2006 гг в 11 хозяйствах Новосибирской и Тюменской области на 1060 животных, при серозном мастите в 8 хозяйствах Новосибирской области, используя 808 животных. Результаты исследований представлены в табл 9

Таблица 9 – Терапевтическая эффективность гинодиксина при субклиническом и серозном мастите у коров в производственных условиях

Административная единица	Количество хозяйств	Подвергнуто лечению, гол		Выздоровело, %	
		контроль	опыт	контроль	опыт
Субклинический					
Новосибирская область	10	600	950	93,7±2,32	97,85±1,78
Тюменская область	1	92	110	97,83±1,12	99,09±0,96
Итого	11	692	1060	95,76±3,56	98,47±1,21
Серозный					
Новосибирская область	8	473	808	87,59±4,23	97,04±2,56

Терапевтическая эффективность гинодиксина при субклиническом мастите у коров составляет 98,47% , серозном – 97,04% и превышает терапевтическую эффективность в контрольных группах при использовании традиционных

средств на 2,7-9,4% Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат при лечении серозного мастита в опытной группе составила 20,7 руб , контрольной – 17,8 руб

2.2.4. Применение биостила в ветеринарной практике

2.2.4.1. Токсикологическая характеристика биостила

В состав биостила входят ортокрезоксиацетат /2-оксиэтил/ аммония – аммониевая соль ортокрезоксиуксусной кислоты, антисептик стимулятор Дорогова (фракция 2) и вода дистиллированная Биостил представляет собой раствор от желтого до светло-коричневого цвета с характерным запахом и незначительным осадком, который при встряхивании исчезает Биостил применяли как монопрепарат и в комплексной терапии с профилактической и лечебной целью при респираторных и желудочно-кишечных заболеваниях телят, вызванных условно патогенной микрофлорой, с целью повышения общей резистентности организма и стимуляции среднесуточного прироста массы тела бычков на откорме

При изучении токсикологических параметров биостила установлено, что препарат оказывает токсическое влияние на белых мышей при введении в желудок в дозах, превышающих оптимальную терапевтическую (0,05 мл/кг массы тела) в 400 и более раз ЛД₅₀ биостила составила 27±0,37 мл/кг (4320 мг/кг) массы тела, ЛД₁₆ – 19 мл/кг (3040 мг/кг) массы тела, ЛД₈₄ - 43 мл/кг (6880 мг/кг) массы тела Препарат не токсичен для белых мышей при подкожном введении в дозах 5-20 мл/кг и для белых беспородных крыс при введении в желудок и подкожно в дозах, превышающих терапевтическую в 5-30 раз Биостил не вызывает явлений хронической интоксикации у телят при многократном оральном и подкожном введении в дозах, превышающих терапевтическую в пять раз Препарат не обладает раздражающим и сенсибилизирующим действиями, не кумулируется в организме В соответствии с ГОСТ 12 1 007-76 «Вредные вещества Классификация и общие требования безопасности» биостил относится к малотоксичным соединениям III класса опасности

2.2.4.2. Фармакокинетика препарата биостил

Полученные результаты показали, что активное действующее вещество препарата биостил - ортокрезоксиацетат /2-оксиэтил/ аммония – аммониевая соль ортокрезоксиуксусной кислоты (ТОАОК) после однократного и многократного орального введения телятам в терапевтической дозе (0,05 мл/кг массы тела) определяется в крови через 2 часа в концентрации 1,52 мкг/мл После однократного и многократного подкожного введения максимальная концентрация (2,40 мкг/мл) выявляется через 2 часа и отличается более высокими значениями, чем при оральном введении Через 36 часов активное действующее вещество биостила – ТОАОК в крови телят не обнаруживается

Животноводческую продукцию в пищевых целях после применения биостила можно использовать без ограничений в связи с тем, что входящие в состав препарата биостил компоненты – ТОАОК и антисептик-стимулятор Дорогова (АСД Ф-2), относятся к малотоксичным соединениям (Наставление № 13-

2.2.4.3. Влияние биостила и его компонентов на активность неферментной антиоксидантной защиты организма и уровень перекисного окисления липидов

Оценку уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) и биооксидантную активность организма, а также влияние на вышеперечисленные показатели биостила и его компонентов, проводили на основе определения концентрации малонового диальдегида (МДА) и а-токоферола в сыворотке крови

В опыте использовали 20 беспородных белых мышей-аналогов, весом 18-20 г, разделенных на 4 группы Мышам первой опытной группы вводили подкожно водный раствор ТОАОК в расчете 5мг/кг массы тела по АДВ, в течение трех дней с повторением этой же схемы через пять дней Животным второй опытной группы АСД-фракция 2, подкожно в дозе 0,006 мл/кг массы тела по приведенной выше схеме Белым мышам третьей группы – биостил в терапевтической дозе (0,05 мл/ кг массы тела) в течение трех дней с повторением этой же схемы через пять дней Контрольным животным по аналогичной схеме вводили физиологический раствор Данные опыта по определению влияния биостила и его компонентов на активность неферментной антиоксидантной защиты организма и уровень перекисного окисления липидов представлены в табл 10

Таблица 10 - Содержание МДА и а-токоферола в сыворотке крови мышей

Показатель	Контроль	АСД фракция 2	ТОАОК	Биостил
Малоновый диальдегид, мкм/л	1,22±0,02	0,99±0,03	0,96±0,07*	0,96±0,06*
А-токоферол, мкм/л	8,46±0,0,23	9,62±0,16*	11,22±0,82*	12,24±0,69**

* P < 0,05, ** P < 0,01 по сравнению с контролем

Концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови мышей контрольной группы была на 21,32% выше, чем у мышей, которым вводили биостил и ТОАОК (P<0,05) Изменение концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови мышей после введения АСД фракции 2 было недостоверным

Концентрация а-токоферола повышалась по сравнению с контролем после введения биостила на 44,68% (P<0,01), ТОАОК на 32,62% (P<0,05), АСД фракции 2 на 12,06% (P<0,05) Относительно компонентного состава концентрация а-токоферола после введения биостила была выше на 27,23% (P<0,05), чем после введения АСД фракции 2

Полученные данные указывают на то, что биостил и его компоненты оказывают влияние на перекисное окисление липидов, способствуя снижению концентрации малонового диальдегида и повышению содержания биооксиданта - а-токоферола Ингибирование процесса перекисного окисления липидов ТОАОК, АСД фракцией 2 усиливается при их сочетании в препарате

Результаты исследования дозо-зависимого антиоксидантного эффекта биостила *in vitro* (рис 3) показали, что в тест системе $\text{Nb} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{люминол}$ максимальное количество хемилюминесцентных (ХЛ) импульсов составляет 13×10^5 . При добавлении 10% концентрации биостила в эту систему число ХЛ импульсов снижалось в 6,8 раза, 50% - до $0,9 \times 10^5$ имп/мин, а при 100% - до $0,35 \times 10^5$ имп/мин, что свидетельствует о том, что данный препарат обладает прямым антиоксидантным действием

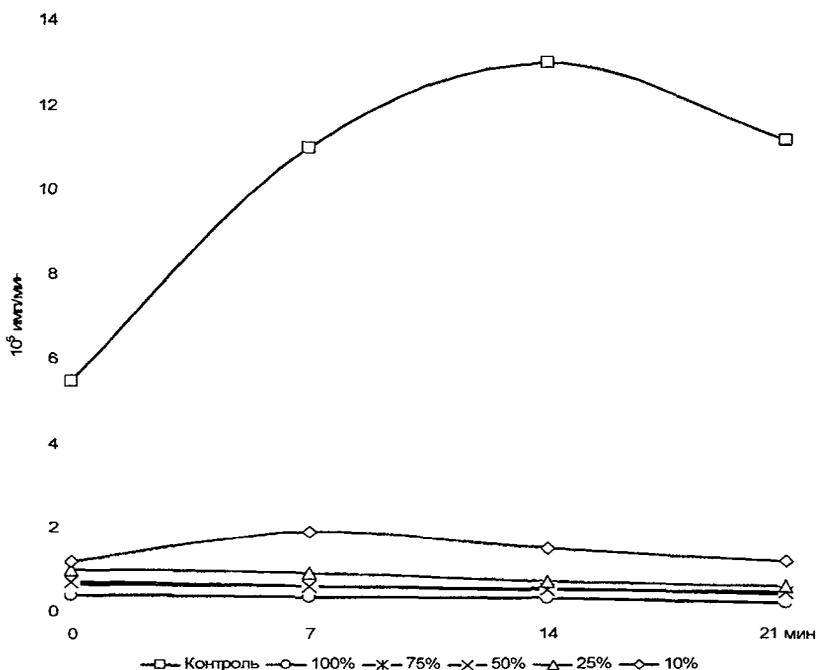


Рисунок 3 – Дозо-зависимое антиоксидантное свойство биостила *in vitro*

2.2.4.4. Влияние биостила на прирост живой массы бычков на откорме

Опыты проводили в ООО «Сибирские бычки» Павловского района Алтайского края. Было сформировано четыре группы бычков по 14 голов в каждой, 13-14 месячного возраста симментальской породы с живой массой 240-280 кг. Животные первой группы получали с кормом биостил в дозе 0,05 мл/кг массы тела двумя пятидневными курсами с интервалом 2 дня. Животные второй группы получали фелуцен в эти же сроки ежедневно по 150 г/гол с кормом, бычки третьей группы - фелуцен по 100 г/гол в сутки и биостил по схеме, что и первая группа бычков. Четвертая группа животных препараты не получала и служила контролем.

В период опыта было отмечено, что с началом введения в рацион биостила заметно увеличилась поедаемость кормов. Живая масса тела бычков, получавших биостил, превосходила этот показатель на 11,34% во второй группе (фелуцен) и на 4,25% в контрольной и третьей группах. Среднесуточный прирост массы тела бычков первой группы составил 703 г, второй – 698 г, третьей – 750 г, контрольной – 599 г.

Абсолютный прирост живой массы был выше у животных, которым в рацион добавляли фелуцен и биостил и превышал этот показатель на 6,56% в первой, на 10,36% - во второй, 22,9% - в третьей группе.

Уровень общего белка достоверно повысился у бычков первой группы на 19,48%, второй – 14,67,– 15,9%. Концентрация кальция увеличилась у животных первой группы на контрольной 19,18%, второй на 33,33%, контрольной на 20,91%, фосфора у животных первой группы - на 10,31%, второй - 5,45%, в контрольной снизилось на 4,25%.

В основном стаде было выбраковано 13,9% животных в результате заболевания органов пищеварения, болезней обмена веществ и травматических повреждений. Среди опытных животных, получавших с кормом биостил, указанные патологии не регистрировали, падеж и выбраковка отсутствовали.

Таким образом, применение биостила бычкам, находящимся на откорме, более эффективно, чем использование фелуцена. Препарат способствует повышению мясной продуктивности животных, снижению заболеваемости, исключению или сокращению до минимума процента выбраковки животных, благоприятно влияет на биохимические показатели крови. При совместном применении биостила и фелуцена удается достичь более высоких показателей мясной продуктивности, чем при использовании монопрепаратов, но это сопровождается повышением дополнительных затрат.

2.2.4.5. Профилактика желудочно-кишечных и респираторных болезней телят постнатального периода

Для исследования профилактической эффективности биостила при желудочно-кишечных и респираторных болезнях использовали телят 1-2 дневного возраста в количестве 36 голов, которые были разделены по принципу аналогов на опытную и контрольную группы. Животным опытной группы применяли биостил на фоне проводимых ветеринарно-санитарных мероприятий в хозяйстве, в дозе 0,05 мл/кг массы тела один раз в день с утренней выпойкой молока, в течение 10 дней. Телята контрольной группы биостил не получали.

Отмечено, что телята, получавшие биостил, были активны, подвижны, отличались от телят контрольной группы хорошим аппетитом. В опытной группе болезни желудочно-кишечного тракта наблюдались у 27,78% телят, респираторные заболевания у 11,11% телят. В контрольной группе телят заболеваемость указанными патологиями была выше на 38,87% и на 5,56% соответственно. Среднесуточный прирост массы тела у телят опытной группы составил $786,86 \pm 19,05$ г и превышал этот показатель в контрольной группе на 23,11%.

Уровень гемоглобина после применения биостила был выше на 6,22%, чем у телят контрольной группы. Количество эритроцитов увеличилось на 18,84%, в контрольной группе – на 10,76%

Через пять дней после окончания курса применения биостила БАСК повысилась на 49,02%, фагоцитарная активность на 27%. У телят контрольной группы значения этих показателей возросли на 14,21% и 5,34% соответственно.

Испытание профилактической эффективности биостила при постнатальных заболеваниях у телят в производственном опыте проводили в 6 хозяйствах Новосибирской области на 1090 телятах (табл. 11)

Таблица 11 – Профилактическая эффективность биостила при постнатальных болезнях у телят

Группа	Кол-во телят, гол	Заболеваемость, %	
		патология желудочно-кишечного тракта	респираторная патология
опытная	1090	25,14±2,16	7,36±1,13
контрольная	639	60,03±3,21	10,14±1,26

Применение биостила способствовало сокращению заболеваемости телят патологией желудочно-кишечного тракта в 2,4 раза, органов дыхания в 1,4 раза

2.2.4.6. Лечение желудочно-кишечных заболеваний у телят постнатального периода

Животным опытной группы (20 гол) применяли биостил в дозе 0,05 мл/кг массы тела подкожно и инъекционные антибиотики в зависимости от чувствительности к ним микрофлоры, изолированной от больных телят (энрофлоксон 5% раствор в дозе 0,1 мл/кг массы тела). Животные контрольной группы (20 гол) подвергались монотерапии антибиотиком на фоне симптоматического лечения.

Как показали исследования, телята опытной группы выздоравливали в среднем на 2-3 дня раньше, чем телята контрольной группы. В течение опыта у телят этой группы сохранялся хороший аппетит. Сохранность телят в опытной группе составила 100%, контрольной – 95%. Применение биостила позволило исключить влияние неблагоприятных факторов на рост и развитие животных. Это подтверждается результатами контрольных взвешиваний. Среднесуточный прирост массы тела опытных телят был выше на 88,04 г (16,2%), чем у телят контрольной.

При анализе результатов лабораторных исследований установлено, что у телят с симптоматикой желудочно-кишечного заболевания при лечении биостилом в комплексе с антибиотиками наблюдается достоверное повышение уровня гемоглобина (на 15,99%), лейкоцитов (36,58%), фагоцитарной активности нейтрофилов (на 31,24%). Параллельно в лейкограмме отмечено уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов и повышение содержания лим-

фоцитов и моноцитов Во всех случаях динамика гематологических показателей находилась в пределах физиологической нормы У телят контрольной группы подобные изменения в гематологическом профиле были менее выражены

Экономическая эффективность данной системы мероприятий на 1 рубль затрат в опытной группе составила 13,69 руб., контрольной - 7,46 руб

Таким образом, применение биостила в комплексе с антибиотиками при лечении желудочно-кишечных заболеваний новорожденных телят способствует сокращению сроков лечения, повышению сохранности и среднесуточных привесов больных телят, нормализации морфологических показателей крови, активизации фагоцитарной активности нейтрофилов

Испытание терапевтической эффективности биостила в производственном опыте при желудочно-кишечных заболеваниях у телят проводили в 2000-2005 гг в 4 хозяйствах Новосибирской области на 680 телятах профилактического периода (табл 12)

Таблица 12 – Терапевтическая эффективность биостила при желудочно-кишечных болезнях у телят профилактического периода

Группа	Кол-во больных телят, гол	Выздоровело гол %	Сроки лечения, дни
опытная	680	96,76	3,26±0,53
контрольная	270	87,04	5,21±1,26

Животным опытной группы (680 гол) применяли биостил в дозе 0,05 мл/кг массы тела подкожно и инъекционные антибиотики в зависимости от чувствительности к ним микрофлоры, изолированной от больных телят (энрофлон 5% раствор, дорин, нитокс-200, гентамицин) Животные контрольной группы (270 гол) подвергались монотерапии антибиотиком на фоне симптоматического лечения

Полученные данные указывают на высокую эффективность комплексного лечения с использованием биостила и антибиотиков Эффективность этого метода превосходит традиционную терапию антибиотиками на 9,7%, сроки лечения сокращаются на 2-3 дня (37,43%)

2.2.4.7. Лечение респираторных болезней у телят постнатального периода

В опыте использовали телят с признаками респираторного заболевания, разделенных на две группы по 15 гол в каждой Животным опытной группы применяли биостил в дозе 0,05 мл/кг массы тела подкожно до выздоровления и антибиотикотерапию Антибиотики использовали согласно наставлению по их применению и в соответствии с результатами исследований по определению чувствительности микрофлоры (энрофлон 5% раствор в дозе 0,1 мл/кг массы тела)

Животные контрольной группы подвергались монотерапии антибиотиком На пятый день заболевания температура нормализовалась у всех телят опытной группы и у 10 телят контрольной группы Телята опытной группы выздоравлива-

ли в среднем на 2-3 дня раньше Сохранность телят в опытной группе составила 93,34%, в контрольной – 86,67% Среднесуточный прирост массы тела у телят опытных групп был выше на 9,99%

В пробах крови больных телят показатели гемоглобина и эритроцитов соответствовали нижним границам физиологической нормы Через 5 дней после окончания лечения у телят опытной группы количество гемоглобина увеличилось на 24% ($P<0,05$), у телят контрольной группы – на 18,9% ($P<0,05$)

Фагоцитарная активность нейтрофилов у телят опытной группы к концу опыта повысилась на 19,51%, у телят контрольной группы – на 14,37% и значительно превышала этот показатель в контрольной группе (на 17,17%).

Таким образом, применение биостила в комплексе с антибиотиком для лечения респираторных заболеваний способствует сокращению сроков лечения, повышению резистентности, сохранности и среднесуточных приростов массы тела больных телят

Испытание лечебной эффективности биостила в производственном опыте при респираторных заболеваниях у телят проводили в 4 хозяйствах Новосибирской области на 310 телятах в течение 2000-2005 гг Биостил применяли по схеме, описанной выше, телятам контрольных групп – антибиотикотерапию, исходя из данных по определению чувствительности микрофлоры (энрофлон, дорин, тилан, гентамицин, байтрил)

Результаты производственного опыта отражены в табл 13

Таблица 13 – Терапевтическая эффективность биостила при респираторных болезнях у телят

Группа	Кол-во больных телят, гол	Выздоровело гол / %	Сроки лечения, дни
опытная	310	298/96,13	4,21±0,75
контрольная	202	183/90,59	6,82±0,37

Данные таблицы указывают на высокую эффективность комплексного лечения респираторной патологии у телят с использованием биостила и антибиотиков Эффективность этого метода превосходит традиционную терапию антибиотиками на 5,54% при этом сроки лечения сокращаются в среднем на 2-3 дня (33,38%)

3. ВЫВОДЫ

1 Послеродовой гнойно-катаральный эндометрит, мастит у коров, респираторные и желудочно-кишечные болезни у телят постнатального периода являются основными нозологическими формами заболеваний крупного рогатого скота Заболеваемость репродуктивной системы у коров ежегодно составляет 8,5 - 11,7% от общего количества выявленных больных животных Динамика возрастания количества вынужденно убитых животных по причине патологии органов размножения указывает на хронизацию патологического процесса и недостаточную эффективность используемых лекарственных средств

Заболеваемость среди молодняка крупного рогатого скота ежегодно составляет от 74,17 до 80,52% от количества выявленных больных животных, в т ч органов пищеварения - 30,57-36,31%, органов дыхания – 41,45- 47,45%

В возникновении указанных болезней значительную роль играют ассоциации условно патогенной микрофлоры, хламидии, микоплазмы

2 У коров с послеродовым гнойно-катаральным эндометритом показатели естественной резистентности лизоцимная активность - на 6,5%, бактерицидная - 16,56%, фагоцитарная – 23,9% Снижение показателей естественной резистентности наблюдается у телят при желудочно-кишечных и респираторных болезнях бактерицидная активность понижена на 27,1 и 26,59%, лизоцимная на 17,62 и 20,32% соответственно Фагоцитарная активность у телят с заболеванием желудочно-кишечного тракта составляет $36,17 \pm 2,08$, при респираторной патологии $34,21 \pm 1,64$ и в сравнении со здоровыми животными понижена на 18,22 и 22,65% соответственно

3 У здоровых коров в послеродовом периоде прооксидантная активность составляет $278,3 \pm 14,2$ отн ед , антиоксидантная активность $33,4 \pm 2,15$ отн ед , среднее значение коэффициента соотношения (K_c) ПОА/АОА - $8,3 \pm 1,12$ отн ед

4 С возрастанием сроков стельности наблюдается снижение прооксидантной активности на сроке стельности 8-30 дней показатель ПОА сыворотки крови снижается в 2,76 раза, а через 2-7,5 мес в 3,6 раза ($P < 0,001$) Антиоксидантная активность сыворотки крови также снижается на сроке стельности до 30 дней - в 19,1 раз, а через 2-3,5 и 5-7,5 мес – соответственно в 29,3 и 15,9 раз ($P < 0,001$) Приведенные данные свидетельствуют об усилении потребления антиоксидантов в защиту плода от действия деструктивных прооксидантных факторов

5 В организме коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, развивается окислительный стресс, который характеризуется повышением показателей прооксидантной активности в сравнении со здоровыми животными в 5,4 раза (до $1501,90 \pm 346,51$ отн ед), и снижением антиоксидантной в 2,18 раза (до $11,63 \pm 1,92$ отн ед) Коэффициент соотношения (ПОА/АОА) в сыворотке больных коров достоверно возрастает и соответствует $172,34 \pm 30,46$ отн ед

6 Общие этиопатогенетические закономерности развития послеродового эндометрита и мастита у коров, респираторных и желудочно-кишечных заболеваний у телят, обуславливающие взаимосвязь между ними, характеризуются активизацией условно патогенной микрофлоры и уровня перекисного окисления липидов, снижением факторов локальной и общей резистентности, интоксикацией

Исходя из общности этиопатогенеза послеродового эндометрита и мастита у коров, респираторных и желудочно-кишечных болезней у телят, разработаны комплексные лекарственные средства, содержащие трис-(2-оксиэтил) аммония орто-крезоксиацетат и способы их применения для терапии болезней животных, в этиологии которых участвует условно патогенная микрофлора (оксилат, гинодиксин, биостил)

7 Оксилат относится к малотоксичным соединениям IV класса опасности, не обладает аллергизирующим действием, не оказывает отрицательного влияния на капиллярную проницаемость кожи, не кумулируется в организме

Терапевтическая эффективность оксилата при гнойно-катаральном эндометрите коров составляет 87,7 - 96,56% и выше традиционных средств терапии на 8,35%, при этом сроки выздоровления сокращаются на 4-8 дней, а количество дней бесплодия уменьшается в 1,7 раза. При лечении оксилатом у больных коров повышается содержание витамина А к 17 - 23-му дню послеродового периода на 19,7%, фагоцитарная активность на 20,53%. Оксилат стимулирует репаративные процессы в слизистой оболочке родовых путей, способствует нормализации цитологической картины и микробиоценоза влагалища

8 Гинодиксин относится к группе малотоксичных препаратов ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении для белых мышей составляет 47,5 мг/кг (475,0 мг/кг), ЛД₁₆ - 34 мг/кг (340 мг/кг) массы тела. Препарат не оказывает отрицательного влияния на репродуктивную функцию белых мышей на протяжении двух поколений. Не обладает раздражающим и сенсibiliзирующим действиями. Препарат имеет широкий спектр антимикробного действия в отношении референтных штаммов микроорганизмов и ассоциаций полевых культур, выделенных при эндометрите и мастите у коров. Высокой чувствительностью к препарату обладают *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 6643, *E. coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* varianum L₂, *Streptococcus pyogenes*, ассоциации полевых культур *E. coli*, *Proteus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Diplococcus*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus*. Менее чувствительны референтные штаммы - *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, ассоциации полевых культур *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Diplococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Diplococcus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*. Минимальная бактериостатическая концентрация в отношении референтных штаммов культур составила 58-468 мкг/мл, полевых культур - 58-937 мкг/мл

9 Гинодиксин обладает прямым антиоксидантным действием и снижает окислительный стресс в организме больных эндометритом коров. В тест системе Нb+Н₂О₂+люминол 10% раствор гинодиксина снижает число хемилюминисцентных импульсов в два раза, нативный препарат до $0,35 \times 10^5$ имп/мин от максимального количества импульсов в системе ($9,5 \times 10^5$ имп/мин)

10 Терапевтическая эффективность гинодиксина при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите составляет 93,3 - 95,58%, количество дней бесплодия сокращается на 23,31%, оплодотворяемость коров от первого осеменения повышается в 1,8 раза, индекс оплодотворения составляет $1,56 \pm 0,17$. Терапевтическая эффективность гинодиксина при серозном мастите - 94,19 - 100%, субклиническом 96,55 - 100%, серозно-катаральном - 89,44%. Эффективность лечения различных форм мастита превышает эффективность традиционных средств терапии на 4 - 9%

11 Биостил относится к малотоксичным соединениям ЛД₅₀ биостила составляет $27 \pm 0,37$ мг/кг (4320 мг/кг) массы тела, ЛД₁₆ - 19 мг/кг (3040 мг/кг) массы тела, ЛД₈₄ - 43 мг/кг (6880 мг/кг) массы тела. Не обладает раздражающим и сенсibiliзирующим действиями. Препарат оказывает прямое антиоксидантное

действие и ингибирует процесс перекисного окисления липидов, способствуя повышению концентрации а-токоферола в сыворотке крови на 44,68%. В тест системе Nb+H₂O₂+люминол биостил снижает число хемилюминисцентных импульсов с 13×10^5 до $0,35 \times 10^5$ имп/мин

12 Применение биостила с целью профилактики способствует снижению заболеваемости новорожденных телят желудочно-кишечной патологией на 38,87%, респираторной - 5,56%, стимуляции среднесуточного прироста массы тела на 23,11%. Указанное положительное влияние биостила на организм телят сопровождается улучшением иммунологических показателей бактерицидная активность сыворотки крови повышается на 49,02%, фагоцитарная – на 27% (P<0,05)

13 Применение биостила в сочетании с антибиотикотерапией при желудочно-кишечных заболеваниях новорожденных телят позволяет повысить их сохранность на 5%, увеличить среднесуточный прирост массы тела на 16,2%, показатель фагоцитарной активности на 31,24%, сократить сроки лечения на 37,43%. Экономическая эффективность при использовании биостила на 1 рубль затрат составляет 13,69 руб, в контроле - 7,46 руб

Сочетанное применение биостила и антибиотиков при респираторной патологии телят способствует повышению фагоцитарной активности нейтрофилов - на 17,17%, сохранности на 12,67, среднесуточного прироста массы тела - на 9,99, сокращению сроков лечения - на 33,38%. Терапевтическая эффективность биостила при желудочно-кишечных заболеваниях у телят составляет 96,76%, респираторных – 96,13% и превосходит традиционные схемы лечения на 5,54- 8,5%

Применение биостила с целью повышения мясной продуктивности способствует увеличению среднесуточного прироста массы тела бычков-откормочников на 4,25-11,34%

4. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

По результатам исследований разработаны нормативные документы

1 Нормативно-техническая документация на оксилат (ТУ 9336-002-16923913-00 от 23 мая 2000 г, изменение №1 к ТУ 9336-002-16923913-00 от 13 ноября 2001 г, Наставление № 13-5-2/2053 от 14 июня 2000 г)

2 Нормативно-техническая документация на гинодиксин (ТУ 9337-014-16923913-06 и «Инструкция по применению гинодиксина для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита, серозного, серозно-катарального и субклинического маститов у коров») находятся на регистрации в Россельхознадзоре

3 Нормативно-техническая документация на биостил (ТУ 9337-015-16923913-06 и «Инструкция по применению для лечения и профилактики бактериальных заболеваний у животных») находятся на рассмотрении в ФГУ «ВГНКИ»

Разработаны методические рекомендации

«Гнойно-катаральный послеродовой и постабортальный эндометрит коров (этиология, патогенез, клинико-морфологические особенности, лечение и профилактика)» - утверждены ученым советом ГНУ ИЭВСиДВ (протокол № 3 от 17 06 2004 г), подсекцией «Инфекционная патология животных в регионе Сибири и Дальнего Востока» отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии (протокол № 14 от 17 06 2004 г),

«Применение ветеринарных препаратов на основе синтетического аналога фитогормона для профилактики и лечения заболеваний сельскохозяйственных животных» - утверждены ученым советом ГНУ ИЭВСиДВ (протокол № 5 от 14 09 2006 г) и подсекцией «Инфекционная патология животных в регионе Сибири и Дальнего Востока» отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии (протокол № 3 от 14 09 2006 г),

«Применение ветеринарных препаратов и лекарственных средств при желудочно-кишечных болезнях молодняка крупного рогатого скота и овец» - утверждены ученым советом ГНУ НИИ аграрных проблем Хакасии СО РАСХН (протокол №9 от 18 07 2005 г)

5. СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК Минобразования РФ для публикации основных результатов диссертации

1 Роль хламидий при акушерско-гинекологических заболеваниях у коров, пневмоэнтеритах и полиартритах телят / Соавт · Н А Шкиль, В И Аксенов // Молочное и мясное скотоводство – 2003 - № 5 - С 27-28

2 Гинодиксин при серозном мастите у коров / Соавт А И Величкович, Н А Шкиль // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки - 2003 - №3 - С 113-115

3 Хламидийная инфекция крупного рогатого скота в Новосибирской области / Соавт А И Величкович, Н А Шкиль // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки - 2003 - №3 - С 116-119

4 Оксилат при гнойно-катаральном эндометрите у коров / Ветеринария - 2003 - №8 - С 32 -34

5 Применение гинодиксина при эндометрите у коров / Соавт Н А Шкиль, Л В Макаренко // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки - 2005 - № 2 - С 39-43

6 Применение комбинированных препаратов на основе синтетического аналога фитогормона при послеродовом эндометрите коров / Ветеринарная патология - 2007 - №1 - С 173-178

7 Оксидативный гомеостаз у стельных коров и при остром гнойно-катаральном эндометрите / Соавт М Н Скомарова, Д Д Цырендоржиев, В В Курилин // Ветеринария - 2007 - №1 - С 35-38

Патенты

8 Пат 2210363 Российская Федерация Способ лечения послеродового острого гнойно-катарального эндометрита коров / Соавт М Н Дольникова, Н А Дровосеков – заявитель и патентгобладатель ЗАО «Росветфарм», заявл 11 05 2001, опубл 20 08 03, Бюл №23

9 Пат 2282973 Российская Федерация Препарат для стимуляции роста и развития животных и способ его применения / Соавт М Н Дровосекова, Н А Дровосеков – заявитель и патентгобладатель ЗАО «Росветфарм», заявл 14 10 2004, опубл 10 09 06, Бюл №25

10 Пат 2287329 Российская Федерация Препарат для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита и мастита у коров и способ его применения / Соавт М Н Дровосекова, Н А Дровосеков, М Н Дольникова – заявитель и патентгобладатель ЗАО «Росветфарм», заявл 21 02 2005, опубл 20 11 06, Бюл №32

Статьи в сборниках научных трудов, материалах международных и региональных научно-практических конференций, научно-практических журналах

11 Отечественным препаратам – достойное место / Соавт М Н Дольникова, Ю Г Попов // Практик № 1 – Санкт Петербург, 2001 – С 18 – 20

12 Токсикологическая характеристика оксилата // Практик № 10 – Санкт Петербург, 2001 – С 20 – 22

13 Применение оксилата при лечении задержания последа и профилактики послеродового эндометрита у коров / Соавт Н А Дровосеков // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии Материалы научно-практической конференции, посвящ 55-летию ГУ Краснодарской НИВС - Краснодар, 2001 Т 2 – С 112-113

14 О некоторых свойствах оксилата и применении его при послеродовом катарально-гнойном эндометрите у коров / Соавт М Н Шадрина // Актуальные вопросы ветеринарии Материалы научно - практической конференции НГАУ – Новосибирск, 2001 – С 106-107

15 Оксилатотерапия при гинекологических заболеваниях коров и свиноматок / Соавт Н А Дровосеков, С И Прудников, Ю Г Попов // Актуальные вопросы ветеринарии Материалы научно-практической конференции НГАУ – Новосибирск, 2001 – С 104-105

16 Терапевтические аспекты послеродового эндометрита коров // Актуальные проблемы диагностики, профилактики и терапии болезней животных в современных экологических условиях Материалы межрегиональной научно-практической конференции – Барнаул, 2001 – С 104-106

17 Роль оксилата в решении проблемы акушерско-гинекологических патологий сельскохозяйственных животных / Соавт М Н Дольникова // Сельские новости №1 - 2002 – С 31

18 Лечение гнойно-катарального эндометрита у коров / Соавт М Н Шадрина // Практик №2 – Санкт Петербург, 2002 – С 40 – 43

- 19 Применение оксилата в ветеринарной гинекологической практике // Актуальные проблемы ветеринарной медицины и интенсивного животноводства Сб. науч тр / Ученые записки ВГАВМ - Витебск, 2002 - Т 38, ч 2 – с 87-88
- 20 Новые эффективные препараты для животных / Соавт М Н Дольникова, Ю Г Попов // Практик, № 12 – Санкт Петербург, 2002 – С 32–36
- 21 Эффективность гинодиксина при маститах у коров / Соавт А И Величкович // Роль сельскохозяйственной науки в стабилизации и развитии агропромышленного производства Крайнего Севера Сб мат науч-практ конф / РАСХН Сиб отд-ние Якут НИИСХ - Новосибирск, 2002 - С 354-357
- 22 Влияние оксилата на цитологический состав и микробный пейзаж влагалищного содержимого коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом / Соавт М Н Шадрина // Материалы 1 Международного вет конгресса, Алматы, 2002 - С. 58-60
- 23 Этиологическая структура урогенитальных заболеваний коров / Соавт М Н Шадрина // Ветеринарный консультант, №16-17 – 2003 – С 40–43
- 24 Микрофлора гениталий коров при эндометрите и бесплодии / Соавт М Н Шадрина // Современные проблемы и достижения аграр науки в животноводстве и растениеводстве Юбилей междунар науч -практ конф Сб статей Часть 3 - Барнаул Изд-во АГАУ, 2003 - С 149-152
- 25 Лечение мастита у коров / Соавт А И Величкович // Аграрная наука Сибири, Монголии, Казахстана и Башкортостана - сельскому хозяйству Тр 6-й междунар науч -практ конф - Новосибирск, 2003 - С 141-143
- 26 Изучение токсичности оксилата // Актуальные проблемы ветеринарной медицины и биологии Мат междунар науч -практ конф - Оренбург Оренбургская губерния, 2003 - С 123-125
- 27 Токсикологическая оценка гинодиксина / Соавт В И Шайкин // Повышение устойчивости и эффективности агропромышленного производства в Сибири наука, техника, практика Сб мат межрегион науч -практ конф - Кемерово, 2003 - С 128-131
- 28 Изучение параметров острой и субхронической (хронической) токсичности гинодиксина // Сб науч тр, посвященный 70-летию ДальЗНИВИ, Благовещенск, 2005 - С 102-105
- 29 Изучение чувствительности микрофлоры к гинодиксину // Повышение устойчивости и эффективности агропромышленного производства в Сибири наука, техника, практика Сб мат межрегион науч -практ конф - Кемерово, 2003 - С 131-132
- 30 Применение биостила и фелуцена для повышения сохранности и продуктивности молодняка крупного рогатого скота / Соавт Н П Вашенко // Материалы Сибирского международного ветеринарного конгресса – Новосибирск, 2005 - С 234-235
- 31 Применение гинодиксина при акушерско-гинекологических патологиях у коров // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных Мат междунар науч -практ конф - Воронеж, 2005 - С 163-167

32 Эффективность биостила при бронхопневмонии телят // Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний Материалы международного симпозиума – ФГУ Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных - Казань, 2005 г - Часть 1 - С 523-526

33 Эффективность гинодиксина при серозном мастите коров / Соавт М Н Скомарова, Н.А Шкиль // Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний Материалы международного симпозиума – ФГУ Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных - Казань, 2005 г - Часть 1 - С 530-535

34 Анализ заболеваемости коров маститами в Новосибирской области / Соавт М Н Скомарова, Н А Шкиль // Актуальные проблемы ветеринарной медицины Материалы шестой Сибирской Ветеринарной конференции - НГАУ, Новосибирск - 2006 - С 87-88

35 Изучение влияния биостила и его компонентов на активность неферментной антиоксидантной защиты организма и уровень перекисного окисления липидов // Актуальные проблемы ветеринарной медицины Материалы шестой Сибирской Ветеринарной конференции - НГАУ, Новосибирск - 2006 - С 109-111

36 Влияние гинодиксина на биохимические и морфологические показатели сыворотки крови коров, больных послеродовым эндометритом / Соавт М Н Скомарова // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях Материалы международной научно-практической конференции – Краснодар – 2006 - С 379-381

37 Оксидативно-антиоксидантный статус у коров, больных послеродовым эндометритом и возможность его коррекции / Соавт М Н Скомарова, Д Д Цырендоржиев // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях Материалы международной научно-практической конференции – Краснодар – 2006 - С 366-368

38 Фармакологические свойства биостила / Соавт Н А Шкиль, А А Распутин // Актуальные проблемы ветеринарной медицины Международный научно-практический конгресс - Санкт-Петербург – 2006 – С 204-206

39 Фармакологические свойства гинодиксина / Соавт М Н Скомарова, Н А Шкиль // Актуальные проблемы ветеринарной медицины Международный научно-практический конгресс - Санкт-Петербург – 2006 – С 206-208

40 Применение биостила для лечения и профилактики болезней молодняка / Соавт В И Раицкая, А В Куликова, Н П Ващенко // Лекарственные средства для животных и корма Современное состояние и перспективы тезисы докладов Всероссийской конференции – Москва – ФГУ «ВГНКИ», 2006 – С 63-65

41 Применение биостила для профилактики и лечения болезней новорожденных телят / Соавт Н А Шкиль // Актуальные проблемы ветеринарного обеспечения животноводства в Сибири Сб науч тр / РАСХН Сиб отд-ние ИЭВСиДВ - Новосибирск, 2006 – С 278-281

Подписано в печать 02.07.2007 г. Формат 60×84 1/16
Печ. л. 2,0 Тираж 100 экз. Заказ № 234

ООО ИПФ «АГРОС»
630501, Новосибирская обл., п. Краснообск