

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Алтайский государственный аграрный университет»

На правах рукописи

**СИМОНОВ**

**ПАВЕЛ ГЕННАДЬЕВИЧ**

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АРГУМИСТИНА®  
ПРИ ПОСЛЕРОДОВЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЭНДОМЕТРИТАХ  
У ВЫСОКОПРОДУКТИВНЫХ КОРОВ**

06.02.06 – Ветеринарное акушерство

и биотехника репродукции животных

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель –  
доктор ветеринарных наук,  
профессор Федотов С.В.

Барнаул 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Степень распространения, этиология и патогенез послеродовых эндометритов у высокопродуктивных коров	12
1.2 Современные комплексные препараты для терапии эндометритов у коров	25
1.3 Биологические и фармако-токсикологические свойства соединений и препаратов серебра	35
1.4 Применение в ветеринарной практике серебросодержащих препаратов и средств на основе поверхностно-активных веществ (ПАВ)	44
2. Собственные исследования	51
2.1 Материалы и методы исследований	51
2.2.1 Распространение акушерско-гинекологических заболеваний у коров в Алтайском крае	61
2.3 Видовой состав микрофлоры матки при эндометритах у коров	71
2.3.1 Антимикробная активность препарата	75
2.4 Фармако-токсикологическая характеристика препарата Аргумистин <sup>®</sup>	77
2.4.1 Определение токсических свойств препарата Аргумистин <sup>®</sup>	79
2.4.2 Параметры острой пероральной токсичности препарата Аргумистин <sup>®</sup> на мышах	79
2.4.3 Изучение хронической токсичности препарата Аргумистин <sup>®</sup>	82
2.4.4 Влияние повышенной дозы Аргумистина <sup>®</sup> на физиологическое состояние коров	85
2.5 Исследование активных компонентов препарата Аргумистина <sup>®</sup> (мирамистин, серебро) в плазме крови и молоке коров	94
2.5.1 Определение мирамистина в плазме крови и молоке коров	94
2.5.2 Определение ионов серебра в плазме крови и молоке коров	99
2.5.3 Определение оптимальной терапевтической дозы препарата Аргумистин <sup>®</sup>	104

2.6	Терапевтическая эффективность препарата Аргумистина® при эндометритах у коров	107
2.6.1	Лечебная эффективность препарата при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите	107
2.6.2	Лечебная эффективность препарата при хроническом гнойно-катаральном эндометрите	109
2.7	Влияние терапии эндометритов препаратом Аргумистин® на гематологические и биохимические показатели крови больных коров	111
2.7.1	Влияние Аргумистина® на гематологические и биохимические показатели крови коров больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом	112
2.7.2	Влияние Аргумистина® на гематологические и биохимические показатели крови коров больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом	116
2.8	Профилактическая эффективность препарата Аргумистин® при эндометритах у коров	119
2.9	Экономическая эффективность применения препарата Аргумистин® при эндометритах у коров	121
3.	Обсуждение полученных результатов	127
4.	Заключение	137
5.	Перспективы дальнейшей разработки темы	140
6.	Список литературы	141
7.	Приложения	173

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы.**

При промышленном ведении животноводства имеется тенденция увеличения количества животных с патологией половых органов, что обуславливает их бесплодие. Заболеванию гениталий у коров пред-располагают – концентрация поголовья на ограниченной территории, тип кормления, гиподинамия, что негативно сказывается на обмене веществ. Это приводит к несоблюдению зоогигиенических норм и нарушению ветеринарно-санитарных требований содержания животных и, как следствие, депрессии нейроэндокринного механизма регуляции воспроизводительной функции и дисбалансу гормонального статуса организма, что способствует возникновению родовых (задержание последа) и послеродовых (атония и субинволюция матки, эндометриты) осложнений у самок сельскохозяйственных животных.

На сегодняшний день не существует единого мнения по вопросам распространения и развития эндометритов у коров с высокой молочной продуктивностью, особенно на промышленных фермах ин-тенсивного типа содержания. Причинами возникновения эндометрита считали в нарушении кормления и содержания животных такие учёные, как В. И. Михалёв (2012), И. Г. Конопельцев с соавт., (2013), Г. Ф. Медведев (2013), А.Е. Варава и соавт., (2017). В снижении резистентности организма причину видели как отечественные ученые, занимающиеся акушерско-гинекологическими патологиями, такие как Г. М. Фирсов, Н. В. Родин, А.С. Рыхлов, В. С. Авдеенко, В. Т. Ахмадов (2021), так и крупнейшие ино-странные исследователи I. M. Sheldon et. al., (2020).

В решении данной проблемы мало комплексного подхода изучения причинно-следственных связей и предрасполагающих условий. Изучению причин развития послеродовых эндометритов, методов его профилактики и терапии

посвящены труды многих отечественных и зарубежных ученых (С.С. Дегтярева, И. С. Коба, 2006; К.А. Лободин, 2010; А.М. Белобороденко с соавт., 2012; В. И. Михалёв, 2012; В.Д. Кочарян, 2013; И.Г. Конопельцев, 2017; Е.А. Белкин, 2019; Е.Н. Новикова с соавт, 2020; Х.Б. Баймишев, С.П. Еремин, 2021; S. J. LeBlanc, T. Osawa, J. Dubuc, 2011; I.M. Sheldon et.al., 2014; K. Devender et. al., 2019; P. Ballas et.al., 2020.

Однако, в условиях существующей тенденции развития животноводства сопровождаемой увеличением поголовья скота без активного моциона, а также без учитывания потребностей в кормлении и содержании животных в зависимости от физиологического состояния коров с высокой молочной продуктивностью на промышленных интенсивных фермах стали чаще регистрироваться послеродовые и хронические эндометриты. Последние являются одной из главных причин бесплодия и продолжают причинять животноводству серьезный экономический ущерб, об этом говорят результаты исследований таких авторов: Л.Г. Войтенко, 2000; К.Д. Валюшкин с соавт., 2000; И.Г. Конопельцев с соавт., 2003; В. А. Калашников, 2004; А. Г. Нежданов с соавт., 2005; Авдеенко В.С. с соавт., 2007 И.С. Коба, А.Н. Турченко, 2009; Р.Г. Кузьмич, 2009; Д.А. Ерин, В.И. Зимников, 2012; И.Ю. Панков, 2018; Н. J. Klasen 2000; I. M. Sheldon et al., 2006; K. N. Galvão et al., 2009; J.M. Dubuc et al., 2011.

Одним из сдерживающим фактором роста продуктивности молочного животноводства в Российской Федерации является широкое распространение среди маточного поголовья патологий репродуктивных органов, чаще всего воспалительного характера (А.Г. Нежданов со соавт., 1994; Д.В. Шестаков, 2000; Ю.Г. Попов, 2009; Л.Г. Войтенко, 2013; С.В. Федотов со соавт, 2011, 2013, 2016; М.В. Назаров соавт., 2017; Н. А. Малыгина, А.В. Булаева, 2017; А.М. Семиволос с соавт., 2019; Х.Б. Баймишев, С.П. Еремин, 2021).

Складывается ситуация, препятствующая нормальному воспроизводству коров, возникновению текущего бесплодия, и как следствие, снижению их молочной продуктивности и ранней выбраковке.

По данным Лободина К.А (2010), Ряпосовой М. В. (2011), Белобороденко М.А. (2012), Кузьмич Р.Г. (2013), Новиковой Е.Н. (2019), Федотова С.В. (2020), при промышленном введении молочного животноводства, сохраняется тенденция к увеличению количества животных больных послеродовым эндометритом, и несмотря на использования комплексных программ профилактики гинекологических заболеваний коров проблема послеродовых эндометритов остаётся актуальной.

Большое количество антибактериальных препаратов, применяемых при терапии эндометритов, не отвечают современным требованиям ветеринарной медицины по причинам недостаточной терапевтической эффективности, выбраковки молока на длительные сроки, возникновения резистентности у патогенных микроорганизмов, угнетения естественных нейрогуморальных механизмов локальной и общей защиты организма (П. Г. Симонов и соавт., 2016).

Вызывающие инфекционные болезни и воспалительные процессы у человека и животных патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, в большинстве случаев, не имеют возможности вырабатывать лекарственную резистентность к коллоидному серебру. Это свойство обусловлено не специфичностью действия на молекулярные мишени бактериальных клеток, что заметно выделяет серебро от других металлов, обладающих подобными механизмами действия на клеточные мишени (И. Ю. Панков, 2018).

По данным Шкиль Н.Н. и соавт. (2008), Белкина Е. А. (2019) композиции, которые содержат вместе коллоидным серебром антисептики широкого спектра действия для профилактики и лечения эндометритов.

С учетом вышеизложенного целесообразна разработка и апробация препаратов на основе коллоидного серебра для профилактики и лечения

эндометритов различной этиологии у коров в условиях промышленного интенсивного содержания.

**Степень разработанности темы.** Коллоидное серебро, в том числе и его коллоидные формы, применяли в медицине и ветеринарии длительное время в качестве антисептика (Кошелев К. К., 2010).

Несмотря на давнюю историю применения серебра, только в последнее десятилетие были проведены исследования на разных моделях, доказавшие противовоспалительную активность серебра и его ранозаживляющие и регенерирующие свойства (Крутяков Ю. А., Симонов П. Г., 2015).

По данным Крутякова Ю. А. и соавт. (2015), ионы серебра способны неспецифически и необратимо связываться со многими молекулярными мишенями прокариот, поэтому выработка устойчивости патогенных микроорганизмов к серебру и его соединениям маловероятна. Для минимизации рисков возникновения резистентности к серебросодержащим препаратам, последние целесообразно комбинировать с другими антибактериальными агентами.

Крутяков Ю.А. и соавт. (2015) в экспериментах *in vitro* обнаружили, что наночастицы серебра и молекулы антисептика – хлорида бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммония (мирамистина) при сочетанном применении усиливают действие друг друга – проявляют синергетический эффект. Полученная композиция легла в основу создания лекарственного средства для ветеринарного применения Аргумистин<sup>®</sup>, прошедшего полный цикл доклинических и клинических испытаний, доказавшего свою безопасность и эффективность. Он зарегистрирован на территории РФ (регистрационное удостоверение №77-3-14.14-2411№ПВР-3-14.14/03088). Выпускается в нескольких дозировках – с содержанием серебра коллоидного 10 мкг/мл, мирамистина 100 мкг/мл и с содержанием серебра коллоидного 50 мкг/мл, мирамистина 100 мкг/мл.

**Цель и задачи исследований.** Цель научной работы – изучить распространение эндометритов у коров в хозяйствах Алтайского края, установить терапевтическую и профилактическую эффективность препарата Аргумистин® при после-родовых и хронических гнойно-катаральных эндометритах у коров с высокой молочной продуктивно-стью в условиях интенсивного ведения животноводства. Для осуществления данной цели, были постав-лены следующие задачи:

1. Изучить распространение акушерско-гинекологических заболеваний у коров в животноводческих хозяйствах Алтайского края.
2. Определить видовой состав и чувствительность микрофлоры матки при эндометритах у коров.
3. Дать фармако-токсикологическую характеристику препарата Аргумистин®, определить оптимальную терапевтическую дозу и остаточное количество действующих веществ в молоке и плазме крови коров.
4. Установить влияние препарата Аргумистин® на интерьерные показатели крови коров, больных послеродовым и хроническим гнойно-катаральным эндометритом.
5. Изучить терапевтическую, профилактическую и экономическую эффективность препарата Аргумистин® при эндометритах у коров в условиях интенсивного ведения животноводства.

**Объект исследования.** Объектом исследований являлись лабораторные животные (белые нелинейные мыши), коро-вы черно-пестрой породы с послеродовой и хронической гнойно-катальной формой эндо-метрита, а также биологические жидкости (кровь, маточное содержимое) от больных эндо-метритом и клинически здоровых коров.

**Предметом исследования** являлось научное обоснование применения препарата Аргумистин® при послеродовом и хроническим гнойно-катальным

эндометрите у коров с высокой молочной продуктивностью в условиях интенсивного ведения животноводства.

**Научная новизна работы.** Дана характеристика распространения заболеваний репродуктивной системы коров в хозяйствах Алтайского края. Получены данные клинического исследования по применению пре-парата Аргумистин® при лечении коров, больных эндометритом. В частности:

- определена оптимальная терапевтическая доза препарата Аргумистин® при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита в ветеринарно-акушерской практике;
- изучена терапевтическая и профилактическая эффективность препарата Аргумистин® при эндометрите у коров;
- изучено влияние терапии эндометрита препаратом Аргумистин® на интерьерные показатели крови коров;
- установлена экономическая эффективность лечения коров с послеродовой гнойно-катаральной формой эндометрита препаратом Аргумистин®.

**Теоретическая и практическая значимость.** Получены новые данные по влиянию серебросодержащего препарата Аргумистин® на интерьерные показатели крови и естественную резистентность у коров. Предложены эффективные способы терапии и профилактики послеродового и хронического гнойно-катарального эндометрита у коров с высокой молочной продуктивностью в условиях интенсивного ведения животноводства с использованием препарата Аргумистин®. Данные, полученные в ходе исследований, применяются ветеринарными врачами базе ФГБНУ ФАНЦА ПЗ «Комсомольское» при терапии послеродовых и хронических гнойно-катаральных эндометритов.

Результаты научных исследований применяются при изучении дисциплины «Ветеринарное акушерство и гинекология» в ФГБОУ ВО «Алтайский Государственный Аграрный Университет», а также утвержденное методическое пособие входит в программу переподготовки

ветеринарных и зоотехнических специалистов в ФГБОУ ДПО АИПКРС АПК.

**Методология и методы исследования.** Методологическая основа, проведённых исследований препарата Аргумистин<sup>®</sup> для терапии послеродового и хронического гнойно-катального эндометрита коров, базировалась на ком-плексном подходе к изучаемой проблеме с использованием современных методов исследования, включающих в себя клинико-физиологическое исследование половых органов, исследования интерьерных показателей крови, статистическую и аналитическую обработку полученных данных.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Основные положения, заключение и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают цели и задачам работы. Экспериментальные исследования выполнены на сертифицированном современном оборудовании. Обоснованность и достоверность результатов исследований подтверждена статистической обработкой полученных данных.

Материалы диссертационной работы доложены на Международной научно-практической конференции «Аграрная наука – сельскому хозяйству» (г. Барнаул, 2016), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в сельскохозяйственных науках» (г. Самара, 2016), IV Международном конгрессе ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» (г. Санкт-Петербург, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Селекция на современных популяциях отечественного молочного скота как основа импортозамещения животноводческой продукции» (г. Белгород, 2018), Ежегодном краевом конкурсе «Проекты Национальной технологической инициативы» (г. Барнаул, 2020).

Основные положения диссертации доложены и одобрены в отчетах НИР лаборатории ветеринарии в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Алтайский научный центр агробιοтехнологий».

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Распространение акушерско-гинекологических заболеваний у коров в животноводческих хозяйствах Алтайского края.
2. Видовой состав и чувствительность микрофлоры матки при эндометритах у коров.
3. Фармако-токсикологическая характеристика препарата Аргумистин<sup>®</sup>, определение оптимальной терапевтической дозы и остаточные количества действующих веществ в молоке и плазме крови коров.
4. Влияние препарата Аргумистин<sup>®</sup> на интерьерные показатели крови коров при терапии эндометритов.
5. Терапевтическая, профилактическая и экономическая эффективность препарата Аргумистин<sup>®</sup> при эндометритах у коров в условиях интенсивного ведения животноводства.

**Публикации.** Основные данные по результатам диссертации опубликованы в 13 научных статьях, в том числе 6 работ - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, общим объемом 2,88 печ. л. (1,87 печ. л. принадлежит лично соискателю); 1 методическое пособие; 1 патент на изобретение; 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 191 странице текста в компьютерном исполнении, содержит 37 таблиц, 10 рисунков и 5 приложений, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 246 источников, из которых 168 отечественных, 78 иностранных авторов.

## 1. Обзор литературы

### 1.1. Степень распространения, этиология и патогенез послеродовых эндометритов у высокопродуктивных коров

По данным ряда авторов, в последние десятилетия в скотоводстве отмечаются высокие темпы роста молочной продуктивности, сопровождающиеся одновременным, при этом наблюдается тенденция к ухудшению репродукции коров из-за акушерско-гинекологических патологий (Бахмут В.Н., 2012; Федотов С.В. и соавт., 2011, 2014, 2016; Opsomer G., 2009).

Молочные коровы должны телиться один раз в год, чтобы максимизировать экономическую эффективность. Коровы, которые были тщательно отобраны для производства молока в последние десятилетия, пострадали от снижения фертильности. Фертильность является многофакторной характеристикой, и ее ухудшение было вызвано сетью генетических, экологических, технологических и ветеринарных факторов (Walsh S.W., Williams E.J., Evans A.C., 2011).

Так, в молочных хозяйствах у 60-80 % коров обнаруживаются послеродовые острые и хронические эндометриты, которые протекают довольно длительное время, что нередко приводит к бесплодию и выбраковке животных (Лободин К.А., 2010).

Послеродовой эндометрит у молочных коров определяется как воспаление эндометрия, возникающее через 21 день или более после отела без системных признаков заболевания (Sheldon I.M. et al., 2006).

По материалам А.Г. Нежданова (1994), в отдельных хозяйствах Воронежской области послеродовым эндометритом переболевают до 38,5 % коров, по мнению И.Н. Зюбина (1991) до 70-80 %.

В молочных хозяйствах Ленинградской области эндометриты обнаруживаются у 60-80 % животных после отела (Лободин К.А., 2010).

По данным Bondurant (1999) гистологически эндометрит определяется как разрыв эпителия с наличием воспалительных клеток. Диагностические критерии эндометрита с использованием тестов на стороне коровы были определены на основе их пагубного влияния на последующую репродуктивную функцию (LeBlanc et al., 2002; Kasimanickam et al.).

В результате своих исследований D. Schnyder (1990), Г.Ф. Медведев (1994), Н.М. Хилькевич (1997) и А.Н. Турченко (1998) установили значительное распространение послеродового эндометрита у коров, от 30,0 до 57,0 %. На некоторых промышленных комплексах послеродовой гнойно-катаральный эндометрит регистрируется у 90 % отелившихся коров (Кузьмич Р.Г., 2002; Нежданов А.Г., 2005).

Рыжов Б.В. (1996) отмечает, что у коров в условиях комплексов часто диагностируется эндометрит (до 61%), даже при нормальных отелах. Зачастую послеродовым эндометрит наблюдается у 70-85% коров на комплексах с промышленным ведением животноводства (Пономарев В.К., 1997; Гончаров В.П., 1990).

Послеродовой эндометрит у молочных коров определяется как воспаление эндометрия, возникающее через 21 день или более после отела без системных признаков заболевания (Sheldon et al., 2006). Гистологически эндометрит определяется как разрыв эпителия с наличием воспалительных клеток (Bondurant, 1999). Диагностические критерии эндометрита с использованием тестов на стороне коровы были определены на основе их пагубного влияния на последующую репродуктивную функцию (LeBlanc et al., 2002; Kasimanickam et al.)

Послеродовый эндометрит наблюдается у 23-41 % отелившихся коров, занимая ведущее место в структуре послеродовых осложнений, при этом заболевают преимущественно высокопродуктивные животные (Laben R., 2004; Хонин Г.А., 2012; Кузьмич Р.Г., 2006; Марчук А.Т., 2005).

Распространение послеродовых эндометритов у коров в Ростовской области различается в зависимости от ведения хозяйства (общественное – 45,4 % и индивидуальных секторов – 11,2%). Подобная картина наблюдается во многих регионах РФ (Дегтярев В.П., Леонов К.В., 2006).

Бреславец В.М., (2001) установил, что послеродовые эндометриты у коров имеют разную степень распространения в зависимости от сезона года. С этими данными согласуются исследования Михалева В.И., (2001); Багманова М.А., (2012); Рогожиной Н.В., (2012) и Ткаченко Ю.Г., (2012).

В зимнее и весеннее время эндометриты возникают чаще, повышение молочной продуктивности также сопровождается увеличением случаев заболеваний данной патологией что, по-видимому, в большей мере связано с неадекватным кормлением (Grohn Y.T., 1990).

В большинстве сообщений указывается, что послеродовой эндометрит у коров чаще регистрируется в зимне-весенний период и реже в летне-осенний.

Высокую заболеваемость коров эндометритом в указанные периоды года регистрировали И.С. Коба и А.Н. Турченко (2009), Ю.Г. Ткаченко (2012). По их наблюдению в зимне-весенний период года заболеваемость коров эндометритом составляла от 40 % до 67 %, в летний - в пределах 35-37 %.

Так, по данным А.И. Варганова и Д.В. Шестакова (1999), Р.Г. Кузьмича (2000), О.Э. Григи (2006), в зимне-весенний период послеродовым эндометритом переболело от 23 % до 32 %, а в летний - от 7 % до 22 % коров.

В животноводческих хозяйствах Республики Беларусь в структуре болезней, приводящих к длительному бесплодию коров, наибольший удельный вес занимают послеродовые эндометриты, которые составляют 25-45 % и более (Рубанец Л.Н. и др., 2007).

По данным Г.Ф. Медведева с соавт. (1994) и Р.Г. Кузмича (2009), в организациях АПК Белоруссии данная патология проявляется у 30-70 % коров.

Клинический эндометрит определяли по диаметру шейки матки  $>7,5$  см при трансректальной пальпации через 20 и более дней после родов или по наличию слизисто-гнойных или гнойных выделений из влагалища при вагиноскопии через 26 дней после родов (LeBlanc et al., 2002).

Было также установлено, что наличие слизисто-гнойных или более тяжелых (гнойных или зловонных) выделений из влагалища в послеродовой период отрицательно влияет на последующую репродуктивную функцию в стадах сезонного отела (McDougall et al., 2007; Runciman et al., 2008).

До 78 % симптоматическое бесплодие коров в основном наступает по причине послеродовой патологии у коров в хозяйствах Молдовы (Буданцев А.И., 2005).

Н. Markiewicz (2001) указывает, что эндометрит после нормальных родов в условиях Литвы, регистрируют у 36,1 % коров, что составляет 68,9 % от общего числа случаев воспалений матки у коров.

Исследованиями ряда авторов в Германии установлено, что заболеваемость коров послеродовым эндометритом может достигать 47,5 % (Lincke A., Drillich M., Heuwieser W., 2007; Pleticha S., Drillich M., Heuwieser W., 2009).

По данным Gilbert et.al, (2005) распространенность эндометрита в молочных стадах, колеблется от 7,5-8,9 % до 40 %, однако цитологически диагностируемых эндометритов на 40-60-й день после отела регистрируется 37-74 %.

По данным G. Gautam, T. Nakao, M. Yusuf et al. (2009), G. Gautam, T. Nakao, K. Koike et al. (2010), в Японии распространение клинической формы эндометрита наблюдалось у 25,9 % коров в послеродовом периоде. По

сообщениям авторов таким коровам после лечения требовалось на 50,0 % больше количества осеменений, чем клинически здоровым коровам.

J. Plontzke, L. Madoz, R. De la Sota et al. (2010), утверждают, что в Аргентине распространенность клинической формы эндометрита достигает 35 %, а субклинической формы – 38 %. При этом коровы с острым послеродовым эндометритом подвергаются выбраковке в 1,6 раза чаще, чем животные без признаков заболевания.

С 20 по 33 день после отела порог диагностики эндометрита составлял >18% PMN в популяции коров без клинических признаков эндометрита (Kasimanickam et al., 2004). Когда исследуемая популяция включала всех коров, независимо от наличия клинических признаков, пороговые значения составляли от >6 до >8% PMN и от >4 до >5% PMN в различных исследованиях, проведенных между 28 и 41 днями и 40 и 60 днями после родов, соответственно (Gilbert et al., 2005; Barlund et al., 2008; Galvão et al., 2009).

Среди гинекологических заболеваний, являющихся причиной симптоматического бесплодия коров, широко распространены хронические воспалительные процессы в матке. Они встречаются в 72-85 % всех возрастов коров, но чаще у коров-первотелок (Подопригора Г.И., 1984).

М.В. Ряпосова (2011) указывает, что интенсивное ведение отрасли молочного животноводства ведет к резкому росту числа гинекологически больных животных, среди них до 41 % отводится на хронические формы эндометрита, первое место из которых занимает субклинический.

Исследованиями С.Н. Чередкова с соавт. (1984) установлено, что у 82 % животных эндометрит развивается на фоне субинволюции матки, а по данным И.Г. Конопельцева с соавт. (2003), заболеваемость коров острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом на фоне субинволюции матки составляет 73,9-79,0 % (в среднем 76,2 %). Частота заболевания субинволюцией матки с

последующим развитием эндометрита, по данным Панкова Б.Г. (1994), колеблется от 65 до 91 % отелившихся коров.

Р.Г. Кузьмич и др. (2012) указывают на то, что при изучении этиологии послеродовых эндометритов у коров было установлено, что возникновение этой патологии связано с другими предшествующими заболеваниями. В этиологической структуре это выглядит следующим образом: 51,2 % послеродовых эндометритов возникли на почве субинволюции матки, 65,1 % – после задержания последа, 6,9 % – после абортов, 4,9 % – у коров с патологическими родами и только 4,3 % эндометритов развились на фоне нормального течения родов и послеродового периода.

В то время, как А.Н. Турченко (1999) выделяет непосредственные (травмирование и инфицирование матки), способствующие (условия кормления, содержания и т.п.) и предрасполагающие (генетически обусловленные) этиологические факторы острого послеродового эндометрита у коров. Эндометрит у коров может также развиваться на фоне нарушения течения инволюционных процессов в матке после отела.

На недостаточное и избыточное кормление, недостаток микроэлементов, в частности селена, указывает Е. David (2001) как причину задержки циклической активности яичников, также предрасполагают к маточной инфекции и развитию эндометрита.

Р.Г. Кузьмич (2000) пришел к выводу, что недостаточное содержание каротина в крови коров в ранний послеродовый период на фоне повышенного уровня прогестерона и низкого содержания эстрадиола в значительной степени способствует нарушению сократительной функции миометрия, замедленной инволюции половых органов, и приводит к возникновению воспалительного процесса в матке.

На основании исследований Е.В. Ильинский с соавт. (1995), К. Zerobin (1970), D. Marx и G. Oepke (1973) установили, что снижение общей

резистентности в организме коров в послеродовой период способствует возникновению послеродовых заболеваний.

Недостаточность эстральных гормонов вызывает ослабление тонуса матки и снижение факторов неспецифической резистентности организма, что приводит к инфицированию матки и развитию в ней воспалительного процесса (Чомаев А.М., 2007).

С.А Власенко., М.В. Рубленко (2013) указывают на появление гнойно-некротических повреждений в области пальца у беременных коров обуславливает увеличение вероятности аборт, задержание последа, что впоследствии способствует развитию послеродовых эндометритов.

Ацидоз рубца коров является одной из предрасполагающих причин возникновения воспалительных заболеваний матки в послеродовой период (Кузьмич Р.Г., Ятусевич Д.С., 2013).

Многие авторы, ведущую роль в этиологии острых и хронических эндометритов отводят микроорганизмам (бактериям, грибам и вирусам). У высокопродуктивных коров воспаление матки возникает под воздействием родовых травм и условно-патогенной микрофлоры, проникающей в матку эндогенно и экзогенно на фоне ослабления общей резистентности организма и локального иммунитета, и проявляется в форме послеродового катарального или гнойно-катарального эндометритов, сопровождающихся длительным бесплодием. (Ильинский Е.В, 2002; Шапошников И.Т., 2011; Федотов С.В и соавт., 2016).

С ними согласуются исследования Т.Е. Григорьева (1988), который указывает что, на микробный фактор приходится около 72-86 % всех эндометритов у коров.

Анализ литературных источников по проблеме эндометритов у коров свидетельствует, что в этиологии послеродовых воспалительных процессов в матке, как правило, участвуют многочисленные представители условно-патогенной микрофлоры. Из маточно-влагалищного экссудата коров

выделяют условно-патогенную микрофлору (стафилококки, стрептококки, эшерихии, иерсинии), которая вызывает заболевание, либо наслаивается на патологический процесс, вызванный другими факторами (Париков В.А., 1990; Шахов А.Г., 2005).

А.Н. Турченко (2001) сообщает, что у больных острым послеродовым эндометритом коров в 100 % случаев установлена инфекционная природа воспаления эндометрия, вызванного условно-патогенной микрофлорой.

В большинстве случаев это заболевание вызывают не монокультуры, а ассоциации микроорганизмов Б.Г. Панков (1984), И.Н. Зюбин (1998), I. Sakala, K. Kazda, Turesek (1981), T. Wohanka, Hubrig (1991), G. Franko и C. Corteltzzi (1977) также считают, что непосредственной причиной воспалительного процесса в матке является инфицирование ее полости условно-патогенной и патогенной микрофлорой, которую представляют в основном стафилококки, стрептококки, кишечная, сенная и синегнойная палочки, коринебактерии и протей, а так же патогенные и токсикогенные грибы.

По данным Л.Н. Косолович и С.Н. Ивановой (2013) известно, что главным этиологическим фактором в возникновении эндометритов следует считать патогенную и условно-патогенную микрофлору, проникающую в матку в послеродовой период, во время течки и при искусственном осеменении загрязненной спермой. Было установлено, что микрофлора попадает в матку во время или после родов (Drillich M., 2005; Sandals W.C., 1999).

А.Г. Нежданов (1994) отмечает, что наиболее опасно инфицирование матки в первые часы и дни после родов, когда организм еще не успел организовать свои защитные силы. У коров наиболее благоприятным периодом для инфицирования следует считать первые 3-5 и реже 8 дней после отела, когда в матке отмечают наличие лохий, незаконченность процессов регенерации слизистой оболочки и ряд других условий, благоприятных для развития микрофлоры.

Особенно часто бактериальное поражение матки происходит при нарушении родового процесса, при родовспоможении, при ручном отделении последа. Несмотря на достаточно высокую бактериальную контаминацию матки, эндометрит не развивается до окончания формирования желтого тела. В этот период концентрация прогестерона низкая (Corbail L.V., 2001; Dohmen M.J., 2000). При увеличении концентрации прогестерона, бактерии начинают размножаться, вызывая бактериальное поражение матки. При этом эндометрит поддерживается до тех пор, пока не произойдет лизис желтого тела. (Знайдаускас Б., 1986; Коба И.С., 2006).

По данным К.Д. Валюшкина (2001) и E. David (2009) степень бактериальной обсемененности матки зависит, прежде всего, от степени загрязнения в период отела и оказания акушерской помощи, разрыва промежности, задержания плаценты, негигиенических условий содержания и приема родов, жирового перерождения печени, гипокальцемии и залеживания, атонии матки и постоянной контаминации влагалища способствуют попаданию микроорганизмов в матку.

По утверждению V.I. Smith, C.A. Risco (2002), микрофлора, изолируемая из маточного содержимого больных эндометритом коров, наиболее часто встречается в форме ассоциаций, в частности, *Fusobacterium necrophorum* и *Bacteroides species* в ассоциации с *Arcanobacterium pyogenes*. За счет выделения лейкотоксинов, угнетающих фагоцитоз, эти патогены идеально уживаются в анаэробной среде матки, способствуя росту и развитию друг друга.

В свою очередь А.В. Андреева (2003) отметила, что при микробиологическом исследовании цервикальной слизи больных коров установили ее высокую контаминацию патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, микроскопическими грибами. Выделенная микрофлора была представлена в виде ассоциации кишечной палочкой (31,7 %), протеем (28,0 %), стафилококками (22,8 %), стрептококками (15,2 %), диплококками (8,7 %),

псевдомонами (7,44 %), сенной палочкой (6,96 %), микроскопическими грибами родов *Candida* (3,4 %), *Aspergillus* (1,6 %), *Penicillium* (2,3 %) и *Mucor* (3,4 %).

Исследования *in vitro* (Donofrio и соавт., 2007) позволяют предполагать, что герпесвирус КРС 4 типа играет определенную роль в развитии эндометритов.

Г.Ф. Медведев и соавт., (2013) описали что, хронический эндометрит диагностируется обычно у коров, у которых проявлялся клинический эндометрит и лечение после отела, не в полной мере было успешным и после осеменения опять проявляются признаки воспалительного процесса.

По материалам В.Г. Гавриша (1996) и Р.Г. Кузьмича (1999, 2000), нарушение проводимости возбуждения в миометрии коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, можно объяснить тем, что при воспалительных процессах в матке наблюдается отечность миометрия, которая приводит к разрыву связи между клетками миометрия и как следствие этого, изменяется проведение возбуждения и усугубляется течение послеродового эндометрита. На ранних этапах воспалительный процесс протекает не только в эндометрии, а чаще охватывает все слои матки.

При гистологическом исследовании матки обнаруживается картина воспалительного отека, которая захватывает и миометрий, то есть катарально-гнойному эндометриту предшествует генерализованный метрит серозного или даже серозно-геморрагического характера (Ельчанинов В.В. с соавт., 2003).

У коров с хроническими эндометритами, наиболее часто изолируемыми из матки бактериями являются *Arcanobacterium ruogenes* и грамм-отрицательные анаэробные бактерии. Эти оппортунистические грамм-положительные анаэробы обычно присутствуют в смешанной культуре при наличии нескольких организмов, но чаще всего они соседствуют с *Fusobacterium necrophorum* и *Prevotellamelanino genicus*, *E. Coli* или *Streptococcus spp* (Zerbe H., и соавт. 2002).

По данным А.А. Ковальчук и А.Г. Нежданова (1990), И.Н. Зюбина (2001), для острой стадии воспалительного процесса в матке характерны застойная гиперемия и серозный отек стромы, наличие в ней клеточных (чаще лейкоцитарных) диффузных инфильтратов. Совокупность сосудистых и морфологических изменений ведет к образованию экссудата, накоплению его в полости матки, а затем выделению. Отмечается угнетение сократительной функции миометрия и снижение его чувствительности к окситоцину.

В результате проведенных гистологических исследований Д.В. Волковой (2009), С.М. Сулеймановым с соавт., (2011) было выявлено, что острый послеродовой гнойно-катаральный эндометрит у коров характеризуется десквамацией покровного эпителия слизистой оболочки матки с наличием участков, лишённых эпителиальной выстилки. Подслизистая основа слизистой оболочки матки в отёчном состоянии и обильно инфильтрирована гистиоцитарными и лимфоидными клетками. Просвет маточных желёз расширен, строма отёчная с наличием участков в состоянии некробиоза и десквамации клеток железистого эпителия, скоплением гнойных телец в просвете маточных желёз.

М.Н. Кочура (2006) описала что, гистологически при остром гнойно-катаральном эндометрите на 15-16 сутки после отёла коров выявляются дистрофические процессы в покровном эпителии, гиперемия, отёк, диффузные клеточные инфильтраты субэпителиального слоя стромы эндометрия, некробиотические процессы в эпителии маточных желёз и слабовыраженная ретракция миометрия с наличием отёчности и разволокнения. На 21-22-й день послеродового периода морфологические изменения в эндометрии коров характеризовались процессами дистрофии покровного эпителия, отёками и очаговой клеточной (преимущественно лимфоидной) инфильтрацией компактного слоя стромы слизистой оболочки матки, дистрофией и

десквамацией эпителия маточных желёз, а также нарушением структуры мышечных волокон, их отёчностью и вакуолизацией.

Цитологическое исследование эндометрия в настоящее время считается эталонным тестом на эндометрит из-за его потенциала для диагностики как клинических, так и субклинических случаев (Kasimanickam et al., 2004; Gilbert et al., 2005; Barlund et al., 2008). Субклинический эндометрит относится к коровам, не проявляющим клинических признаков эндометрита, но имеющим повышенный процент PMN в цитологии эндометрия, что связано со снижением репродуктивной функции (Kasimanickam et al., 2004).

Интересно, что имеется мало информации относительно одновременного использования клинических и цитологических критериев для диагностики эндометрита (Barlund et al., 2008). В большинстве исследований использовался только один подход (LeBlanc et al., 2002; Kasimanickam et al., 2004; Gilbert et al., 2005). Традиционно считалось, что выделения из влагалища отражают здоровье матки, поскольку гнойный материал, обнаруживаемый в краниальном отделе влагалища, скорее всего, возникает из маточного дренажа через шейку матки или из-за инфекции шейки матки (LeBlanc et al., 2002; McDougall et al., 2007; Рансимен и соавт., 2009).

При патоморфологическом исследовании половых органов коров с гнойно-катаральным эндометритом В.Г. Гавришем (1997) была установлена: десквамация выстилающего эпителия слизистой оболочки матки с наличием отдельных участков призматического эпителия, ядра которого находились, как правило, в состоянии пикноза и хроматолиза. Десквамированный железистый эпителий маточных желёз находится в просвете самих желёз. Конфигурация желёз часто округлая, эллипсовидная, вокруг них имеются кровоизлияния. Слизистая и мышечная оболочки в различных участках отечные с участками некроза.

Эффективность различных методов диагностики эндометрита оценивали (Pleticha et al., 2009) с использованием согласованности тестов для обнаружения выделений из влагалища (McDougall et al., 2007; Runciman et al., 2009) или сравнивали с эталонным тестом эндометрия. цитология (Gilbert et al., 2005; Barlund et al., 2008).

При исследовании сыворотки крови установлено, что у коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, возрастает прооксидантная активность и снижается антиоксидантная (Распутина О.В., 2006; Пасько Н.В., 2009). Данная патология характеризуется снижением активности важнейших ферментов антиокислительной системы (АОС) крови: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и ферментов глутатионового звена (Пасько Н.В., 2009).

При развитии эндометрита определённые изменения, отмечаются и в функционировании системы оксида азота. Исследованиями китайских учёных D. Li, Y. Liu, Y. Li et al. (2010) установлено, что у коров с острым и хроническим эндометритом более высокие концентрации оксида азота в плазме крови и в экссудате по сравнению с клинически здоровыми животными, при этом наибольшая разница концентрации оксида азота была отмечена у коров с острой формой эндометрита.

По данным Н.В. Пасько (2004), снижение активности антиокислительной защиты приводит к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), проявляющейся накоплением малонового диальдегида (МДА) крови, увеличением содержания флюоресцирующих оснований Шиффа (ОШ) плазмы крови.

R. Bobowiec, J. Wessely-Szponder, P. Hola (2009) в своих исследованиях выяснили, что в начале заболевания коров эндометритом происходит повышение количества тромбоцитов в крови, затем во второй фазе заболевания - увеличивается уровень лактоферрина до 0,41 мг/мл. Это свидетельствует о том, что чрезмерное увеличение концентрации

тромбоцитов вызывает гиперкоагуляционное расстройство, а повышение активности нейтрофилов ведет к освобождению некоторых ферментов, которые могут играть деструктивную роль в течении дессиминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС синдром).

В.А. Сафонов с соавт., (2008), в своей работе показали, что в основе развития воспалительных процессов в матке коров после родов лежит нарушение функции печени и почек, метаболизма белков, азотистых соединений, липидов, дефицит в организме селена, йода, каротина, витаминов А и Е.

## **1.2 Современные комплексные препараты для терапии эндометритов у коров**

Эффективная репродукция является одним из важнейших факторов, влияющих на рентабельность молочных ферм и развитие народного хозяйства, а также на уровень жизни сельского населения, так как прямо или косвенно влияет на надои, репродуктивную выбраковку и себестоимость, а так же на разведение и продажу племенного молодняка (Федотов С.В. и соавт., 2011, 2014, 2016; Plaizier J.C., Lissemore K.D., Kelton D., King G.J., 1998).

По итогам исследовательских работ лаборатории репродукции, болезней молодняка и профилактики маститов было сделано заключение, что при применении химиотерапевтических и антибиотических препаратов для лечения коров, больных послеродовыми эндометритами, наблюдается раздражающее действие многих антимикробных препаратов на слизистую оболочку матки. Развивается устойчивость микробов к этим препаратам. Кроме того, действующие вещества препаратов аккумулируются в различных тканях и органах, выделяются с молоком, и продукты не могут быть использованы в пищу людям длительное время. В то же время этиотропную терапию во многих случаях нельзя исключить из общей комплексной схемы

лечения из-за высокой вирулентности микробов, что, в свою очередь, требует создание композиционных препаратов, включающих в себе действующие вещества с разным механизмом действия для обеспечения высокой антимикробной активности и лечебной эффективности создаваемых препаратов (Нежданов А.Г., 1994).

На это также указывают В.І. Smith, С.А. Risco (2002) и отмечают, что наиболее рациональная схема лечения эндометрита должна способствовать обезвреживанию патогенных микроорганизмов и оказывать минимальное воздействие на защитные механизмы матки.

В этой связи необходим постоянный мониторинг за применением антибактериальных лечебных средств, для терапии коров с послеродовым эндометритом, что позволит разработать адекватную стратегию и тактику антибактериальной терапии в конкретных условиях каждого молочного комплекса или фермы с включением в лечебный курс препаратов широкого спектра действия (Нежданов А.Г. с соавт., 2005).

При лечении послеродового эндометрита активнордействующие компоненты антимикробных препаратов должны проявлять активность в отношении микрофлоры, выделяемой из маточного содержимого, хорошо переноситься организмом, не должны снижать факторы местной защиты и вызывать раздражения слизистой оболочки матки (Azawi O.I., 2008).

Важно учитывать, что при запоздалом и бессистемном лечении острые эндометриты нередко принимают хроническое течение (Ferreira A., 1987) и вызывают глубокие морфологические изменения в тканях матки и, как следствие, дальнейшее бесплодие животного (Гончаров В.П., 1981).

Патология слизистой оболочки матки после перенесенного эндометрита может привести в дальнейшем к эмбриональным потерям. Выживаемость эмбрионов является основным фактором, влияющим на продуктивность и экономическую эффективность всех систем производства мяса и молока жвачными животными (Diskin M.G., Morris D.G., 2008).

Оценки показывают, что у мясного скота коэффициент оплодотворения яйцеклеток составляет 90%, в то время как средний показатель отелов после одной осеменения составляет от 40% до 55%, что предполагает уровень эмбриональной/фетальной смертности (за исключением неудачного оплодотворения) примерно от 35% до 50% (Diskin M.G., Murphy J.J., Sreenan J.M., 2006).

Большинство эмбриональных потерь (70-80%) происходит в первые 3 недели беременности, особенно между 7 и 16 днями беременности (Berg D.K., van Leeuwen J., Beaumont S., Berg M, Pfeffer P.L., 2010).

Неоспоримо и то, что сама терапия при эндометритах, сопровождающихся воспалительными процессами у животных, должна быть комплексной. При этом её основу должны составлять противомикробные и противогрибковые препараты – средства этиотропной терапии, направленной на подавление возбудителей и нейтрализацию продуктов их жизнедеятельности (Дегтярева С.С., 2001; Трошин Н.А., 2001; Opsomer G., 2009; Ахмадеев А.Н., 1986; Гончаров В.П., 1981).

Выявлено, что при создании комплексных антимикробных препаратов, следует учитывать то, что в инфекционном патологическом процессе принимают участие, как правило, одновременно нескольких различных возбудителей. В связи с этим, применяемые лекарственные средства потенциально должны обладать широким и устойчивым спектром антимикробной активности, а также действовать противовоспалительно (Кротов Л.Н., 2011).

Н.А. Трошина (2008) и ряд других исследователей считают, что эффективность препаратов в последнее время значительно снизилась из-за изменения биологических свойств микроорганизмов, проявления множественной резистентности после многократного пассажирования и усиления их вирулентных и антигенных свойств.

В.Н. Бахмут с соавт., (2012) считают, что действующие вещества в известных антимикробных препаратах чаще всего представлены антибиотиками, сульфаниламидами или нитрофуранами, реже используют антисептики, краски или препараты йода. Антибиотикотерапия при эндометрите целесообразна и эффективна, но часто сопровождается возникновением устойчивости микроорганизмов, а также инаktivацией антибиотиков в биологических жидкостях. Сульфаниламиды применяют в режиме конкурентно высоких доз, из-за чего в присутствии экссудата сложно поддерживать бактериостатическую концентрацию. Более того, нитрофураны и вовсе токсичны для крупного рогатого скота, а антисептики (краски, препараты йода, хлора) действуют преимущественно только местно.

По мнению ученых, комплексные лекарственные средства необходимо разрабатывать с учетом механизмов патогенеза болезни. Компоненты препарата должны сочетать многосторонний фармакологический эффект и этиопатогенетическую направленность. С данной целью разработан комплексный препарат Гинодиксин, представляющий собой стерильный, прозрачный раствор желто-зеленого цвета, в состав которого входят: 1,4-Ди-N-окись 2,3-бис (оксиметил) хиноксалин, трис (2-оксиэтил) аммония орто-крезоксиацетат, органические и неорганические растворители, и обладающий широким спектром антимикробного действия в отношении испытанных референтных штаммов микроорганизмов и полевых культур, выделенных при эндометрите коров. Результаты исследований показали, что гинодиксин обладает прямым антиоксидантным действием и снижает окислительный стресс в организме больных эндометритом животных. При этом для более успешного лечения коров больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом данный препарат рекомендовано вводить внутриматочно по 100 мл с интервалом 48 часов, 4-8 дней. (Распутина О.В., 2003; Скомарова М.Н., 2005-2010).

Одним из вариантов решения указанных задач стала разработка комплексного препарата «Тетрасолвин», содержащего хлорамфеникол, тетрациклин и основу. При экспериментальных исследованиях отмечалась наиболее высокая зона задержки роста микроорганизмов на питательных средах в случае применения левомицетина и тетрациклина, а клинические и производственные испытания, в условиях животноводческих хозяйств Краснодарского края показали, что данный комплексный препарат способствует более ранней инволюции матки и, как следствие, его использование приводит к сокращению сервис-периода и повышению оплодотворяемости, что доказывает его экономическую эффективность и целесообразность применения в ветеринарии (Трошин А.Н., 2008; Бахмут В.Н., 2012).

Пенные аэрозоли, как лекарственная форма, очень удачно сочетают в себе множество преимуществ и могут широко применяться в ветеринарной практике (Ческидова Л.В., 2012).

В то же время одними авторами доказано, что применение аэрозоля «Нитазол» с профилактической целью после ручного отделения последа способствует подавлению патогенной микрофлоры в полости матки и оказывает выраженное противовоспалительное действие, что позволяет с минимальными экономическими затратами эффективно купировать воспалительный процесс в слизистой оболочке матки и восстановить воспроизводительную функцию у переболевших коров. Аэрозоль «Нитазол» является широко используемым в гинекологической медицинской практике комплексным препаратом, содержащим в своем составе (г/упаковку): нитазола – 1,02; эмульсионных восков – 2,397; масла оливкового – 6,783; спирта этилового 95 % -ного – 2,04; глицерина – 2,55; воды дистиллированной – 36,21; хладона –12-9 (Машковский М.Д., 1993).

Последние исследования ученых показали, что видовой состав микрофлоры, изолируемой из маточного содержимого больных

эндометритом коров, имеет тенденцию к изменению в сторону доминирования эшерихий и энтерококков, одновременно возрастает и доля микроскопических грибов. Целесообразно выбор лекарственных средств для лечения острого послеродового эндометрита у коров осуществлять строго с учетом чувствительности к ним микроорганизмов (Панков И.Ю., Зубарев В.Н., 2013).

Санация матки аэрозолем «Нитазол» после родовспоможения позволяет в три с лишним раза снизить заболеваемость коров острым послеродовым эндометритом. При этом установлено, что раньше исчезает вибрация среднематочной артерии со стороны рога-плодовместилища, сокращаются сроки выделения лохий, инволюции половых органов и возобновления половой цикличности, оплодотворяемость после трех осеменений повышается, период от отела до оплодотворения значительно сокращается (Бреславец В.М., 2001).

Другие же ученые, ссылаясь на проведенные исследования, утверждают, что, во-первых, качественный и количественный состав компонентов данного лекарственного средства не позволяет достигнуть высокого терапевтического уровня при лечении и профилактике послеродового эндометрита у коров, в частности. Во-вторых, нитазол – это активно действующий компонент препарата и он запрещен для использования крупному и мелкому рогатому скоту (Кленова И.Ф., 2004).

Сегодня наибольшего внимания, по мнению исследователей, заслуживает диметилсульфоксид, обладающий способностью нести растворенные лекарственные вещества и активно пропитывать слизистую оболочку, а также пенообразующая основа (Варганов А. И., Шестаков Д. В., 1999).

«Энроцид» – препарат, содержащий энрофлоксацин (0,4 г/100 мл), диметилсульфоксид и дистиллированную воду. Установлено, что лечебная эффективность препарата «Энроцид» при эндометрите у коров значительно

превышает лечебную эффективность сравнительно с фуразолидоновыми палочками. Препарат «Энроцид» показал себя эффективным средством при лечении острого послеродового эндометрита у коров, но основным его недостатком является быстрое снижение его дальнейшей терапевтической и профилактической эффективности из-за уменьшения чувствительности микрофлоры к активному действующему компоненту препарата (Шапошников И.Т., 2011; Шапошников И.Т., 2012).

«Диометр» – комплексный препарат, представляющий собой прозрачную жидкость светло-зеленого цвета, в состав которого входят диоксидин, канамицин, димексид (Шапошников И.Т., 2011).

Одним из препаратов на основе диоксина является «Динопен» с его действующими компонентами норфлоксацин и диоксидин – антибактериальный препарат для профилактики и лечения послеродового эндометрита коров, обладает широким спектром действия в отношении эшерихий, стрептококков и стафилококков (Чупрын С.В., 2012).

Отмечено, что при внутриматочном введении виапена (диоксидин (гидроксиметилхиноксалиндиоксид), норфлоксацина гидрохлорид, диметилсульфоксид, вспомогательные вещества) его компоненты всасываются в кровь и попадают в молоко. Установлено, что после однократного внутриматочного введения препарата диоксидин и норфлоксацин определяются в организме коров до 48 часов, а через 72 часа после пятикратного обнаруживаются в пробах в следовых количествах. Таким образом, для ветеринарной практики предложено эффективное терапевтическое средство для лечения коров, больных острым послеродовым эндометритом. Виапен показал широкий спектр антимикробной активности и небольшой срок ожидания. Все вышесказанное позволяет рекомендовать препарат виапен в форме пенного аэрозоля для использования в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний половых органов у

сельскохозяйственных животных в качестве этиотропного средства (Шабунин С.В., 2014).

«Тетраметр» – комплексный препарат, содержащий окситетрациклина гидрохлорид (2 г/100 мл), диоксидин (1 г/100 мл), диметилсульфоксид, полиэтиленоксид 400 и магния хлорид и обладает высокой терапевтической и профилактической эффективностью при послеродовых эндометритах, которая составила 92,3 % и 87,5 % соответственно (Сулейманов С.М., 2011; Шапошников И.Т., 2012).

Результаты исследований Л.В. Ческидовой (2014) нового комплексного антимикробного препарата в форме пенного аэрозоля, предназначенного для лечения коров, больных острым послеродовым эндометритом, показали, что виапен обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении коров с острым послеродовым эндометритом – 91,8 %.

В состав комплексного антимикробного препарата «примапен», предназначенного для лечения эндометритов у сельскохозяйственных животных, входит облепиховое масло, которое обладает противовоспалительным, антибактериальным, обезболивающим и ранозаживляющим свойствами (Ческидова Л.В., 2012).

«Йодопен» – препарат для профилактики и лечения воспалительных процессов матки, в том числе острого послеродового эндометрита у коров и свиноматок, содержащее активнодействующее вещество – комплекс йода с поливинилпирролидоном (10-20) и пенообразующую основу, включающую полиэтиленгликоль (30-36), оксиэтилированные жирные спирты (0,6-1,2), стеарат кальция (0,8-1,2), лимонную кислоту (10-14), бикарбонат натрия (10-20) и лактозу. Главный недостаток «йодопена» заключается в трудностях при введении в полость матки суппозитория при лечении острых послеродовых эндометритов у коров и, особенно, у свиноматок, а также невозможности его внутриматочного введения более двух раз при терапии эндометрита, в связи с чем понижается терапевтическая эффективность (Гавриш В.Г. и др., 2000).

С.В. Шабунин, Н.Ф. Курило, А.В. Галкин и соавт., (2005) для лечения коров, больных острым послеродовым эндометритом, применяли внутриматочно препарат дифур. Терапевтическая эффективность при этом составила 86,7 %.

Средства для лечения воспалительных заболеваний матки выпускаются в виде свечей, таблеток, палочек, растворов, эмульсий, суспензий. Как показали результаты исследований В.И Михалёва (2012), даже при высокой чувствительности микрофлоры к активным действующим компонентам, эффективность их может варьировать в зависимости от формы введения в полость матки. Так, применение антимикробных средств на пенообразующей основе (динопен) повышает эффективность лечения на 6,8% (81,8 %) в сравнении со средствами на основе диметилсульфоксида (энроцид) и на 15,1 % – в сравнении со средствами на водной основе (неофур). Кроме того, сокращается количество внутриматочных введений препаратов соответственно на 0,73 и 1,85 раза и сроки выздоровления – на 1,4 и 3,8 дней. После применения динопена оплодотворение наступило у 88,9 % выздоровевших животных, что на 15,6 % больше по сравнению с энроцидом и на 28,9 % – по сравнению с неофуrom.

По сообщению В.А. Антипова и Л.Г. Войтенко (2013), 100 % эффект получен при назначении коровам с послеродовым гнойно-катаральным эндометритом в составе комплексной терапии суспензии рихометрина, содержащей рифампицин, метронидазол, ихтиол, пропранолон, в дозе 100 мл через 48 часов до выздоровления, окситоцин в дозе 50 ЕД внутримышечно. Терапевтический курс составил 6-7,5 дней, индекс осеменения – 1,4-1,6.

В.В. Петров и соавт., (2007) сообщают о высокой терапевтической эффективности препарата «доксиметрин», созданного на основе гликогена и содержащего диоксидин, при остром послеродовом эндометрите у коров.

Терапевтическая эффективность доксиметрина при остром гнойно-катаральном эндометрите у коров составила 90 %.

Комплексный препарат тилозинокар обеспечивает терапевтическую эффективность (94,4 %) за счет широкого спектра противомикробного действия, восстановления сократительной функции матки и регенеративной активности препарата (Кузьмич Р.Г., 2000).

Л.Г. Войтенко (2013) разработан комплексный препарат «цефаметрин» для внутриматочного применения в виде раствора, содержащий в своем составе этакридин лактат 0,6 г, сок алоэ 50,4 г, цефотаксим 2 г, мочевины 15 г, формалин – 1г, глицерин – 17 г, воду дистиллированную – 5 г. При сравнении его терапевтической эффективности при послеродовом эндометрите коров с метрикуром, фуразолидоновыми палочками и фуразолидоном на желатиновой основе оказалось, что курс его назначения больным животным был на 5,2 суток короче, чем при применении фуразолидоновых палочек, и существенно не отличался при использовании метрикура. Показатели воспроизводительной функции коров при назначении цефаметрина были самыми высокими.

Н.В. Рогожина (2012) при эндометрите коров применяла пенообразующие суппозитории биометросанита. Выздоровление всех коров наступало в среднем на девятый день лечения. Период от отела до плодотворного осеменения всех коров в среднем составил 23 суток. По мнению автора, более высокий эффект применения биометросанита заключается в равномерном распределении антибиотика по полости матки.

Д.С. Ятусевич и Р.Г. Кузьмич (2011) для терапии коров с эндометритом использовали препарат «Утерофлоркс» в виде эмульсии, содержащий энрофлоксацин. Препарат вводили внутриматочно в дозе 20 мл/100 кг массы тела с интервалом 48 часов. Терапевтическая эффективность составила 91,6 %, период от отела до оплодотворения – 86,2 дней, индекс осеменения – 1,6. В сравнении с контролем его лечебная

эффективность оказалась выше на 5,9 %, сроки выздоровления короче на два дня и продолжительность бесплодия – меньше на 10,9 дней.

### **1.3. Биологические и фармако-токсикологические свойства соединений и препаратов серебра**

Как показали исследования Л.И. Таранова, И.А. Филипповой (2002), действующими и наиболее активными элементами серебра являются не сами атомы серебра, а его ионы  $Ag^+$ . Они легко проникают в ткани живого организма и свободно циркулируют в кровотоке и жидких средах тканей, а встречаясь с патогенными микробами, вирусами и грибами, также легко проникают через их внешнюю оболочку и приводят к их гибели, при этом не влияя на полезную микрофлору.

Э.Ш. Савадян и соавт., (1989) указывают, что препараты серебра в низких дозах стимулируют восстановительные процессы в тканях макроорганизма, улучшают энергетический обмен.

Также отмечено, что высокодисперсное металлическое серебро обладает иммуномодулирующим свойством, сравнимым со стероидными гормонами. При этом происходит повышение макрофагальной активности, стимуляция гуморальных иммунных реакций и стволовых клеток под действием серебра. Серебро значительно повышает специфическую защиту организма, что особенно выражено при низкой иммунной реактивности (Нежинская Г.И. и соавт., 1995).

Под влиянием серебра повышается количество иммуноглобулинов классов А, М, G, и увеличивается процентное содержание абсолютного количества Т-лимфоцитов, что может говорить об активном участии ионов серебра в иммуннозащитной функции организма (Харченко П.Д. и соавт., 1972; Уэбб Л., 1966).

В работах Л.А. Кульского (2011) отмечено, что в малых дозах серебро оказывает «омолаживающее» действие на кровь и благотворно влияет на ход физиологических процессов в организме.

В свое время Г.И. Подопригора (1984), изучавший изменение морфологии крови больных, лечившихся нитратом серебра, зарегистрировал стимуляция кроветворных органов, что проявлялось в исчезновении молодых форм нейтрофилов и появлении эозинофилов. Как пишет автор, процентное соотношение элементов белой крови приходило в норму благодаря увеличению числа лимфоцитов и моноцитов. Наряду с этим наблюдалось увеличение числа эритроцитов и процента гемоглобина, а также замедление скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Механизм действия серебра на микробную клетку в свете современных данных заключается в том, что оно сорбируется клеточной оболочкой, при этом клеточная оболочка выполняет защитную функцию и сама клетка остается жизнеспособной, хотя нарушаются некоторые ее функции, например деление (бактериостатический эффект). Как только на поверхности клетки сорбируется избыточное количество серебра, последнее проникает внутрь клетки и задерживается цитоплазматической мембраной. В цитоплазматической мембране расположены основные ферментные системы клетки. Серебро блокирует бактериальные ферменты, в результате чего клетка гибнет. Было показано, что инактивация *E. coli* состоит из двух фаз: 1 – фаза замедленной инактивации (концентрация серебра 0,02-0,08 мг/л), 2 – быстрая фаза, которая, возможно, сопровождается действием ингибитора на несколько метаболических реакций клетки (US Patent 6,093,414 Capelli July 25, 2000. Silver-based antimicrobial compositions).

Действие серебра на рост некоторых видов микроорганизмов было изучено В.Н. Голубович (1974). Опыты проводились с микроорганизмами, относящимися к различным таксономическим группам: *Aspergillus niger*, *Pseudomonas pyocyaneum*, *Mycobacterium sp.* и *Candida utilis*. Было

установлено, что наиболее чувствительны к серебру *Mycobacterium* sp. Активность серебра в отношении *Pseudomonas pyocyaneum* и *Candida utilis* выражается близкими величинами, а наиболее устойчивой оказалась культура *Aspergillus niger*.

Исследованиями за рубежом было установлено также, что под действием ионов серебра сравнительно быстро погибают протей (*Meyer D.J.*, 1992; *Vaden S.L.*, 1995; *Kobayashi H.*, *Emini M.*, 2002), сальмонеллы, пигментные бактерии, вибрионы (*Hut T.K.*, 1981).

Свежие, только что выделенные штаммы устойчивее старых лабораторных штаммов (*Booth N.H.*, 1988). Серебро не убивает спорообразующие бактерии, но прораствание спор в присутствии его ионов задерживается (*Kobayashi H.*, *Emini M.*, 2006).

По мнению некоторых учёных (*Kirk R.W.*, *Vonagura J.D.*, 1992) на кислотоустойчивые, туберкулёзные, а также сапрофитовые водные бактерии серебро действует значительно менее эффективно.

Достаточно подробно действие серебра на вирусы было исследовано *Л.В. Григорьевой* (1973). Ею изучен эффект обеззараживания серебром воды, содержащей различные бактерии и вирусы кишечной группы, которые встречаются в естественных условиях в водоёмах. Она доказала, что вирусы более устойчивы к серебру, чем бактерии. Так, полная их инаktivация достигается концентрациями серебра 0,5-5,0 мг/л, тогда как эшерихии, сальмонеллы, шигеллы и другие кишечные бактерии инаktivируются дозой 0,1-0,2 мг/л.

Как констатируют *Г.Е. Афиногенов* (1991), применение препарата анаргол на основе серебра убивает антибиотико-резистентные культуры стафилококков, синегнойной палочки, кишечной и протейной палочек. Преимущество в том, что он действует бактерицидно на антибиотикорезистентные микробные клетки, обладающие R-плазмидой. Поскольку плазмидный тип устойчивости характеризуется резистентностью

одновременно к нескольким антибиотикам, и такая резистентность может передаваться при конъюгации и трансдукции от одних микроорганизмов другим, в том числе от непатогенных патогенным, то это создает постоянную угрозу возникновения новых антибиотикорезистентных культур микроорганизмов.

Как пишет Л.А. Кульский (1987), бактерии, устойчивые к пенициллину и биомицину, не обладают устойчивостью к серебру и его препаратам. Им был проведен опыт по изучению действия серебра на 59 штаммов патогенных кишечных бактерий, обладающих лекарственной устойчивостью к пенициллину, стрептомицину, тетрациклину и левомицетину.

Как отмечает Л.А. Кульский (1987), шигеллы, сальмонеллы и патогенные эшерихии, устойчивые к действию антибиотиков, в присутствии небольших количеств серебра погибали в течение 20-120 мин. При этом погибали и кишечные бактерии, устойчивые к нитрофурановым препаратам.

В.Д. Соколов (1984) в своих исследованиях установил, что растворы ионного серебра обладают выраженным бактерицидным действием по отношению к микоплазмам, кишечной палочке и сальмонеллам (минимальная подавляющая концентрация в пределах 12,5 мкг/мл). Им установлено, что со многими антибиотиками (олеоморфоциклин, неомицин, ампициллин) ионное серебро обладает выраженным синергидным действием, что особенно важно, к сочетанию антибиотик+ионное серебро. При таком варианте в 2-3 раза медленнее вырабатывается устойчивость у кишечной палочки и сальмонелл. Ионное серебро в сочетании с антибиотиками с успехом применяется в форме аэрозолей для профилактики пуллороза-тифа и колибактериоза.

В исследованиях К. Vult (1982) продемонстрирована выраженная антибактериальная активность наночастиц серебра относительно микроорганизмов, стойких к антибиотикам (*S. epidermidis*,

метициллинстойкий *S. epidermidis* и метициллинстойкий *S. aureus*) при добавлении в костный цемент.

Комплекс наносеребра с имидазол циклофосфаном имеет такую же противомикробную активность, как и 0,5 % раствор серебра нитрата в отношении *S. aureus*, а также *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *A. niger* и *S. cerevisiae*. Острая токсичность (ЛД<sub>50</sub>) данного комплекса при внутривенном введении крысам составила 100 мг/кг (Horak D., 1998).

По данным А.М. Лунегов (2015), комплексный серебросодержащий препарат «Аргумистин» (с содержанием серебра 10 и 50 мкг/мл серебра коллоидного и 100 мкг/мл мирамистина) обладает высоким бактериостатическим и бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и умеренной (фунгистатической) активностью в отношении мицелиальных грибов и дрожжей.

Антимикробная активность препарата арговит, определяемая в виде минимальной бактериостатической концентрации, составила в отношении референтного штамма *Escherichia coli* 25 мкг/мл; *Salmonella typhimurium*-100; *Shigella sonnei*- 25; *Staphylococcus aureus*- 12,5; *Bacillus subtilis*- 6,25 мкг/мл. Среди всех исследованных патогенных бактерий родов *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Enterobacter*, бактерии рода *Klebsiella* характеризовались наименьшей устойчивостью по минимальной бактериостатической концентрации арговита, которая составила 7,81 мкг/мл, и одновременно самой большой устойчивостью к бактерицидному воздействию препарата (Соколов М.Ю., 2004).

Комплексное изучение антибактериальной активности препарата арговит, а также изменение АА и АЛА микроорганизмов показали взаимозависимость этих характеристик у отдельных видов представителей паразитоценозов. Так, *Klebsiella pneumoniae* обладала наибольшей устойчивостью к препарату, при одновременном росте «агрессивности»

показателей АА и АЛА на 6,3 и 50,0 % соответственно. После контакта с препаратом отмечен одновременно рост АА и АЛА у *Staphylococcus* на 37,3 и 450,0 % соответственно при высокой бактерицидной активности (Шкиль Н.Н. и соавт., 2011).

В ходе проведенных исследований Ю.А. Крутяковым (2008) было установлено, что совместное действие мирамистина, выступающего в качестве стабилизатора наносеребра, приводит к синергидному увеличению их антибактериальной активности на примере *E. Coli* ATCC 25922 в 10-20 раз.

Как отмечают Я.С. Сигидин и др. (1988), Н.С. Петров (1996), механизм противовоспалительного действия серебра осуществляется несколькими путями: стабилизация мембран тучных клеток с блокадой выброса медиаторов воспаления, стимуляция пролиферации и активности макрофагов, увеличение содержания Т-лимфоцитов с рецепторами к гистамину; ингибирование активности простагландинов, участвующих в развитии воспалительной реакции (что также характерно и для анальгина), а также взаимодействие ионов серебра с SH-группами белковых молекул, в том числе лизосомальных ферментов макрофагов и нейтрофилов, предотвращающее избыточную воспалительную реакцию тканей.

При изучении противовоспалительной активности серебросодержащего препарата арговит на модели острого воспалительного отека М.Ю. Соколовым (2004) установлено, что противовоспалительная активность арговита в дозе 0,05 мг/кг была на 14,28 %; в дозе 1,0 мг/кг – на 11,44 % меньше; а в дозе 1,5 мг/кг на 64,30 % меньше от таковой активности анальгина. По сравнению с ортофеном противовоспалительной активностью арговита в дозе 0,05 мг/кг была более выражена на 19,99 %; в дозе 1,0 мг/кг – на 23,98 %; в дозе 1,5 мг/кг – на 50,02 % меньше таковой ортофена. Наибольшей противовоспалительной активностью обладает арговит в дозе 1,0 мг/кг массы тела.

Оценка противовоспалительной активности арговита в сравнении с анальгином, на модели изменения сосудистой проницаемости кожи при введении воспалительного агента гистамина, показала, что применение противовоспалительных препаратов (анальгина и арговита) «защищает» периферические сосуды кожи от воздействия воспалительного агента гистамина. Период действия этой «защиты» зависит от времени выведения препаратов из организма, так, для арговита этот период равен 24-48 часов (Соколов М.Ю., 2004).

Проблеме токсичности серебра посвящено большое количество исследовательских работ. Положительным моментом является очень большое различие в токсичности соединений серебра для низших форм жизни (одноклеточные, бактерии, вирусы и т.д.) и для высших организмов (животные, человек), достигающее 5-6 порядков (в 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> раз). То есть, концентрации соединений серебра, летальные для микроорганизмов, практически безвредны для животных и человека (Кошелев К.К. и соавт., 2010).

Так, по данным Р.Ф. Туфхатовой (2015) при исследовании влияния координационного серебра на гематологические показатели кур было установлено, что при пероральном введении препарата с превышением рекомендуемой дозировки в 50 и 100 раз в течение 7 дней, существенного влияния на гематологические показатели птиц не происходит. Данный факт свидетельствует о хорошей переносимости препарата птицей.

При проведении доклинического исследования антибактериального препарат «Аргомаст», включающий комплекс наночастиц серебра и диоксида титана М.А Титова и Н.А Шкиль (2012) установили, что антибактериальный препарат «Аргомаст», предназначенный для лечения мастита коров при местном воздействии не обладает кожно-раздражающим действием, не проявляет раздражающего действия на слизистые оболочки и не оказывает

раздражающего действия на ткани молочной железы здоровых коров, что свидетельствует о его биосовместимости.

В работе Р.Н. Davies и J.P. Goetti (1980) описано действие йодида серебра (AgI), который вводили орально 1,5 – годовалым овцам (по 5 в группе) на уровнях дозы 0,1, 1,0 или 10 мг/кг в день в течение 86 дней без клинических признаков токсикоза. Концентрация гемоглобина, РОЭ, уровни эритроцитов, лейкоцитов и гормонов щитовидной железы: Т4 (тироксина) и Т3 (трийодтиронина) значительно не изменялись. Йодид серебра на уровнях дозы от 1 до 10 мг AgI на килограмм веса животных в течение 86 дней был полностью выведен из желудочно-кишечного тракта и депонирован в мягких и твердых тканях организма. Максимальное остаточное количество серебра было 17 мг/кг в печени овцы, получавшей 10 мг/кг в день.

Низкая токсичность сульфадиазина серебра была отражена в работе К. Wyszor, и S. Michael (1975). Как они указывают, при введении 1050 мг/кг сульфадиазина серебра орально и подкожно один раз в день в течение 30 дней не было установлено никаких патологий у мышей CF-1. В то же время эта доза препарата в течение 5 дней полностью излечивала мышей от малярии.

Н.Н. Klasen (2000) было установлено, что у крыс, получавших больше года ежедневно с пищей 5-6 мг нитрата серебра, не проявилось никаких функциональных расстройств, а в почках не было обнаружено даже следов нефрита.

Патогистологические исследования подопытных животных (белых крыс), получавших с питьевой водой серебро в дозах 20-50 мг/л, показали, что при длительном введении в организм ионного серебра происходит его накопление в тканях организма, что, однако, не сопровождается деструктивными изменениями во внутренних органах (Новикова А.В., 1973).

В. Venigopal, Т.В. Luckey (1978) выявили, что серебро не накапливается при различных способах введения в значительном количестве во внутренних органах и средах организма, ни при однократном, ни при многократных

поступлениях. При многократном внутрижелудочном поступлении этого металла было показано, что синхронно нарастает и выделение серебра желудочно-кишечным трактом. После прекращения введения серебро полностью выводится из организма за 6-7 дней.

С.И. Павленко и др. (1966) установили, что радиоактивное серебро у больных со злокачественными опухолями локализуется в месте введения, обладает тропностью к лимфатической системе, при этом не вызывает изменений в органах и тканях, и в результате естественных физиологических процессов выводится из организма. Исследование ряда больных через 1,5-2 года после лечения радиоактивным серебром показало, что оно несколько восстанавливает функцию печени.

В ходе проведенного исследования Н.П. Казаринов и соавт., (2015) выявили, что в испытанных дозах комплексный серебросодержащий препарат «Аргумистин<sup>®</sup>» обладает гепатотоксичностью, которая выражается, в основном, в зернистой и гидропической дистрофии гепатоцитов и затрагивает преимущественно перипортальные части печеночных долек. Некрозов не возникает. Через неделю после отмены препарата происходит почти полное исчезновение дистрофических изменений. Появляются признаки функциональной гиперактивности печени, включая защитную функцию, которая может играть положительную роль в терапевтическом эффекте Аргумистина<sup>®</sup>.

При изучении хронической энтеротоксичности препарата «Аргумистина<sup>®</sup>» в дозе, превышающей среднюю терапевтическую в 3 раза, при продолжительности применения в 2,8 раза дольше рекомендованного курса лечения макроскопических признаков патологии практически не выявлено. С помощью микроскопических методов обнаружены изменения, которые можно классифицировать, с одной стороны, как воспалительные, с другой стороны, как состояние функциональной гиперактивности кишки.

Через 7 суток после отмены Аргумистина<sup>®</sup> выявлены признаки повышенной активности защитных механизмов кишки (Н.П. Казаринов и др. 2015).

#### **1.4. Применение в ветеринарной практике серебросодержащих препаратов и средств на основе поверхностно-активных веществ (ПАВ)**

Использование традиционных подходов к лечению эндометритов, несмотря на огромное количество разрабатываемых лекарственных средств, не всегда даёт желаемую эффективность и не снижает степень распространения данной патологии. Длительное же их применение приводит к появлению антибиотикоустойчивых культур микроорганизмов. Поэтому дальнейшая разработка новых высокоэффективных препаратов для терапии и профилактики острого послеродового эндометрита у коров является одним из перспективных направлений.

При лечении коров, больных послеродовым эндометритом, применяют препарат колларгол, содержащий 70 % серебра и 30 % белка. Препарат в виде 1%-ного раствора вводят внутриаортально в дозе 100 мл на одно введение с интервалом 48 часов. Под действием препарата увеличивалось количество Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов класса С, М, А, повышалась бактерицидная активность сыворотки крови и фагоцитарная активность лейкоцитов. При усовершенствовании лечебных мероприятий при эндометритах у коров с применением колларгола достигнуто повышение терапевтической эффективности на 10-18 % (Кузьмич Р.Г., 2012).

Н.Н. Шкиль и соавт., (2011), учитывая высокую заболеваемость, вызванную различной микрофлорой и падёж у молодняка крупного рогатого скота, а также низкую лечебную эффективность антибиотиков (тетрациклин, стрептомицин и др.), в ряде хозяйств Новосибирской области, в порядке производственного опыта испытали препарат арговит при желудочно-кишечных болезнях телят. Для профилактики

гастроэнтеритов телят с синдромом диареи арговит применяли в виде 0,3 % водного раствора, из расчета 1-2 мл/кг живой массы в течении 2-5 дней в зависимости от клинического состояния. Применение препарата арговит позволило снизить падеж более чем в 6 раз - с 20,7 до 3,3 %. Результаты применения препарата арговит показали выраженный терапевтический эффект и снижение падежа телят при желудочно-кишечных заболеваниях, что открывает широкие перспективы для его применения в ветеринарии.

А.И. Ашенбреннер и соавт., (2014), исследуя терапевтическую эффективность комплексного серебросодержащего препарата Аргумистин<sup>®</sup>, установили, что при терапии катарального мастита курс лечения составил в среднем 3-4 дня, выздоровление наступило у 90 % животных. При гнойно-катаральной форме мастита и абсцессах вымени, длительность лечения составила в среднем 8-10 дней, выздоровление наступило у 83 % коров. При лечении гнойно-катарального эндометрита у животных, где применяли Аргумистин<sup>®</sup> совместно с аутогемотерапией, продолжительность лечения составила 6-8 дней, выздоровление наступило в 93 % случаев, все коровы пришли в охоту и были осеменены в среднем через 65 дней после лечения.

После лечения хронического эндометрита остаточные гнойные выделения обнаружили у трех коров опытной группы и у 14 – контрольной. Наиболее длительным оно было в контрольной группе и составляло в среднем 8,5 дня, что на 1,64 дня (19,33 %) короче по сравнению с опытной группой ( $P < 0,001$ ). При этом на 13,92 % ( $P < 0,01$ ) сократилась кратность введения препаратов. У животных опытной группы по сравнению с контрольной на 3,18 дня (7,93 %) уменьшился сервис период ( $P < 0,001$ ). После применения Аргумистина<sup>®</sup> стельной в течение 90 дней стала 21 корова (75,0 %). В контрольной группе данный показатель был на 25 % меньше. В течение 14 дней после лечения коров в опытной группы осеменили, и оплодотворилось после 1-го осеменения соответственно на

14,3 и на 39,3 % голов больше, чем в контрольной (Крутяков Ю.А. и соавт., 2015).

Терапевтическая эффективность при терапии острого послеродового эндометрита, при применении препарата Аргумистин<sup>®</sup>, составила 89,5 %, при этом за 60 дней, прошедших после отела, плодотворно было осеменено 55,3% коров, сервис-период составил 43,2 дня при индексе осеменения 2,1 дня. (Симонов П.Г. и соавт., 2016).

При терапии субклинических маститов эффективность препарата Аргумистин<sup>®</sup> с содержанием серебра коллоидного 0,001 % и 0,005 % составила 100 %, при продолжительности лечения 4,07 и 3,7 суток соответственно.

Наибольшей терапевтической эффективностью при лечении катарального и гнойно-катарального мастита обладает препарат Аргумистин<sup>®</sup> с содержанием серебра коллоидного 0,005 %, где эффективность лечения составила 100 и 80 % соответственно при сокращении сроков лечения на 17 % и 10,8 % в сравнении с контрольным препаратом.

Результаты экономического анализа показали, что использованные методы лечения имели различную экономическую эффективность. Так, эффективность на 1 рубль затрат при применении препарата «Аргумистин<sup>®</sup>» с содержанием серебра коллоидного 0,005 % коровам с субклиническим маститом составила 6,15 руб., с катаральным маститом 6,71 руб., что соответственно в 4,4 и 5,5 раза превышает эффективность использования контрольного препарата (Симонов П.Г. и соавт., 2016).

В работе М.А. Титовой (2012) представлена сравнительная оценка терапевтической эффективности препарата «Аргомаст», включающего наночастицы серебра, и антибиотика «Неотил» при субклинической форме мастита коров. К концу лечения уровень соматических клеток в молоке коров опытной группы был на 26,9 % ниже, чем контрольной. Количество

выздоровевших коров опытной группы превосходило контроль на 15,8 %. Длительность лечения коров в опытной группе сократилась на 49,7 %.

Установлено, что бактериальная обсемененность молока обеих групп до введения препаратов была на уровне  $6-96 \times 10^3$  КОЕ/мл секрета. По окончании лечения лишь в молоке коров контрольной группы выделена микрофлора в количестве  $465 \times 10^3$  КОЕ/мл секрета. Выявлено, что применение препарата «Аргомаст», включающего наночастицы серебра, для лечения коров с субклиническим маститом способствует уменьшению сроков лечения, сокращению соматических клеток и бактериальной обсемененности молока.

Для профилактики респираторных болезней телят, животных за один день до перевода в наборную группу и при появлении клинических признаков заболевания обрабатывали аэрозолями препарата «арговит». В АО «Полойское» и АО «Сибирь» Краснозерского района Новосибирской области обработано аэрозолями арговита 1324 голов, из них заболело 235 (17,7 %), пало 22 телят таким образом, профилактическая эффективность составила 82,3 %, лечебная – 90,6 % (Шкиль Н.Н. и соавт., 2015).

Так, при изучении Т.В. Поярковой (2005) оптимальная профилактическая доза мирамистина при энтероинфекциях у поросят составляет 1,5 мл/кг живой массы при приеме внутрь 1 раз в день в течение 5 суток и предупреждает возникновение колибактериоза и сальмонеллеза в 91,6 % и 88,5 % случаев, соответственно. Оптимальная лечебная доза мирамистина при энтероинфекциях у поросят составляет 3 мл/кг живой массы при приеме внутрь 2 раза в день в течение 7 суток и обеспечивает выздоровление при колибактериозе 85,7 % животных, при сальмонеллезе – 83,3 %, при среднесуточных приростах 146,0 г/гол, и 210,0 г/гол, соответственно.

Опыт применения противомикробного препарата на основе наночастиц серебра, химически модифицированных мирамистином, для

лечения болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) телят. Рассмотрено влияние препарата «Аргумистин<sup>®</sup>» (100 мкг/мл мирамистина, 10 мкг/мл серебра коллоидного) на состав микрофлоры ЖКТ, показатели крови, иммунологический статус телят. Авторами разработана схема применения «Аргумистина<sup>®</sup>» для профилактики и лечения энтеритов телят в раннем постнатальном периоде. Применение ветеринарного препарата на основе наночастиц серебра для лечения телят с желудочно-кишечными болезнями (Скриплёва Т.А., Кузьмин В.А., Лунегов А.М., Забровская А.В., Крутяков Ю.А. в журнале Международный вестник ветеринарии, № 3, с. 43-48).

Показана высокая терапевтическая эффективность данной композиции в лечении кошек с клиническим проявлением ринита вирусной, бактериальной и смешанной этиологии. Использование композиции на основе коллоидного серебра позволяет, в среднем на 50 %, сократить продолжительность терапии ринитов. Применение указанной лекарственной композиции в виде назальных капель и аппликаций позволило сократить сроки лечения и избежать возникновения осложнений при рините различной этиологии. По результатам проведенных клинических исследований можно сделать вывод о целесообразности использования ветеринарных лекарственных композиций на основе наночастиц серебра, модифицированных мирамистином, при лечении кошек с клиническими симптомами ринита различной этиологии, что обусловлено его терапевтической эффективностью, простотой использования и отсутствием побочных эффектов (Коробкова Е.А. и соавт., 2015).

В исследовательской работе Е.Н. Зинина (2013) указывает, что применение коллоидного серебра стимулирует местные факторы защиты дыхательных путей и пищеварительного тракта у кур. В цитограмме слизистых оболочек трахеи и ротоглотки увеличивается количество фагоцитирующих лейкоцитов и число адсорбирующих эпителиальных

клеток.

Интенсивность фагоцитоза и адсорбции усиливаются. Выпаивание коллоидного серебра позволило снизить количество мезофильных факультативных аэробных и анаэробных микроорганизмов, тем самым увеличить плотность популяции полезной микрофлоры в пищеварительном аппарате. Препарат «Silvecoll» усилил эритропоэз и лейкопоэз, повысил дыхательную функцию эритроцитов за счет увеличения количества гемоглобина.

В.Ю Коптев и соавт.,(2015) провели исследование ветеринарного препарата Аргумистин<sup>®</sup> (водная дисперсия 10 мкг/мл серебра коллоидного, стабилизированная 100 мкг/мл мирамистина), которое выявило у цыплят-бройлеров выраженное ростостимулирующее действие при пероральном применении. Использование препарата в форме водного раствора для выпаивания в 0,8- и 4,8 %-ной концентрациях не вызывало отклонений в развитии внутренних органов птицы и к концу откормочного периода (45 сут.) не приводило к существенному накоплению серебра в тканях и органах цыплят.

### **Заключение по обзору литературы**

Проведенный анализ данных отечественной и зарубежной литературы по распространению послеродовых воспалительных заболеваний матки у молочных коров, причинам их возникновения и методам лечения позволяет заключить, что в настоящее время патология органов воспроизводства у коров в виде острого послеродового эндометрита приобретает особую актуальность. Заболеваемость коров послеродовым эндометритом на крупных молочных комплексах достигает 80-100%. Причиной их развития является повреждающее воздействие на ткани матки патогенных и потенциально патогенных микроорганизмов (и их токсинов), проникающих в ее полость во время родового акта и после рождения плода, а тяжесть клинического проявления и вероятность неблагоприятного исхода для

последующего продуктивного использования во многом предопределяется уровнем метаболических нарушений, состоянием систем иммунной и антиоксидантной защиты.

Для лечения эндометритов бактериальной этиологии предложено немало методов и средств этиотропной, патогенетической, симптоматической и заместительной терапии, которые при лечении эндометритов не оказывают должного терапевтического эффекта. Основным в лечении острого послеродового эндометрита у коров является применение антимикробных средств, направленных на подавление развития микроорганизмов в полости матки. Возрастающая резистентность бактерий к различным антимикробным препаратам в последние годы заставляет исследователей и практиков изыскивать все новые и новые средства для эффективной борьбы с патогенными микроорганизмами, но при этом возникают побочные явления. Появление и быстрое распространение антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов вызывает необходимость разработки новых антибиотиков или их комбинированного применения для терапии эндометритов. Кроме того, антибиотики не обладают противовирусной активностью и снижают качество продукции.

По данным ряда авторов в последнее время многие исследователи вновь стали интересоваться препаратами серебра и разрабатывать комплексные соединения на его основе с целью терапии различных болезней животных. Как известно, препараты на основе соединений серебра являются не только хорошими антимикробными средствами, но обладают также противовоспалительным и иммуностимулирующим действием. Немаловажную роль при выборе средства терапии играет его токсичность на живой организм, что у соединений серебра имеет достаточно низкую активность. В связи с вышеизложенным, дальнейший поиск и комплексный подход в изучение современных высокоэффективных фармакологических средств на основе соединений серебра с химическими веществами из других

групп в совершенствования комплексных методов терапии коров с послеродовыми воспалительными заболеваниями матки продолжает оставаться актуальной задачей ветеринарной науки.

## **2. Собственные исследования**

### **2.1. Материал и методы исследований**

Научно-исследовательские работы проводились с 2009 по 2011 гг. на базе кафедры хирургии и акушерства ФГБОУ ВО «Алтайский государственный аграрный университет». В 2012–2015 гг. исследования проведены в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Алтайский научный центр агробιοтехнологий», по заданию: 08.04. «Разработать новые экспресс-тесты и терапевтические препараты для эффективной системы мероприятий по диагностике, профилактике и терапии болезней органов размножения и молочной железы у коров и свиней, обеспечивающей снижение бесплодия маточного поголовья, получение жизнеспособного приплода и производство продукции высокого санитарного качества» (номер гос. регистрации 15070.36660226906.06.8.002.3). Исследования проводили согласно дизайну эксперимента, представленного в таблице 1.

Объектом исследований являлись лабораторные животные (белые нелинейные мыши), коровы черно-пестрой породы с послеродовой и хронической гнойно-катальной формой эндометрита, а также биологические жидкости (кровь, маточное содержимое) от больных эндометритом и клинически здоровых коров.

Предметом исследования являлось научное обоснование применения препарата Аргумистин<sup>®</sup> при послеродовом и хроническим гнойно-катальным эндометрите у коров с высокой молочной продуктивностью в условиях интенсивного ведения животноводства.

Таблица 1 – Дизайн эксперимента

Изучение характеристик препарата Аргумистин®			
1 серия опытов			
Фармакологические свойства			Коровы, n = 72
Мыши n = 60 <i>острая токсичность</i>	Мыши n = 75 <i>хроническая токсичность</i>	Коровы n = 20 <i>влияние повышенной дозы на физиологическое состояние</i>	установление видового состава микрофлоры матки и определение её чувствительности к препарату
			послеродовой эндометрит
			хронический эндометрит
2 серия опытов			
Коровы, n = 60 Определение оптимальной дозы препарата		Определение остаточного количества действующего вещества в плазме крови и молоке	
Коровы, n = 60 определение терапевтической эффективности при послеродовом эндометрите	Коровы, n = 30 хронический эндометрит	Коровы, n = 6 серебро	Коровы, n = 6 мирамистин
Определение показателей воспроизводительной функции			
3 серия опытов			
Интерьерные показатели крови коров			
Профилактическая эффективность			
Экономическая эффективность применения Аргумистина® при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите у коров			
Предложение производству			

При проведении исследований пользовались клиническими и лабораторными методами. Методологическая основа, проведённых исследований препарата Аргумистин<sup>®</sup> для терапии послеродового и хронического гнойно-катального эндометрита коров, базировалась на комплексном подходе к изучаемой проблеме с использованием современных методов исследования, включающих в себя клинико-физиологическое исследование половых органов, исследования интерьерных показателей крови, статистическую и аналитическую обработку полученных данных.

Анализ распространения акушерских и гинекологических заболеваний у коров в Алтайском крае за шесть лет (2016–2021 гг.) проведен, согласно данным, Форма 2-вет (годовая) «Сведения о незаразных болезнях животных», предоставленных Управлением ветеринарии по Алтайскому краю.

Содержимое матки для микробиологических исследований брали из шейки матки рукой от коров, больных послеродовым и хроническим гнойно-катаральной формой эндометрита. Видовой состав микрофлоры матки изучали на основании бактериологического исследования маточного содержимого у 32 коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом и у 36 голов, больных хроническим эндометритом, принадлежащих ФГБНУ ФАНЦА ПЗ «Комсомольское» Павловского района Алтайского края. Посевы маточного содержимого проводили на мясопептонный агар (МПА), МПА с 5 % крови барана, среду Эндо. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили методами микроскопии, изучали морфологические, культуральные и биохимические свойства выделенных бактерий, руководствуясь «Кратким определителем бактерий Берги» (1980).

Антимикробную активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде (Ковалев В. Ф. и соавт.,

1988). Рост бактерий изучали в жидкой питательной среде Гаузе № 2, грибов – в жидкой среде Сабуро. В качестве тест-культур использовали полевые штаммы микроорганизмов – возбудителей эндометрита: грамотрицательные бактерии - *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*; грамположительные бактерии - *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*; грибы - *Aspergillus niger*, *Candida albicans*.

Фармако-токсикологические свойства препарата Аргумистин<sup>®</sup> изучали в Институте экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СФНЦА РАН (ИЭВСиДВ СФНЦА РАН) и в лаборатории ООО «Нанобиотех», г. Москва.

Для изучения острой и хронической токсичности препарата Аргумистин<sup>®</sup> взяли за основу «Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» (Хабриева Р. У. и соавт., 2005).

Оценка острой токсичности проводилась на нелинейных самцах белых мышей массой 22-25 г. Использовали клинически здоровых животных в количестве 60 голов (по 10 в группе). Препараты Аргумистина<sup>®</sup> вводили внутрижелудочно и использовали *in situ*. Для препарата Аргумистин<sup>®</sup> с содержанием коллоидного серебра 10 мкг/мл дозы варьировались в диапазоне от 77 мл/кг до 150 мл/кг. Для препарата Аргумистин<sup>®</sup> с содержанием коллоидного серебра 50 мкг/мл дозы были от 80 мл/кг до 150 мл/кг. Ввиду того, что исследуемый препарат представлен в виде раствора с конечной концентрацией и с учетом введения ограниченного максимального объема 0,8 мл, максимально достижимая доза при однократном введении была 40-50 мл/кг, а при дробном трехкратном – 100-150 мл/кг.

Хроническую токсичность препарата изучали на белых беспородных мышцах (самцах), начальной живой массой весом  $23,2 \pm 1,15$  г, общее количество животных 75. Аргумистин<sup>®</sup> (10 мкг/мл Ag и 50 мкг/мл Ag) вводили внутрижелудочно в дозе 5 мл/кг и 45 мл/кг, один раз в день, в

течение 14 дней. Определение оптимальной терапевтической дозы препарата Аргумистин® на базе ФГБНУ ФАНЦА ПЗ «Комсомольское» Павловского района Алтайского края на коровах черно-пестрой породы приобского типа с надоем 6,5–7,0 тыс. кг молока в год.

Были сформированы одна контрольная и 4 подопытные группы. Животных контрольной группы (n=15), больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, лечили по принятой в хозяйстве схеме: Эндометрамаг-Био® в дозе 100 мл внутриматочно трехкратно с интервалов в 48 часов. Животных опытных групп (n=60) с признаками послеродового гнойно-катарального эндометрита распределили по принципу аналогов, по 15 голов в каждой группе. В клинических испытаниях использовали препарат Аргумистин® в разных концентрациях серебра и дозировках (коллоидное серебро 10 мкг/мл) и (коллоидное серебро 50 мкг/мл). Для определения оптимальной терапевтической дозы учитывали следующие показатели: количество выздоровевших животных, продолжительность лечения, период от отела до первой полноценной половой охоты и сервис-период. Схема опыта по определению оптимальной терапевтической дозы при гнойно-катаральном эндометрите представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Схема опыта по определению оптимальной терапевтической дозы при гнойно-катаральном эндометрите, n=15

Группы	Выздорове- ло, гол/%	Кратность введения, раз	Продолжитель- ность лечения, дни	Период от отела до первой полноценной половой охоты, дни	Сервис- период, дни
I- контрольная	13/86,7	3,41±0,11	9,52±0,31	33,62±1,32	56,40±2,45
II-опытная	15/100	3,30±0,13	9,13±0,21	28,54±1,24*	52,53±2,35*
III-опытная	15/100	2,71±0,19*	7,82±0,33**	32,52±2,25	50,54±2,69*
IV-опытная	13/86,7	3,54±0,14*	9,54±0,18	28,16±2,46*	51,72±2,81*
V-опытная	15/100	3,25±0,11	7,92±0,13**	29,65±2,18*	50,94±2,33*

Примечание: в опытных группах, в сравнении с контрольной – \*p≤0,05, \*\*p≤0,01

Влияние повышенной дозы препарата Аргумистин<sup>®</sup> (50 мкг/мл серебра коллоидного) оценивали в соответствии с «Методическими указаниями по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии, и животноводстве», утвержденными ГУВ СССР (1991). Для изучения влияния повышенной дозы препарата Аргумистин<sup>®</sup> были сформированы одна контрольная и две опытные группы коров, рандомизированные по условиям содержания и кормления. В первой опытной группе было 10 коров, которым ежедневно в течение 21 дня внутриматочно вводили препарат Аргумистин<sup>®</sup> из расчета 200 мл (доза, в два раза превышающая терапевтическую). Во второй опытной группе 10 коровам препарат Аргумистин<sup>®</sup> вводили интрацистернально из расчета 20 мл (доза, в два раза превышающая рекомендованную терапевтическую) в каждый сосок, ежедневно после сдаивания в течение 21 дня. В контроле также было 10 голов коров, которым не применяли каких-либо лекарственных препаратов.

Остаточные количества действующих веществ лекарственного средства для ветеринарного применения Аргумистин<sup>®</sup> (50 мкг/мл серебра коллоидного, 100 мкг/мл мирамистина) определяли в крови и молоке коров после интрацистернального и внутриматочного введения. Для проведения эксперимента формировались две опытные группы, каждая из которых состояла из 3 (трех) коров. Животные первой группы получали препарат Аргумистин интрацистернально. Животные второй группы получали препарат Аргумистин внутриматочно. Продолжительность курса интрацистернального введения: 3 дня, по одному введению в одну долю вымени после утренней дойки один раз в сутки. Продолжительность курса внутриматочного введения: 3 дня, по одному введению один раз в сутки. Дозировка препарата при однократном введении: при интрацистернальном введении однократная доза препарата составляет 10 мл, при внутриматочном введении препарата однократная доза составляет 100 мл.

«Мирамистин» определяли методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. Анализ проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1290 (Agilent Technologies, США) с автоматическим инжектором, диодно-матричным детектором и tandemным трехкврупольным масс-спектрометром Agilent 6460 (Agilent Technologies, США), оснащенным источником ионизации электрораспылением Agilent Jet Stream Electrospray Ionization. Для выделения препарата из плазмы крови и молока использовали метод жидкостной экстракции. К 0,5 мл плазмы крови добавляли 1,3 мл метанола, тщательно встряхивали на шейкере Multi-vortex V-32 (BioSan) в течение 10 минут, затем центрифугировали при 16000 об/мин в течение 7 минут. Отбирали супернатант, доводили до объема 1,5 мл метанолом. 10 мкл полученного раствора вводили в хроматограф. Условия хроматографического разделения Хроматографическое разделение проводили на колонке YMC-PackPro C-18 RS (150×2,1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10×2,1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10 mM раствор формиата аммония в воде (pH 3,25), В: ацетонитрил. Разделение проводили в градиентном режиме.

Серебро в молоке и крови коров определения методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой при помощи ИСП-АЭС Agilent 5100. В качестве стандартного образца ионов серебра выступал раствор ICP-AM-6 (High Purity Standards) с концентрацией 100 мг/л серебра. Для построения градуировочной зависимости в молоке в колбу емкостью 100,0 мл помещали 1000 мкл стандартного образца иона серебра (концентрацией 100 мг/л), доводили до метки 0,3 М HNO<sub>3</sub> (15 мл 69% кислоты (Panreac) в 1000 мл деионизованной воды Milli-Q, 18,2 МОм\*см) и получали раствор с концентрацией серебра 1,0 мг/л, из которого готовили рабочие градуировочные растворы объемом 10 мл. Градуировочные растворы и пробы вводили в ИСП-спектрометр и регистрировали излучение серебра на длине волны 328,068 нм. Каждую пробу вводили дважды.

Коррекцию базовой линии проводили автоматически программными средствами. В качестве внутреннего стандарта использовали раствор Sc (100 мкг мл<sup>-1</sup>), регистрировали его излучение на длине волны 335,372 нм.

Производственные испытания терапевтической эффективности препарата Аргумистин<sup>®</sup> проведены ФГБНУ ФАНЦА ПЗ «Комсомольское» Павловского района Алтайского края на 90 коровах черно-пестрой породы приобского типа с надоем 6,5–7,0 тыс. кг молока в год. Диагноз на заболевания репродуктивных органов у коров ставили на основании анализа первичного зоотехнического учета, результатов вагинального, ректального и эхографического исследований с использованием ультразвукового ветеринарного сканера DRAMINSKI iScan с рабочей частотой – 4,5–7,5 МГц; производства Польша.

При оценке терапевтической эффективности учитывали следующие показатели: длительность лечения и процент выздоровевших животных, стельность от 1-го осеменения, сервис период, индекс осеменения. сроки появления первой полноценной охоты после отела.

Животные находились в одинаковых условиях содержания и кормления, соответствующих общепринятым нормам (по рационам хозяйства. Диагностику эндометрита проводили согласно методическим указаниям по организации воспроизводства крупного рогатого скота Аргумистин<sup>®</sup> применяли в концентрации серебра 0,005 % и в дозе 100 мл на одно внутриматочное введение при интервале введения 1 раз в 24 часа, а препараты сравнения согласно инструкции по применению лекарственного препарата для лечения хронических эндометритов у коров.

Терапевтическую эффективность Аргумистина<sup>®</sup> при лечении коров с послеродовым эндометритом изучали в сравнении с лекарственными препаратами Эндометрамаг-Био<sup>®</sup>, Хинасепт-Гель и Цефтонит, имеющими государственную регистрацию и схожие показания к применению, на 60 головах, которые по методу аналогов были сформированы в четыре группы

по 15 голов животных, больных послеродовым эндометритом. Для усиления сократительной функции матки и удаления патологического экссудата из полости матки всем больным коровам, дополнительно вводили препарат Утеротон в дозе 10 мл, внутримышечно, в течение 5 дней. Терапевтическую эффективность лечения хронического катарально-гнойного эндометрита Аргумистином<sup>®</sup> была изучена в сравнении с Эндометромагом-Био<sup>®</sup> и Метрикуром на 30 коровах, сформированных по методу аналогов в три группы, по 10 голов в каждой, с признаками хронического эндометрита. Для открытия шейки матки на первый и второй день лечения всем больным коровам вводили препарат Синестрол 2 % в дозе 2 мл, внутримышечно.

В процессе научно-исследовательской работы проводили гематологические исследования опытных и контрольных групп коров, больных послеродовым и хроническим гнойно-катаральным эндометритом в лаборатории ветеринарии и биохимических исследований ФГБНУ «Федеральный Алтайский научный центр агробιοтехнологий», определяя следующие показатели: содержание лейкоцитов и процентное соотношение лимфоцитов, концентрацию эритроцитов, гемоглобина – на гематологическом анализаторе MicroCC-20 Plus (ветеринарный); лейкоцитарную формулу по общепринятой методике; показатели аланинаминотрансферазы (АлАТ, (ЕД/л)), аспартатаминотрансферазы (АсАТ, (ЕД/л)) и общий белок (г/л) в сыворотке крови исследовали на автоматическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест».

Состояние обмена веществ оценивали по белковым фракциям: общее содержание альбумина определяли унифицированным колориметрическим методом; фракция глобулина рассчитывалась путем вычитания альбумина от общего белка, белковые фракции глобулинов – электрофоретическим разделением белков сыворотки крови на агарозе; белковый коэффициент рассчитывали делением концентрации альбумина на концентрацию

глобулина.

Уровень неспецифической резистентности рассчитывали по данным лейкоцитарной формулы. Видовой состав лейкоцитов определяли под иммерсией, с помощью светового микроскопа Micro Optix, после окрашивания мазков цельной крови по Май-Грюнвальду. Интегральный критерий оценки функционального состояния, указывающего на уровень НРО - индекс Бредекка рассчитывали по методике С.Н. Удинцева с соавт. (2005):

$$\text{ИБ} = \frac{\text{лимфоциты, \%}}{\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}}$$

Индекс, отражающий соотношение клеток неспецифической и специфической защиты, свидетельствующий о напряжении неспецифического звена иммунитета - индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) рассчитывали по формуле В.М. Угрюмова (1974):

$$\text{ИСНЛ} = \frac{\text{нейтрофилы, \%}}{\text{лимфоциты, \%}}$$

Профилактическую эффективность Аргумистин<sup>®</sup> изучали в сравнении с препаратами Эндометромаг-Био<sup>®</sup> и Хеносепт-Гель на 80 животных, принадлежащих ФГУП ПЗ «Комсомольское» Павловского района Алтайского края, разделенных на 4 группы по 20 голов в каждой, где 1, 2, 3 – опытные, 4 – отрицательный контроль. В опытных группах животных препараты вводили через 6-8 часов после самопроизвольного отделения последа или сразу после оперативного его отделения, однократно, внутриматочно, в дозе согласно инструкции. Коровам четвертой группы никакие препараты не применяли. При изучении профилактической эффективности препарата Аргумистин<sup>®</sup> оценивали сервис-период, стельность от 1-го осеменения, индекс осеменения, количество животных заболевших эндометритом.

Экономическую эффективность применения Аргумистина<sup>®</sup> определяли

на основании методических рекомендаций «Определение экономической эффективности использования в ветеринарии результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, новой техники, изобретений и рационализаторских предложений» (1987).

Результаты исследований подвергали статистической обработке (Н.А. Плохинский, 1987) с вычислением средних арифметических ( $M$ ), их среднестатистических ошибок ( $m$ ) и степени достоверности ( $p$ ); цифровые данные оценивали с применением критерия Фишера-Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## **Результаты исследований**

### **2.2.1 Распространение гинекологических заболеваний у коров в Алтайском крае**

Одной из главных задач в молочном скотоводстве является профилактика и ликвидация бесплодия и яловости маточного поголовья. Причины и формы бесплодия очень разнообразны, их соотношение в различных хозяйствах и регионах страны варьирует (Симонов П. Г., Семенихина Н. М., 2015 г.) По литературным данным преобладает симптоматическое бесплодие у коров на почве гинекологических заболеваний. (Д. А. Ерин, 2011, А. М. Семиволос, В. С. Авдеенко, 2014, I.M. Sheldon, et.al., 2020). В Алтайском крае широко развито молочное животноводство, количество коров согласно официальным данным, опубликованным на сайте Министерства сельского хозяйства Алтайского края на 1 января 2022 года, составила 274,1 тыс. голов. Из которых 151,4 тыс. голов приходится на долю сельскохозяйственных организаций и крестьянских (фермерских) хозяйств, включая индивидуальных предпринимателей.

В таблице 3 представлены данные формы 2-вет «Сведения о незаразных болезнях животных» о заболеваемости коров с 2016 по 2021 год.

Таблица 3 – Структура незаразных болезней коров в хозяйствах всех категорий Алтайского края с 2016–2021 гг.

Заболевание	Регистрация болезней у животных первично, %.						
	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год	2021 год	Средний: за 2016- 2021 гг.
органов пищеварения	38,58	38,32	37,80	37,95	38,22	39,11	38,3
органов дыхания	28,27	27,83	28,47	27,96	27,48	27,48	27,8
органов размножения	19,53	20,34	21,73	21,9	22,28	21,07	21,5
обмена веществ	8,62	9,12	7,23	8,15	8,68	9,84	8,6
травмы	4,09	3,65	3,62	3,43	2,75	1,96	3,1
отравления	0,95	0,74	0,61	0,6	0,59	0,53	0,6

Полученные нами данные свидетельствуют, что болезни органов размножения в структуре других незаразных болезней крупного рогатого скота по районам Алтайского края составляют от 19,53 до 22,28 % (рис. 1).

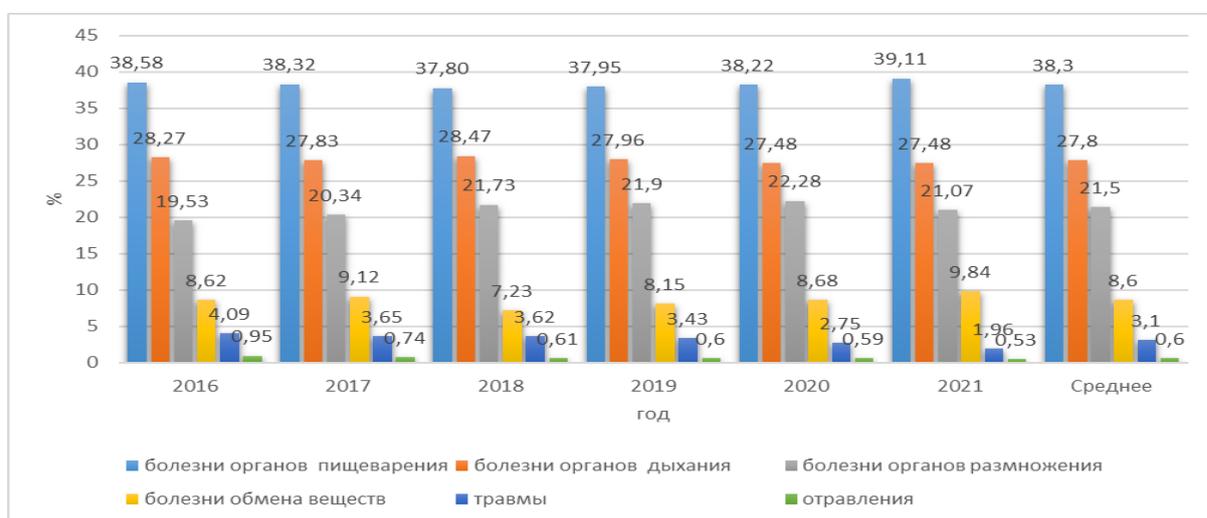


Рисунок 1 – Структура незаразных болезней крупного рогатого скота в период 2016-2021 гг. в Алтайском крае

На рисунке 1 видно, что количество патологий органов размножения в период с 2016 по 2021 гг. в среднем по краю увеличилось на 1,97 %.

Данные, представленные на рисунке 1, свидетельствуют об увеличении числа животных с болезнями органов размножения в 2020 году до 22,28% от общего количества.

Высокий процент случаев акушерско-гинекологических заболеваний коров сохраняется на неизменно высоком уровне, из этого следует вывод об актуальности изучаемой проблемы в Алтайском крае.

В таблице 4 представлены результаты комплексного анализа данных акушерско-гинекологической диспансеризации коров за последние три года в Алтайском крае.

Таблица 4 – Результаты акушерско-гинекологической диспансеризации коров в Алтайском крае с 2019–2021 гг.

Год	Проверено коров, гол.	Выявлено больных, гол.	Выявлено больных, %	В том числе маститы, гол.	В том числе маститы, %
2019	169162	37053	21,90	15748	42,50
2020	162980	36312	22,28	14692	40,46
2021	147114	30993	21,07	13467	43,45
Итого гол. / среднее %	479256	104358	21,78	43907	42,07

В таблице 4 показано снижение случаев первично зарегистрированных больных животных в 2021 году по сравнению с 2020 г. и 2019 г. на 5,1% и 5,8% соответственно. Согласно данным результатов акушерско-гинекологической диспансеризации маточного поголовья в Алтайском крае, предоставленным Управлением ветеринарии по Алтайскому краю за 2019-2021 гг., зарегистрировано 104358 коров с заболеваниями репродуктивных органов, что по отношению к общему исследуемому поголовью составляет 21,78 % (таб. 4).

На рисунке 2 показано снижение процентов случаев акушерско-гинекологических заболеваний у коров до 21,07% от общего количества

первично зарегистрированных животных в 2021 году. В 2019 и 2020 гг. отмечалось увеличение процентов случаев акушерско-гинекологических заболеваний до 21,90 % и 22,28% соответственно.

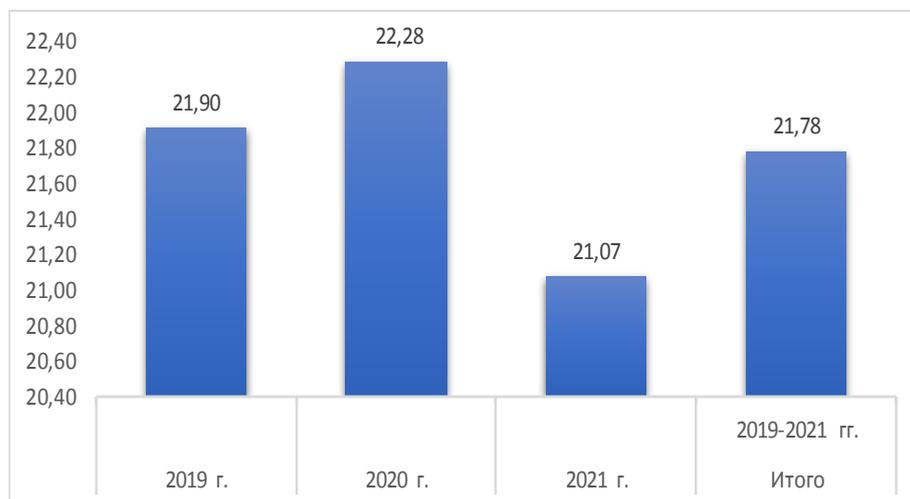


Рисунок 2 – Анализ распространения болезней органов размножения у коров в 2019–2021 гг. в Алтайском крае.

Согласно диаграмме, представленной на рисунке 3, самой распространенной патологией репродуктивных органов с 2019 по 2021 в Алтайском крае является мастит.

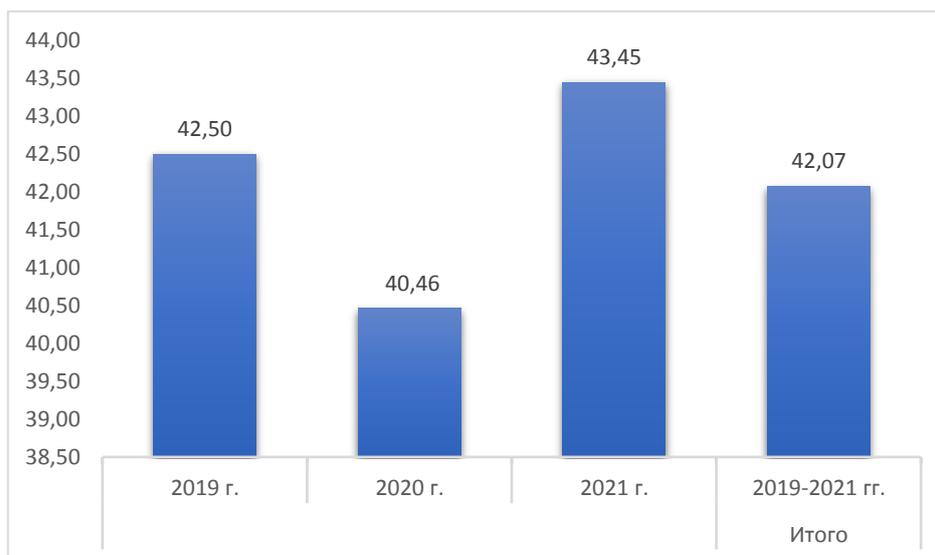


Рисунок 3 – Анализ распространение маститов у коров в Алтайском крае за 2019–2021 гг.

На рисунке 3, представленные данные свидетельствуют о снижении в 2020 г. количества первично зарегистрированных больных животных маститом среди коров в Алтайском крае в сравнении с 2019 и 2021 гг. на 2,5% и 2,99% соответственно. В 2021 г. поставлен диагноз мастит у 43,45% коров с акушерско-гинекологическими заболеваниями.

Анализ падежа из-за патологий органов размножения в 2019–2021 гг. представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Анализ падежа коров из-за патологий органов размножения в Алтайском крае в 2019–2021 гг.

Исследуемый год	Общий падеж коров, гол.	Падеж из-за патологий органов размножения, гол.	В том числе маститы, гол.
2019	10857	75	0
2020	11121	58	0
2021	10971	49	0
Итого гол.	32949	182	0

Данные таблицы 5 свидетельствуют, что по сравнению с 2019 и 2020 гг. общее число павшего скота от болезней органов размножения снизилось в 2021 г. на 34,67 % и 15,52 % соответственно. Данные таблицы 3 также свидетельствуют, что мастит не являлся причиной падежа у первично зарегистрированных больных животных.

Анализ данных о вынужденном убое коров от болезней органов размножения в 2019–2021 гг. в Алтайском крае представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Анализ данных о вынужденном убое коров от акушерско-гинекологических заболеваний в Алтайском крае в 2019–2021 гг.

Год	Вынуждено убито всего коров, гол.	Вынуждено убито от болезней органов размножения, гол.	В том числе маститы, гол.
2019	1360	254	37
2020	1457	226	17
2021	1281	288	17
Итого гол.	4098	768	71

Данные, представленные в таблице 6 свидетельствуют, что в 2021 в сравнении с 2019 и 2020 гг. число вынужденно убитых животных от болезней органов размножения увеличилось на 13,39% и 27,43% соответственно. Из-за мастита в 2019 году количество вынужденно убитых увеличилось на 54,05% по сравнению с 2020 и 2021 гг.

Для полного анализа распространения патологий репродуктивной системы в Алтайском крае у самок крупного рогатого скота, мы изучили структуру гинекологических заболеваний по районам за период с 2019 по 2021 года (таб. 7). По природно-экономическим особенностям мы выделили территорию края на 7 зон:

1. Кулундинская зона состоит 16 районов. К кулундинской зоне мы отнесли следующие районы: Баевский, Благовещенский, Бурлинский, Волчихинский, Завьяловский, Ключевской, Кулундинский, Михайловский, Немецкий, Родинский, Романовский, Славгородский, Суетский, Табунский, Угловский, Хабарский.
2. Приалейская зона. К данной зоне мы отнесли 7 районов края: Алейский, Егорьевский, Локтевский, Новичихинский, Поспелихинский, Рубцовский, Шипуновский.
3. Приобская зона. Состоит из г. Барнаула и 10 районов: Каменский, Крутихинский, Мамонтовский, Павловский, Панкрушихинский, Ребрихинский, Тюменцевский, Шелаболихинский, Калманский, Топчихинский.
4. Бийско-Чумышская зона представлена 8 районами края: Бийский, Зональный, Косихинский, Первомайский, Смоленский, Советский, Тальменский, Троицкий.
5. Присалаирская зона. Находится в северо-восточной части Алтайского края, в ней мы выделяем 8 районов: Ельцовский, Залесовский,

Заринский, Красногорский, Кытмановский, Солтонский, Тогульский, Целинный.

6. Приалтайская зона. В данную в зону входит 8 районов края:

Быстроистокский, Змеиногорский, Краснощековский, Курьинский, Петропавловский, Третьяковский, Усть-Калманский, Усть-Пристанский.

7. Алтайская зона. Включает Алтайский, Солонешенский и Чарышский районы. Она располагается в степном низкогорье, лесостепном среднегорье и субальпийских лугах.

Анализ результатов акушерско-гинекологических диспансеризаций маточного поголовья в Алтайском крае за 2019–2021 годы, показал, что при уменьшении числа проверенных животных на 13,62%, количество выявленных больных остается на прежнем уровне и составляет в среднем 14,48%. Динамика болезней органов размножения представлена в таблице 7.

При обработке данных, представленных из всех районов края за последние три года о акушерско-гинекологической диспансеризации коров нами, были выявлены природно-экономические зоны, где заболевания репродуктивных органов у животных достигали более 20%. Например, в кулундинская зоне количество животных с заболеваниями репродуктивных органов увеличилось с 24,02% до 29,04 %, в приобской зоне с 19,16% до 32,18%.

Наименьшее количество патологий репродуктивной системы в 2021 году, по данным акушерско-гинекологической диспансеризации, регистрируется в алтайской (2,47%), присалаирской (5,72%), приалтайской (8,67%), бийско-чумышской (10,17%), приалейской (11,75%) зонах Алтайского края.

Из данных таблицы 7 следует, что в предгорных зонах Алтайского края: Алейский, Алтайский, Быстроистокский, Егорьевский, Змеиногорский, Краснощековский, Курьинский, Петропавловский, Солонешенский, Третьяковский, Усть-Калманский, Усть-Пристанский, Чарышский районах

Таблица 7 – Динамика акушерско-гинекологических заболеваний у коров в природно-экономических зонах Алтайского края за 2019–2021 год.

Наименование зоны	Проверено, голов			Выявлено больных, голов			В том числе								
							задержание последа			эндометриты			болезни яичников		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Кулундинская	38497	36468	32553	5117	5153	5090	1732	1988	2011	2310	2388	1880	1075	781	1142
Приалейская	22927	22234	20578	2386	2408	2060	877	910	1067	1359	1372	827	150	130	109
Приобская	23757	24169	21645	4083	6408	5639	1602	1786	1835	1697	3379	3021	784	1220	699
Бийско-Чумышская	21929	21609	19300	2959	2223	1782	862	869	745	1844	1100	772	253	258	204
Присалаирская	15073	14810	13010	2539	2801	1002	1067	903	408	1146	1696	403	326	203	123
Приалтайская	22337	20303	17904	3190	3586	1520	689	812	847	1552	1903	281	949	875	335
Алтайская	8345	7883	7050	1031	1342	432	477	566	350	447	634	353	107	146	112
<b>Итого по краю, гол.</b>	152865	147476	132041	21305	23921	17526	7306	7833	7266	10355	12475	7536	3644	3613	2724

заболеваемость гинекологическими патологиями у коров встречается ниже по сравнению со степными и лесостепными зонами.

Это связано с интенсивностью разведения молочных коров, а также с породным составом. В предгорной зоне содержится в большом количестве симментальская порода крупного рогатого скота, которая более устойчива к гинекологическим заболеваниям.

Структура акушерско-гинекологических заболеваний представлена на рисунке 5.

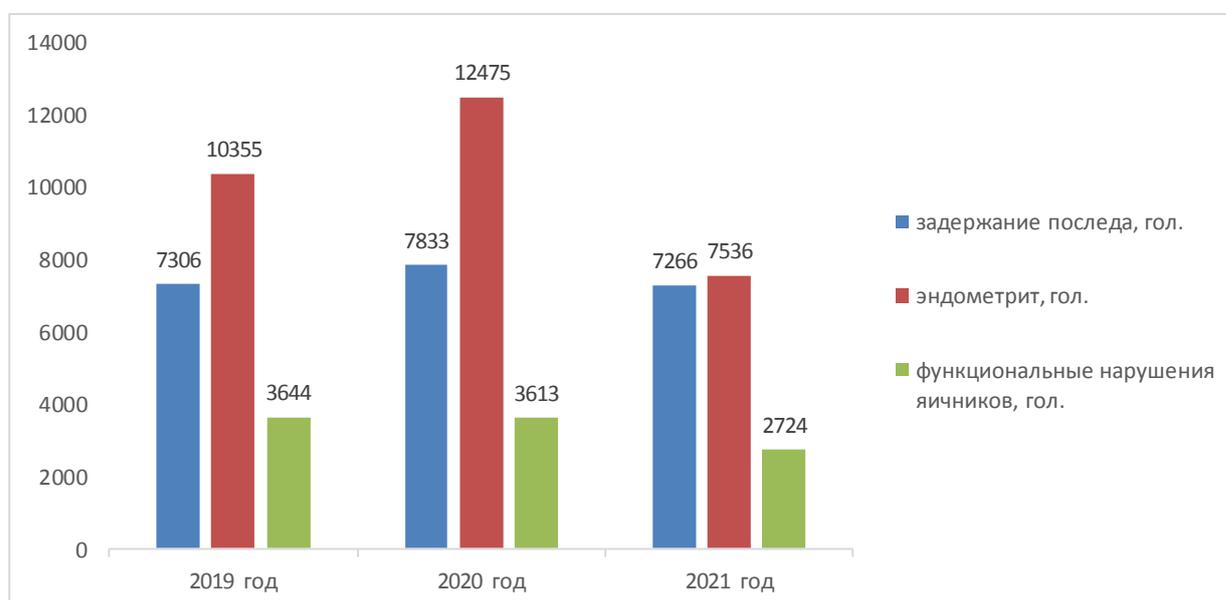


Рисунок 3 – Структура акушерско-гинекологических заболеваний коров в Алтайском крае

Анализ данных за период 2019–2021 годы, показал, что в структуре акушерско-гинекологических заболеваний эндометриты составляют в среднем 48,39%, задержание последа – 35,70%, болезни яичников, соответственно, 15,91%. Наибольшее распространение эндометритов в структуре патологий репродуктивной системы в 2021 году отмечалось в таких зонах Алтайского края как – приобская (40,9%), кулундинская (24,94%), приалейская (10,97%), бийско-чумышская (10,24%). Меньше эндометритов в структуре акушерско-гинекологической болезни

зарегистрировано в приалтайской (3,73%), алтайской (3,73%), присалаирской (5,35%) зонах. Таким образом, воспалительные заболевания репродуктивных органов, крупного рогатого скота в Алтайском крае, в том числе эндометриты, представляют проблему для работников ветеринарной службы.

Необходимо отметить, что болезни репродуктивных органов влияют на такой физиологический показатель, как сервис-период.

В настоящее время все предприятия по производству молока и мяса стремятся увеличить рентабельность отрасли. Поэтому мы изучили продолжительность сервис-периода в природно-экономическим зонам в Алтайском крае. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Продолжительность сервис-периода в районах Алтайского края с 2018–2021 гг.

Наименование зоны	Сервис-период по годам, дней			
	2018	2019	2020	2021
Кулундинская	124,12	129,18	139,37	143,50
Приалейская	122,28	120,0	127,57	134,57
Приобская	128,72	125,45	143,90	150,81
Бийско-Чумышская	141,00	142,63	146,12	158,25
Присалаирская	137,5	142,38	159,75	158,62
Приалтайская	129,87	123,62	131,5	132,75
Алтайская	132,66	140,66	125,66	136,00
Среднее, дней	130,88	131,99	139,12	144,93

Из таблицы 8 видно, что сервис-период в хозяйствах края по годам распределен неравномерно и составляет 131–145 дней, по сравнению с физиологической нормой (до 120 дней). Причем прослеживается тенденция к его увеличению в среднем за четыре года на 14 дней, что составляет 10,74% к 2021 году.

Сервис-период у коров в хозяйстве напрямую зависит от функционального состояния репродуктивной системы. Данные по районам края о продолжительности сервис-периода у коров, свидетельствует о необходимости его сокращения путем лечения и профилактики послеродовых осложнений.

Проблемы болезней репродуктивных органов у самок крупного рогатого скота, согласно нашим данным и проведенному анализу официальной статистики, свидетельствуют об актуальности и своевременной разработки мероприятий по их профилактике и ликвидации бесплодия в Алтайском крае.

### 2.3 Видовой состав микрофлоры матки при эндометритах у коров

Микробиологические исследования содержимого матки мы изучали у коров, больных острыми и хроническими гнойно-катаральными эндометритами.

Результаты бактериологического исследования микрофлоры из содержимого матки коров от 32 коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, принадлежащих ФГБНУ ФАНЦА ПЗ «Комсомольское» Павловского района Алтайского края, содержатся в таблице 9.

Таблица 9 – Анализ микрофлоры из содержимого матки коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом

№ п/п	Микроорганизмы и грибы	Монокультура		В ассоциациях		Всего, %
		кол-во проб	%	кол-во проб	%	
1	Klebsiella spp, в т.ч.	2	3,70	9	16,67	20,37
2	E. coli	3	5,56	7	12,96	18,52
3	Proteus spp, в т.ч.	2	3,70	6	11,11	14,81
4	Citrobacter spp	1	1,85	6	11,11	12,96
5	Mucor spp	1	1,85	1	1,85	3,70
6	Staphylococcus spp, в т.ч.	2	3,70	8	14,81	18,52
7	Streptococcus spp	2	3,70	4	7,41	11,11
Всего		13	24,07	41	75,93	100,00

Из таблицы 9 видно, что всего выделено 54 пробы содержимого матки коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, в 13 пробах были изолированы микроорганизмы в монокультурах и в 41 пробе в ассоциациях. Установлено, что при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите микрофлора представлена преимущественно следующими культурами: *Klebsiella* (20,37%) в 11 пробах, в том числе *Klebsiella ozaenae* (11,11 %) в 6 ассоциативных пробах, *Klebsiella pneumoniae* (9,26 %) в 5 пробах, *E. coli* (18,52 %) в 10 пробах, *Proteus* (14,81 %) в 8 пробах, в том числе *Proteus vulgaris* (9,26 %) в 5 пробах и *Proteus mirabilis* (5,56 %) в 3 пробах, *Citrobacter* (12,96 %) в 7 пробах.

Также из проб были выделены грибы рода *Mucor* (3,70 %) в 2 пробах и грамположительные кокки – *Staphylococcus* (18,52 %) в 10 пробах, в том числе *S. aureus* (9,26 %) в 5 ассоциативных пробах, *S. epidermidis* (9,26 %) в 5 пробах и *Streptococcus* (11,11 %) в 6 пробах. Микроорганизмы в монокультуре выделялись в 24,07 % случаев, в остальных 75,93 % в виде ассоциаций, которые были весьма разнообразны.

Из данных таблицы 9 следует, что в большинстве проб содержимого матки коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом коров в монокультуре было выделено *E. coli* (5,56 %), а в ассоциациях преимущественно выделяли бактерий рода *Klebsiella* в 16,67% случаев. Затем по распространению в ассоциациях шли микроорганизмы родов *Staphylococcus*, *E. coli*, *Citrobacter* и *Proteus*. Наименьший обхват имели грибы рода *Mucor* в 1,85% случаев.

Из полученных данных, представленных в таблице 9 следует, что у коров при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите микрофлора из экссудата матки представлена ассоциациями микроорганизмов из 2–3 видов, а не монокультурами. Обнаружено, что при изучении микрофлоры, выделенной из экссудата матки коров больных острым гнойно-катаральным эндометритом доминирующими представителями были бактерии семейства

энтеробактерий (Family – Enterobacteriaceae). Доля энтеробактерий (*E. Coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*) составляет 66,67% случаев. Данный видовой состав обуславливает и характер маточных выделений.

Видовой состав микрофлоры, выделенной из экссудата матки коров при хронических гнойно-катаральных эндометритах был изучен на пробах, взятых от 40 голов коров представлен в таблице 10.

Таблица 10 - Анализ микрофлоры из экссудата матки коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом

Микроорганизмы и грибы	Монокультура		В ассоциациях		Всего %
	кол-во проб	%	кол-во проб	%	
<i>Klebsiella spp</i>	4	3,57	20	17,86	21,43
<i>E. coli</i>	6	5,36	16	14,29	19,64
<i>Clostridium septicum</i>	0	0,00	4	3,57	3,57
<i>Proteus spp</i>	4	3,57	12	10,71	14,29
<i>Citrobacter spp</i>	1	0,89	14	12,50	13,39
<i>Serratia spp</i>	0	0,00	2	1,79	1,79
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1,79	4	3,57	5,36
<i>Mucor spp</i>	2	1,79	4	3,57	5,36
<i>Staphylococcus spp</i>	2	1,79	6	5,36	7,14
<i>Streptococcus spp</i>	1	0,89	8	7,14	8,04
Всего	22	19,64	90	80,36	100,00

Из таблицы 3 видно, что от 40 коров, больных хроническим гнойно-катаральным эн-дометритом было взято 112 проб содержимого матки. Из них 22 пробы в виде монокультур, что составляет 19,64 % и 90 проб в виде ассоциаций (80,36%). Микрофлора в пробах содержимого матки от коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом представлена преимущественно энтеробактериями: *E. coli* (19,64 %); *Klebsiella spp.* (21,43 %), в том числе *Klebsiella ozaenae* (12,50 %), *Klebsiella pneumoniae* (8,93 %); *Proteus* (14,29 %), в том числе *Proteus vulgaris* (10,71 %), *Proteus mirabilis* (3,57 %); *Citrobacter spp.* (13,39 %); *Clostridium septicum* (3,57 %); *Pseudomonas aeruginosa* (5,36 %); *Serratia spp* (1,79%); грибы рода *Mucor spp.* (5,36 %).

Выделили грамположительных кокки: *Staphylococcus* spp (7,14 %), в том числе *S. aureus* (1,79 %), *S. epidermidis* (5,36 %), и *Streptococcus agalactiae* (8,04 %). При этом ассоциацию микроорганизмов родов *Klebsiella* spp. + *Citrobacter* spp. выделили в 12 пробах, *E. coli* + *Proteus* spp. – в 12, *Klebsiella* spp. + *Staphylococcus* spp. + *Streptococcus* spp. – в 6 и *E. coli* + *Clostridium septicum* + *Mucor* – в 4, *Klebsiella* spp. + *Citrobacter* spp + *Pseudomonas aeruginosa* + *Serratia* spp – в 2; *Pseudomonas aeruginosa* + *Streptococcus* spp. – в 2 пробах. Монокультуры микроорганизмов в основном представлена *E. coli* (5,36 %), *Proteus vulgaris* (3,57 %) и *Klebsiella pneumoniae* (3,57 %).

Таким образом, микрофлора из содержимого матки от коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом, чаще всего представлена ассоциациями микроорганизмов 3–4 видов. Доминирующими представителями хронических эндометритов являлись энтеробактерии.

Нами также изучены основные свойства микроорганизмов, выделенных при послеродовых и хронических гнойно-катаральных эндометритах у коров.

Из 166 проб из экссудата матки коров была выделена 32 (19,28 %) культура кишечной палочки (*E. coli*), при этом у 14 культур (43,75 %) была подтверждена гемолитическая активность, а 17 культур (53,12 %) оказались высокопатогенными для белых мышей. В 35 пробах (21,08 % от общего числа культур) выделили бактерии рода *Klebsiella*, в 12 (34,28 %) пробах наблюдался активный гемолиз, 16 (45,71 %) культур были патогенны для белых мышей. Бактерии рода *Proteus* были выделены в 24 пробах (14,46 %) от общего числа культур, у 11 (45,83 %) культур выявлена гемолитическая активность, у 9 культур (37,50%) определена патогенность для лабораторных животных. Кроме энтеробактерий, в 33 случаях (19,88 %) были выделены кокковые микроорганизмы, из них стафилококки в 18 (54,54 %), стрептококки в 15 (45,45 %) культурах.

При этом 16 (48,48 %) культур обнаружили гемолитическую активность, а патогенность для белых мышей проявили 17 (51,51 %) культур.

В 8 случаях (4,82 %) высевались культуры грибов рода *Mucor*, из них 3 культуры проявляли гемолитическую активность, а 2 были показывали патогенность для лабораторных животных.

Следует отметить, что выделенная микрофлора была чувствительна к таким антибактериальным препаратам как – Энрофлоксацин (З.з.р. 25 мм), Тетроксид (З.з.р. 25 мм), кламоксил LA (З.з.р. 22 мм).

Следовательно, анализ выделенных микроорганизмов из содержимого матки от коров показал, что видовой состав микрофлоры при послеродовом и хроническим гнойно-катальным эндометрите практически совпадает, но существуют различия в их патогенности для лабораторных животных и количественном отношении.

### **2.3.1. Антимикробная активность препарата**

Изучение антибактериальной активности Аргумистин<sup>®</sup> проводилось на штаммах микроорганизмов: грамотрицательные бактерии – *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*; грамположительные бактерии – *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*; грибы – *Aspergillus niger*, *Candida albicans*. Учет результатов проводили визуально, используя стандарт мутности, при этом последняя прозрачная пробирка ряда соответствовала минимальной подавляющей концентрации (МПК). Для определения жизнеспособности клеток из всех прозрачных пробирок делали высевы на твердые агаризованные питательные среды.

Результаты исследования антимикробной активности препарата Аргумистин<sup>®</sup> (по серебру коллоидному) выражали в виде минимальной бактериостатической концентрации (МБсК), вызывающей ингибирование размножения микроорганизмов и минимальной бактерицидной концентрации (МБцК), вызывающей гибель бактериальной культуры. В результате

исследований установлено, что все культуры бактерий чувствительны к действию Аргумистина®.

Антимикробная активность, выраженная в виде минимальной бактериостатической концентрации (МБсК), то есть по отношению концентрации препарата в мкг на 1 мл жидкой среды представлена в таблице 11. Исследования показали, что минимальная бактериостатическая концентрация в отношении грамотрицательных бактерий находится в диапазоне 1–12,5 мкг/мл, в отношении грамположительных бактерий в диапазоне 5–20 мкг/мл, в отношении мицелиального гриба *Aspergillus niger* и дрожжеподобного гриба *Candida albicans* в диапазоне 10–25 мкг/мл.

Таблица 11 - Минимальная бактериостатическая концентрация препарата Аргумистина®

№ п/п	Культуры микроорганизмов	Показатель, мкг/мл
1	<i>Escherichia coli</i>	1,56
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,5
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18,75
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	6,25
5	<i>Aspergillus niger</i>	12,50
6	<i>Candida albicans</i>	25,00

Для определения минимальной бактерицидной концентрации (МБцК) препарата «Аргумистин®» (по серебру коллоидному), приводящей гибели бактериальной культуры, мы проводили высевы из двух последних разведений, где не наблюдалось помутнение среды.

При определении минимальной бактерицидной концентрации (МБцК) препарата Аргумистин® оказалось, что наибольшей чувствительностью среди грамотрицательных бактерий к препарату Аргумистин® обладает *Escherichia coli* (МБцК препарата 31,25 мкг/мл по серебру коллоидному). Среди грамположительных микроорганизмов наибольшая чувствительность отмечается у *Staphylococcus aureus* – 65,50 мкг/мл. В отношении грибов

препарат Аргумистин<sup>®</sup> обладает умеренной активностью. Соотношение МБцК/МБсК характеризует бактерицидную активность. Так, в отношении грамотрицательных микроорганизмов и грамположительных микроорганизмов МБцК превысило МБсК в 5-10 раз, а в отношении грибов в 20 раз, что характеризует их как более устойчивые, среди всех исследованных культур микроорганизмов к воздействию препарата (таб. 12).

Таблица 12 - Минимальная бактерицидная концентрация препарата  
Аргумистин<sup>®</sup>

№ п/п	Культуры микроорганизмов	Показатель, мкг/мл
1	<i>Escherichia coli</i>	15,63
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62,50
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	125,00
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	62,50
5	<i>Aspergillus niger</i>	250,00
6	<i>Candida albicans</i>	500,00

Таким образом, Аргумистин<sup>®</sup> обладает выраженным бактериостатическим и бактерицидным действием в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов и умеренной (фунгистатической) активностью в отношении мицелиальных и дрожжеподобных грибов.

#### 2.4 Фармако-токсикологическая характеристика препарата

##### Аргумистин<sup>®</sup>

Как было отмечено, отечественный ветеринарный препарат Аргумистин<sup>®</sup> разработан учеными химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (ООО «Нанобиотех», г. Москва).

Аргумистин<sup>®</sup> 0,001 % и 0,005 % относится к группе антисептических средств. По внешнему виду препарат представляет собой опалесцирующую пенящуюся жидкость, имеющую цвет от желтого до светло-коричневого, дающую незначительный осадок, исчезающий при встряхивании.

Аргумистин<sup>®</sup> 0,001 % качестве действующих веществ содержит в 1 мл Бензилдиметил [3-(миристоил-амино) пропил]-аммоний хлорид моногидрат (мирамистин) 100 мкл и серебро коллоидное 10 мкг, вспомогательные вещества – натрия тетрагидроборат 7 мкг и воду для инъекций до 1 мл.

Аргумистин<sup>®</sup> 0,005 % качестве действующих веществ содержит в 1 мл Бензилдиметил [3-(миристоил-амино) пропил]-аммоний хлорид моногидрат (мирамистин) 50 мкл и серебро коллоидное 10 мкг, вспомогательные вещества – натрия тетрагидроборат 35 мкг и воду для инъекций до 1 мл.

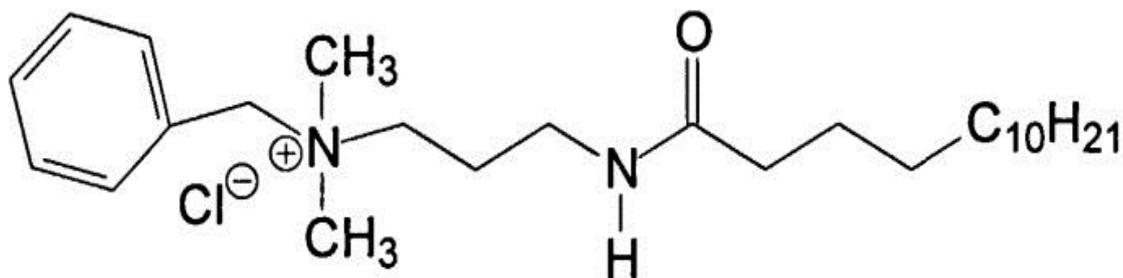


Рисунок 4 – Структурная формула хлорид бензилдиметил-[3-(миристоил-амино) пропил]-аммония

Механизм действия хлорида бензилдиметила-[3-(миристоил-амино) пропил]-аммония моногидрата следующий: при взаимодействии с липидным слоем мембран микроорганизмов увеличивается проницаемость их клеточных стенок и цитоплазматических мембран, начинается цитолиз. За счет гидрофобных взаимодействий молекулы хлорида бензилдиметила-[3-(миристоил-амино) пропил]-аммония моногидрата разрыхляют клеточную мембрану бактерий, что способствует более легкому и быстрому проникновению серебра внутрь клетки патогена. Частицы коллоидного серебра подавляют деятельность ферментов, обеспечивающих кислородный

обмен у микроорганизмов, также нарушают целостность клеточных бактерий и грибов, что приводит к их гибели.

#### **2.4.1 Определение токсических свойств препарата Аргумистин®**

Токсикологические исследования проводили согласно методических указания по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве. При этом определяли острую, хроническую токсичность, а также влияние повышенной дозы препарата на физиологическое состояние животных. Определение параметров острой и хронической токсичности Аргумистин® проводилось с массовым содержанием коллоидного серебра 10 и 50 мкг/мл.

#### **2.4.2 Параметры острой пероральной токсичности препарата Аргумистин® на мышах**

Определение параметров острой токсичности выполняли на нелинейных самцах белых мышей массой 22–25 г. Использовали клинически здоровых животных в количестве 60 голов (по 10 в группе). Препараты «Аргумистина®» вводили внутривентрикулярно и использовали *in situ*.

Для препарата Аргумистин® с содержанием коллоидного серебра 10 мкг/мл дозы варировались в диапазоне от 77 мл/кг до 150 мл/кг. Для препарата Аргумистин® с содержанием коллоидного серебра 50 мкг/мл дозы были от 80 мл/кг до 150 мл/кг. Ввиду того, что исследуемый препарат представлен в виде раствора с конечной концентрацией и с учетом введения ограниченного максимального объема 0,8 мл, максимально достижимая доза при однократном введении была 40-50 мл/кг, а при дробном трехкратном – 100-150 мл/кг.

В результате проведения экспериментов показано, что введение обоих препаратов в дозах до 150 мл/кг не вызывали летальных случаев, эта доза

оказалась абсолютно переносимой, в связи с чем величину LD<sub>50</sub> установить не представлялось возможным. Испытанные дозы значительно превосходили рекомендуемые для использования.

После введения препаратов наблюдалось беспокойство, повышенная двигательная активность животных. Через 5-10 минут с момента введения препаратов состояние лабораторных животных нормализовывалось.

Внешний осмотр животных, проведенный в конце эксперимента (через 14 суток после введения препаратов), показал, что все они имеют правильное телосложение. Деформации или отека конечностей нет. Шерсть их опрятная, блестящая, плотно прилегающая к телу, без следов расчесов, изъязвлений, участков облысения и шелушения. Кожа чистая, подкожно-жировой слой развит умеренно. Зубы сохранены. При наружном осмотре выделений из естественных отверстий не обнаружено.

При некропсии обнаруживали – положение и состояние внутренних органов грудной и брюшной полостей без нарушений.

Также во время эксперимента мы изучали суточные приросты мышей и весовые коэффициенты внутренних органов в контрольной и опытной группах (табл.13).

Из таблицы 13 видно, что динамика массы мышей отличается при сравнении опытных и контрольной групп животных. Однократное введение высоких доз препарата (150 мг/кг массы тела) Аргумистин<sup>®</sup> (10 и 50 мкг/мл по серебру) вызывало снижение суточных привесов подопытных животных и массы тела на 7 и 14 сутки по сравнению с контрольной группой, но отличия не были достоверными.

Таблица 13 - Динамика массы мышей после однократного внутрижелудочного введения препаратов, г

Доза препарата мл/кг	Время наблюдения	Аргумистин® (10 мкг/мл Ag)	Аргумистин® (50 мкг/мл Ag)	Контроль
80	Введение	25,13±1,10	26,01±1,02	-
80	7 суток	24,52±1,02	25,7±0,98	-
80	14 суток	24,17±1,10	26,47±0,95	-
90	введение	26,4±0,95	26,11±1,10	-
90	7 суток	25,79±0,97	24,95±1,10	-
90	14 суток	25,42±1,08	25,19±1,10	-
100	Введение	25,9±1,10	25,89±0,98	-
100	7 суток	25,3±0,98	25,58±0,89	-
100	14 суток	24,94±1,05	26,47±1,10	-
120	введение	26,14±1,07	26,18±1,10	-
120	7 суток	25,51±1,08	25,87±1,20	-
120	14 суток	25,14±1,05	20,7±1,40	-
150	введение	27,12±0,95	23,1±1,50	25,18± 0,91
150	7 суток	26,47±0,98	22,83±1,37	26,01±1,10
150	14 суток	26,09±0,87	23,81±1,14	28,15±1,64

Изучено влияние однократного введения высоких доз препарата Аргумистин® (10 и 50 мкг/мл по серебру) на весовые коэффициенты органов мышей (табл.14).

Таблица 14 - Весовые коэффициенты органов мышей,

Группа	Сердце, %	Печень, %	Селезенка, %	Почка, %
контроль	0,39 ± 0,03	6,22 ± 0,21	0,89 ± 0,16	0,77 ± 0,02
группа 1	0,41 ± 0,02	5,53 ± 0,27	0,67 ± 0,13	0,84± 0,07
группа 2	0,40 ± 0,01	5,67 ± 0,21	0,65 ± 0,09	0,81± 0,05
группа 3	0,41 ± 0,01	5,73 ± 0,17	0,67 ± 0,09	0,79± 0,10
группа 4	0,41 ± 0,02	5,58 ± 0,23	0,65 ± 0,11	0,82± 0,07
группа 5	0,42 ± 0,02	5,55 ± 0,19	0,65 ± 0,09	0,84± 0,10
группа 6	0,42±0,03	4,92±0,22*	0,93±0,06	0,86±0,03
группа 7	0,41±0,05	5,02±0,19*	0,83±0,07	0,84±0,02
группа 8	0,41±0,03	4,91±0,19*	0,89±0,07	0,81±0,03
группа 9	0,42±0,01	4,98±0,23*	0,91±0,06	0,86±0,02
группа 10	0,42±0,02	4,94±0,19*	0,92±0,07	0,86±0,03

Примечание: \* $p \leq 0,01$ ; в сравнении с контролем группы 1–5 – Аргумистин 10 мг/мл, группы 6–10 – Аргумистин 50 мг/мл

Анализ таблицы 14 показал, что весовые коэффициенты органов показывают явное снижение значения общей массы и достоверное снижение массы печени в группах 6–10 ( $p < 0,01$ ), что может отражать признаки дегенерации органа после воздействия токсической дозы препарата Аргумистин<sup>®</sup> (50 мкг/мл по серебру).

Таким образом, при изучении параметров острой токсичности применение высоких доз (150 мг/кг массы тела) ветеринарного лекарственного средства Аргумистин<sup>®</sup> (10 и 50 мкг/мл по серебру) не вызывало существенных отклонений в жизнедеятельности животных.

### **2.4.3 Хроническая токсичность препарата**

Хроническую токсичность препарата изучали на белых беспородных мышах, самцах, начальной массой  $23,16 \pm 1,15$  г, общее количество животных 75. Препарат вводили внутривенно, один раз в день, длительность введения 14 дней.

Длительное введение опытных препаратов во всех исследованных дозах не влияло на общее состояние и поведение животных. Мыши всех пяти групп оставались подвижными, имели опрятный внешний вид, у них был хороший аппетит.

Следует отметить, что в течение всего времени введения препаратов не зарегистрировано ни одного летального случая или видимых признаков интоксикации.

Была изучена динамика массы мышей при многократном введении исследуемых препаратов (табл.15).

Данные таблицы подтверждают, что динамика массы тела мышей во всех группах имела сходный характер, достоверных отличий в измеряемых параметрах между группами лабораторных животных не наблюдается ( $p > 0,05$ ).

Таблица 15 - Динамика массы тела лабораторных животных, г

Время наблюдения	Контроль	Аргумистин® (10 мкг/мл Ag)		Аргумистин® (50 мкг/мл Ag)	
		5 мл/кг	45 мл/кг	5 мл/кг	45 мл/кг
Дозы	-	5 мл/кг	45 мл/кг	5 мл/кг	45 мл/кг
Введение	23,16±1,13	23,16±1,11	23,16±1,12	23,16±1,12	23,16±1,13
7 суток	23,69±1,11	24,11±0,81	23,35±1,32	23,39±2,73	23,24±1,51
14 суток	25,83±1,62	25,35±0,34	23,55±1,42	24,01±1,13	23,35±0,33

Примечание:  $p \leq 0,05$

Макроскопическая картина органов и тканей во всех группах (как в опытных, так и в контрольной) в целом была однотипной (рис.6). Каких-либо выраженных повреждений внутренних органов мышей при макроскопическом их осмотре не установили, состояние кожных и шерстных покровов обычное. В грудной клетке — висцеральный и париетальный листки плевры и органы грудной клетки без видимых изменений Серозные оболочки у всех животных гладкие, блестящие. Легкие бледно-розового цвета, воздушные, без уплотнений или деструктивных изменений. Сердце обычных размеров, без признаков ишемии или гипертрофии. Аорта и легочные артерии гладкие, аномалий развития или аневризмы не обнаружены. В полостях сердца содержалось небольшое количество жидкой крови. Мышцы миокарда коричневатой окраски, тургор сохранен. В брюшной полости – печень не увеличена в размерах, обычной формы, имеет мягкую консистенцию и гладкую поверхность.

Глиссонова капсула тонкая, прозрачная, не напряжена. На разрезе – гистоархитектоника печени не изменена. Селезенка мышей третьей и четвертой группы отличается от общей ее картины в контрольной и других подопытных группах меньшими размерами. Степень выраженности зависела от изучаемого соединения. Желудок, поджелудочная железа, петли тонкого и толстого кишечника без видимых патологических изменений. Почки обычной величины и формы, коричневого цвета и плотные при пальпации.

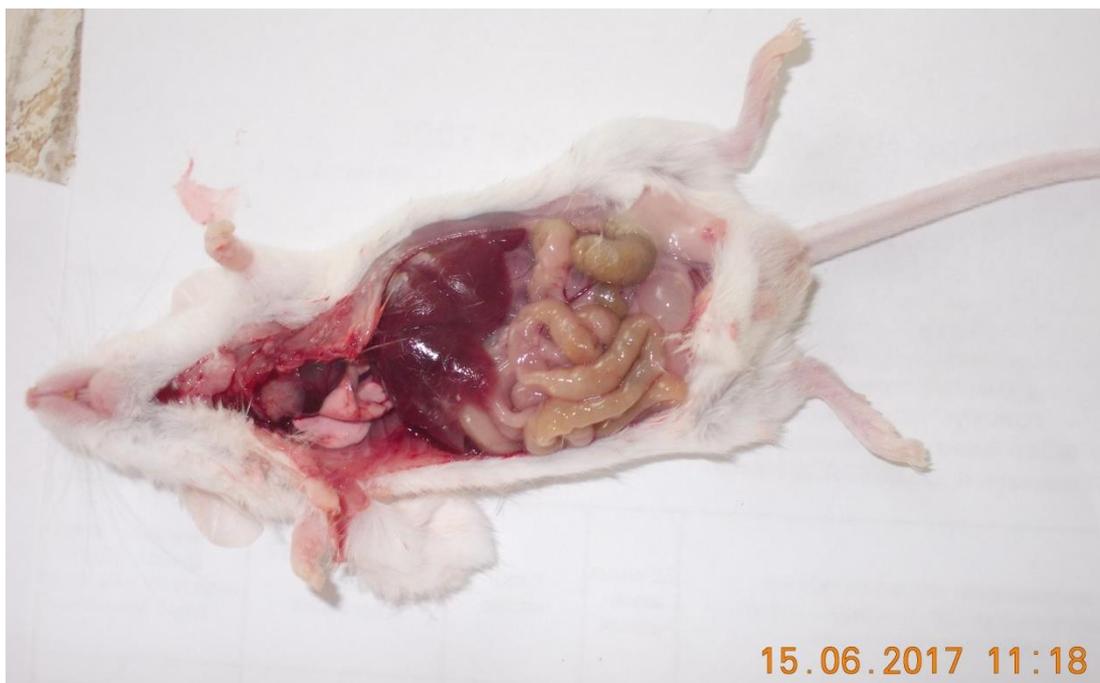


Рисунок - 6 Макроскопическая картина внутренних органов

На разрезе почек отчетливо разграничены корковое и мозговое вещества, почечные чашечки и лоханки без камней и патологических изменений. Тимус, щитовидная железа и надпочечные железы макроскопических отличий от соответствующих органов контрольных животных не имеют. При вскрытии черепной коробки – головной мозг серовато-белого цвета, влажный, без признаков выраженного отека. Мягкая мозговая оболочка плотно прилежит к веществу мозга, местами наблюдается умеренное расширение и полнокровие венул и мелких вен. Желудочки мозга не увеличены в размерах, содержат умеренное количество прозрачного, бесцветного ликвора.

Нами также изучены коэффициенты массы внутренних органов у мышей после многократного внутрижелудочного введения исследуемых препаратов (табл.16).

Анализ таблицы, показал, что оба препарата в дозе 5 мл/кг не вызывали значимых изменений весовых коэффициентов внутренних органов у мышей. В дозе же 45 мл/кг при ежедневном введении вызывали статистически значимое изменение массы внутренних органов, что привело к уменьшению

Таблица 16- Коэффициенты массы внутренних органов лабораторных животных, г

Орган	Контроль	Аргумистин <sup>®</sup> (10 мкг/мл Ag)		Аргумистин <sup>®</sup> (50 мкг/мл Ag)	
		5 мл/кг	45 мл/кг	5 мл/кг	45 мл/кг
почки, %	0,77 ± 0,02	0,77±0,03	0.7±0,07	0.78±0,05	0,71±0,02
печень, %	6,22 ± 0,21	6,50±0,39	5,1±0,26*	5,86±0,12	4,4±0,09*
сердце, %	0,39±0,03	0,43±0,03	0,42±0,02	0,37±0,08	0,42±0,01
селезенка, %	0,89 ± 0,16	0,65 ± 0,11	0,46 ± 0,07*	0,55 ± 0,4	0,41±0,03*

Примечание: \* $p \leq 0,01$

весовых коэффициентов печени и селезенки в группе мышей, получавших «Аргумистин<sup>®</sup>» (10 и 50 мкг/мл Ag).

Итак, при изучении хронической токсичности препарата оказалось, что препарат «Аргумистин<sup>®</sup>» (10 и 50 мкг/мл серебра) в дозах 5 мл/кг и 45 мл/кг массы тела при внутрижелудочном введении в течение 10 дней не вызывал гибели животных, не оказывал повреждающего влияния на общее состояние мышей, а также не вызывал значимых изменений весовых коэффициентов внутренних органов лабораторных животных.

#### 2.4.4 Влияние повышенной дозы Аргумистина<sup>®</sup> на физиологическое состояние коров

Субхроническую токсичность оценивали в соответствии с «Методическими указаниями по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве», утвержденными ГУВ СССР (1991). Общетокическое действие препарата оценивали по гематологическим показателям и состоянию системы гемостаза.

Работа выполнялась в лаборатории ветеринарии ГНУ Алтайский НИИЖиВ Россельхозакадемии в 2013-2014 годах. В качестве объекта

исследования был использован препарат «Аргумистин<sup>®</sup>» (50 мкг/мл серебра коллоидного, 0,01% мирамистина), разработанный ООО «Нанобиотех» (патент РФ № 2419439).

Препарат был апробирован на условно здоровых лактирующих коровах чёрно-пёстрой породы (надой за лактацию 5000 кг) в хозяйствах Алтайского края.

Для изучения влияния повышенной дозы препарата «Аргумистин<sup>®</sup>» были сформированы одна контрольная и две опытные группы коров, рандомизированные по условиям содержания и кормления. В первой опытной группе было 10 коров, которым ежедневно в течение 21 дня внутриматочно вводили препарат «Аргумистин<sup>®</sup>» из расчета 200 мл (доза, в два раза превышающая рекомендованную терапевтическую). Во второй опытной группе 10 коровам препарат «Аргумистин<sup>®</sup>» вводили интрацистернально из расчета 20 мл (доза, в два раза превышающая рекомендованную терапевтическую) в каждый сосок, ежедневно после сдаивания в течение 21 дня. В контроле также было 10 голов коров, которым не применяли каких-либо лекарственных препаратов.

Изучение влияния повышенной дозы препарата на организм коров оценивалось по основным физиологическим и гематологическим показателям.

Установлено, что повышенная доза препарата не оказывала существенного влияния на клинический статус, поведение и аппетит животных. В период всего опыта коровы контрольной и опытных групп были подвижны, аппетит хорошо выражен, рефлексы сохранены. Нарушений функций пищеварения и мочеотделения не было отмечено.

Были изучены такие физиологические показатели животных, как температура тела, частота сердечных сокращений (ЧСС) и частота дыхательных движений (ЧДД) (табл.17).

Таблица 17 - Основные физиологические показатели у коров

Срок Исследования	Группа	Физиологические показатели		
		Температура, °С	ЧСС, уд./мин.	ЧДД, кол./мин.
До введения препарата	I, II опытные и контроль (n=30)	38,11±0,09	66,82±1,34	17,83±0,86
На 7-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	37,92±0,06	69,71±1,38	17,52±0,76
	II опытная (n=10)	38,06±0,05	69,54±1,04	17,14±0,74
	Контроль (n=10)	38,21±0,09	70,09±1,04	17,33±0,65
На 14-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	38,13±0,10	69,72±1,17	17,22±0,57
	II опытная (n=10)	38,08±0,09	69,91±0,94	17,14±0,53
	Контроль (n=10)	37,94±0,04	69,54±0,92	17,09±0,49
На 21-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	37,82±0,06	69,82±0,86	17,08±0,44
	II опытная (n=10)	37,94±0,05	69,61±0,77	16,81±0,44
	Контроль (n=10)	38,09±0,06	69,73±0,73	16,91±0,39

Примечание: \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,001$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$

Температура тела, частота сердечных сокращений и частота дыхательных движений у коров опытных и контрольной групп находится в пределах физиологической нормы. Разница между контрольной и опытными группами достоверна при разном уровне вероятности.

Влияние повышенных доз препарата «Аргумистин®» на гематологические показатели оценивали по морфологическому составу крови, лейкоцитарной формуле и некоторым биохимическим показателям (табл.18).

Данные таблицы показывают, что морфологические показатели крови у опытных животных, которым ежедневно, в течение 21 дня вводили препарат «Аргумистина®» в дозах, в два раза превышающих терапевтическую, существенно не отличались от показателей коров в контрольной группе. Разница между группами не достоверна.

Таблица 18- Морфологический состав крови у коров опытных и контрольной групп

Срок исследования	Группа	Показатель		
		Гемоглобин г/л	Лейкоциты тыс./л	Эритроцит млн/л
До введения препарата	I, II опытные и контроль (n=30)	11,04±0,22	7,81±0,13	5,72±0,19
На 7-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	11,15±0,21	7,72±0,13	5,81±0,19
	II опытная (n=10)	11,24±0,23	7,65±0,13	5,73±0,19
	Контроль (n=10)	11,08±0,18	7,74±0,11	5,62±0,14
На 14-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	10,61±0,19	7,72±0,10	5,65±0,11
	II опытная (n=10)	10,82±0,22	7,85±0,08	5,56±0,08
	Контроль (n=10)	11,14±0,21	7,72±0,09	5,64±0,12
На 21-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	11,32±0,22	7,83±0,06	5,63±0,10
	II опытная (n=10)	11,41±0,22	7,74±0,03	5,78±0,10
	Контроль (n=10)	11,34±0,24	7,65±0,13	5,64±0,12

Примечание: \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,001$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$

Также нами изучена лейкоцитарная формула, так как в клинической практике лейкограмма имеет большое значение. При любых изменениях в организме процентное содержание одних видов клеток белой крови увеличивается или уменьшается за счёт увеличения или уменьшения в той или иной степени других. По данным лейкограммы можно судить о ходе патологического процесса, появлении осложнений и прогнозировать исход болезни. Лейкограммы сопоставляют с клиническим проявлением болезни.

Лейкограмма опытных и контрольных животных представлена в таблице 19.

При изучении лейкоцитарной формулы установлено, что содержание эозинофилов находилось, в целом, в пределах границ нормы, однако, имело

тенденцию к повышению по окончанию опыта. Палочкоядерные нейтрофилы превышали верхнюю границу нормы в опытной группе, в начале опыта – в 2,26 раза, на 62 %, в 3,04 раза и в конце опыта. Поэтому можно предположить, что препарат Аргумистин<sup>®</sup>, оказывает пролонгированное модулирующее действие на неспецифическую резистентность через стимуляцию нейтрофилов в течение всего опыта и далее (более 21 дня). Сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты и моноциты находились в пределах границ нормы.

Известно, что аланинаминотрансфераза (АлАт) – эндогенный фермент из группы трансфераз, подгруппы аминотрансфераз (трансаминаз), широко используемый в ветеринарной практике для лабораторной диагностики повреждений печени. Аспаратаминотрансфераза (АсАт) – эндогенный фермент из группы трансфераз, подгруппы аминотрансфераз (трансаминаз). Фермент катализирует преобразование оксалоацетата в аспарат, перенося  $\text{NH}_3$  на первую молекулу. Вторым продуктом реакции является  $\alpha$ -кетоглутарат. Реакция играет важную роль в высвобождении  $\text{NH}_3$  из аминокислот, который затем перерабатывается в цикле мочевины, так как аспарат, полученный в процессе реакции, нужен для образования аргининосукцината (2-я реакция цикла). Кроме того, обратная реакция позволяет превратить аспарат в оксалоацетат.

Итак, метаболизм аспартата снабжает организм веществом, необходимым для процесса глюконеогенеза.

Повышение активности АлАт и/или АсАт может быть вызвано введением лекарственных средств (большой частью вследствие токсического влияния на печень).

В связи с этим нами было изучено изменение показателей аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови у коров опытных групп под воздействием «Аргумистина<sup>®</sup>» по сравнению с контрольными (табл.19).

Таблица 19 - Лейкограммы у коров контрольных и опытных групп, %

Срок исследования	Группа	Показатель					
		нейтрофилы		Б	Э	М	Л
		П	С				
1	2	3	4	5	6	7	8
До введения препарата	I, II опытные и контроль (n=30)	8,12±0,49	25,13±0,62	0	7,54±0,19	0,55±0,14	58,82±1,03
На 7-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	11,43±0,25**	23,25±0,36	0	7,83±0,22*	0,53±0,11*	57,23±1,05
	II опытная (n=10)	10,53±0,33**	20,91±0,55*	0	7,34±0,23	0,55±0,14**	60,82±1,14
	Контроль (n=10)	8,34±0,40	24,72±0,68	0	7,25±0,18	0,42±0,12	59,44±1,26
На 14-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	12,08±0,38**	20,54±0,52*	0	7,92±0,37*	0,56±0,15	59,15±1,30
	II опытная (n=10)	11,53±0,42**	20,83±0,51*	0	7,54±0,28	0,57±0,14	59,73±1,34
	Контроль (n=10)	8,09±0,37	25,34±0,45	0	7,45±0,29	0,58±0,13	58,82±1,25
На 21-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	14,33±0,26***	19,52±0,20*	0	9,24±0,38*	0,55±0,12*	56,54±0,99*
	II опытная (n=10)	13,12±0,33***	19,91±0,30*	0	8,1±0,435	0,58±0,12*	58,45±1,02
	Контроль (n=10)	7,74±0,30*	23,82±0,84	0	8,09±0,35	0,47±0,14	60,17±1,21

Примечание: \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$

Таблица 20 - Показатели АлАТ и АсАТ в сыворотке крови у коров, ед/л

Срок исследования	Группа	Показатель	
		АлАТ	АсАТ
До введения препарата	I, II опытные и контроль (n=30)	10,72±0,14	81,91±0,83
На 7-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	11,24±0,19	87,44±1,63**
	II опытная (n=10)	11,52±0,34	86,82±1,36*
	Контроль (n=10)	11,23±0,32	81,16±0,48
На 14-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	11,84±0,37*	91,82±0,88*
	II опытная (n=10)	11,77±0,43	92,46±0,96**
	Контроль (n=10)	11,82±0,32	80,73±0,43
На 21-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	12,43±0,26*	96,72±0,67**
	II опытная (n=10)	12,09±0,35	97,25±0,54**
	Контроль (n=10)	11,33±0,29	79,63±0,56

Примечание: \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,001$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$

Из данных таблицы видно, что активность фермента аланинаминотрансферазы (АлАТ) существенно не изменилась, а активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) у опытных животных повысилась на 7-й день на 5,20 ЕД/л, на 14-й день на 10,20 ЕД/л, на 21-й день на 15,05 ЕД/л по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что разница между контрольными группами достоверна. Однако среднее значение показателей АлАТ и АсАТ у коров опытной группы не выходило за верхние границы нормы для данного вида животных.

Общий белок, фракции белка в процентном соотношении, а также альбумин: глобулиновый коэффициент в сыворотке крови контрольных и опытных животных представлен в таблице 20.

Данные таблицы показывают, что альбумины сыворотки крови по окончании опыта имели тенденцию к незначительному снижению в опытной группе на 1,2 %,  $\beta$ -глобулины – за период опыта находились ниже нижней границы нормы,  $\gamma$ -глобулины, напротив были в границах нормы, незначительно повышаясь к исходу опыта. Соотношение альбумины/глобулины оставалось неизменным в опытных и контрольной группах и находилось в физиологических пределах (0,9:1,4), однако, в целом, тенденция изменения соотношения альбумины/глобулины более позитивная в опытной группе.

Таким образом, при изучении влияния повышенной дозы препарата «Аргумистин<sup>®</sup>» в дозе 200 мл (21 день подряд) установлено, что внутриматочное и интерцистернальное его применение не оказывало существенного влияния на клинический статус, поведение и аппетит животных.

Таблица 21 - Фракции белка в сыворотке крови у коров опытных и контрольных групп

Срок исследования	Группа	Показатели					
		Общий белок, г/л	Альбумины, %	Глобулины, %			Альбумины/глобулины
				$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	
До введения препарата	I, II опытные и контроль (n=30)	72,72±1,36	49,14±0,34	11,72±0,31	6,23±0,16	33,08±0,27	0,96±0,02
На 7-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	73,54±1,22	49,55±0,30	11,91±0,23	7,22±0,29*	31,42±0,27*	0,98±0,01*
	II опытная (n=10)	72,12±1,24	49,23±0,64	11,36±0,50	7,44±0,33*	31,85±0,49*	0,97±0,03
	Контроль (n=10)	71,24±1,04	48,14±0,59	11,92±0,53	6,73±0,30	33,33±0,47	0,93±0,02
На 14-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	72,63±1,37	48,42±0,61	12,55±0,40	8,14±0,45	31,09±0,49	0,94±0,01*
	II опытная (n=10)	72,82±1,31	49,09±0,79	12,24±0,29	8,32±0,39	30,52±0,49*	0,96±0,02*
	Контроль (n=10)	71,44±1,06	47,64±0,66	12,14±0,44	8,09±0,39	32,32±0,50	0,91±0,01
На 21-й день после введения препарата	I опытная (n=10)	72,43±1,09	50,14±0,47	12,52±0,40	6,91±0,31*	30,54±0,39	1,01±0,02*
	II опытная (n=10)	73,32±1,29	49,91±0,39	11,84±0,36	6,44±0,24*	31,91±0,33	1,00±0,04*
	Контроль (n=10)	73,14±1,34	48,83±0,62	11,91±0,50	7,92±0,43	31,44±0,52	0,90±0,03

Примечание: \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,001$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$

## **2.5 Исследование активных компонентов препарата Аргумистина® (мирамистин, серебро) в плазме крови и молоке коров**

Остаточные количества действующих веществ лекарственного средства для ветеринарного применения «Аргумистин®» (50 мкг/мл серебра коллоидного, 100 мкг/мл мирамистина) определяли в крови и молоке коров после интрацистернального и внутриматочного введения. Для проведения эксперимента формировались две опытные группы, каждая из которых состояла из 3 (трех) коров. Животные первой группы получали препарат «Аргумистин®» интрацистернально. Животные второй группы получали препарат «Аргумистин®» внутриматочно. Продолжительность курса интрацистернального введения: 3 дня, по одному введению в одну долю вымени после утренней дойки один раз в сутки. Продолжительность курса внутриматочного введения: 3 дня, по одному введению один раз в сутки. Дозировка препарата при однократном введении: при интрацистернальном введении однократная доза препарата составляет 10 мл, при внутриматочном введении препарата однократная доза составляет 100 мл.

### **2.5.1 Определение «мирамистина» в плазме крови и молоке коров**

Мирамистин определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Анализ проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1290 (AgilentTechnologies, США) с автоматическим инжектором, диодно-матричным детектором и тандемным трехкврупольным масс-спектрометром Agilent 6460 (AgilentTechnologies, США), оснащенным

источником ионизации электрораспылением Agilent Jet Stream Electrospray Ionization.

Для выделения препарата из плазмы крови и молока использовали метод жидкостной экстракции. К 0,5 мл плазмы крови добавляли 1,3 мл метанола, тщательно встряхивали на шейкере Multi-vortex V-32 (BioSan) в течение 10 минут, затем центрифугировали при 16000 об/мин в течение 7 минут. Отбирали супернатант, доводили до объема 1,5 мл метанолом. 10 мкл полученного раствора вводили в хроматограф.

Условия хроматографического разделения Хроматографическое разделение проводили на колонке YMC-PackPro C-18 RS (150×2,1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10×2,1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10 mM раствор формиата аммония в воде (pH 3,25), В: ацетонитрил. Разделение проводили в градиентном режиме, программа градиента представлена в таблице 22. Скорость потока подвижной фазы 0,4 мл/мин, объем вводимой пробы 10 мкл.

Таблица 22 - Программа градиентного элюирования

Т, мин	0,00	4,00	10,00	11,00	15,00
В, %	25	25	90	25	25

Общее время анализа составляло 15 минут.

Хроматограммы экстрактов молока и плазмы с добавкой мирамистина, полученные в подобранных наиболее подходящих хроматографических и масспектрометрических условиях, представлены на рисунках 7 и 8. Время удерживания мирамистина составило  $9,06 \pm 0,01$  мин ( $n=5$ ,  $P=95\%$ ).

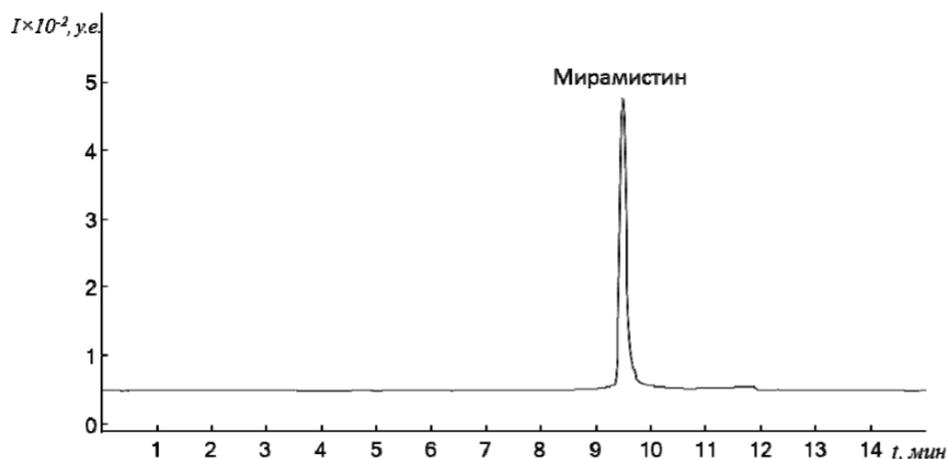


Рисунок – 7 Хроматограмма по выбранным реакциям экстракта молока с добавкой мирамистина до концентрации в пробе 10 нг/мл

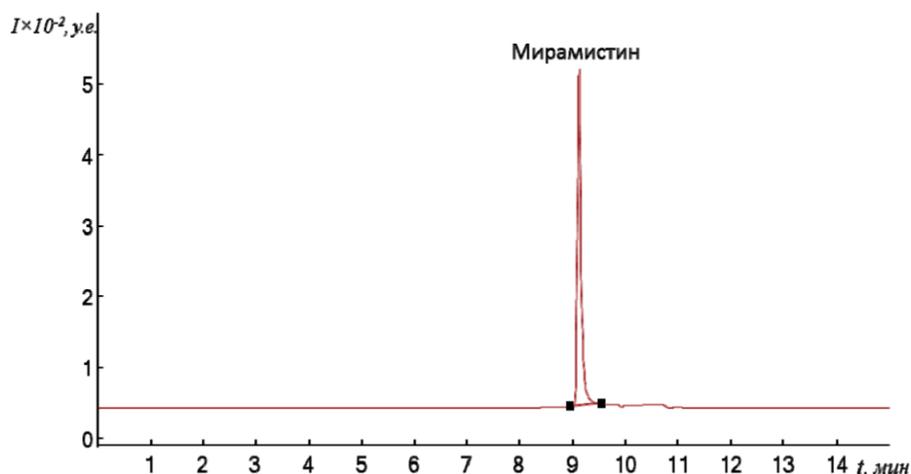


Рисунок - 8 Хроматограмма по выбранным реакциям экстракта плазмы крови с добавкой мирамистина до концентрации в пробе 10 нг/мл

Из хроматограмм видно, что выбранные условия хроматографического разделения и тандемного масс-спектрометрического детектирования обеспечивают высокую селективность и чувствительность определения.

Содержание мирамистина в молоке и плазме крови у опытных животных представлено в данных таблицы 23.

Таблица 23- Содержание мирамистина в молоке и плазме крови

Описание	Дата, время исследования	Способ введения Аргумистина	Инвентарный номер	Содержание мирамистина, мкг/л
1	2	3	4	5
<i>Тип образца – молоко</i>				
До введения	27.11.14 09:00	-	9634	<1,5
6 часов после 1-го введения	27.11.14 15:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
12 часов после 1-го введения	27.11.14 21:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
24 часа после 1-го введения	28.11.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
12 часов после 2-го введения	28.11.14 21:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
24 часа после 2-го введения	29.11.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
12 часов после 3-го введения	29.11.14 21:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
48 часов после 3-го введения	01.12.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
72 часов после 3-го введения	02.12.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
<i>Тип образца – плазма</i>				
До введения	27.11.14 09:00	-	9552	<1,5
6 часов после 1-го введения	27.11.14 15:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5

Продолжение таблицы 23

12 часов после 1-го введения	27.11.14 21:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
24 часа после 1-го введения	28.11.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
6 часов после 2-го введения	28.11.14 15:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
12 часов после 2-го введения	28.11.14 21:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
24 часа после 2-го введения	29.11.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
12 часов после 3-го введения	29.11.14 21:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
48 часов после 3-го введения	01.12.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5
72 часов после 3-го введения	02.12.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1,5
		интрацестернально	9340, 0598, 0602	<1,5

Из таблицы 23 видно, что содержание мирамистина в опытных образцах не зависит от способа введения «Аргумистина®» и составляет менее 1,5 мкг/л.

Хроматограммы по заданным реакциям каждого образца представлены в приложении 5.

### 2.5.2 Определение ионов серебра в плазме крови и молоке коров

Для определения ионов серебра был выбран метод атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. Определение серебра в молоке и крови коров проводили при помощи ИСП-АЭС Agilent 5100. В качестве стандартного образца ионов серебра выступал раствор ИСП-АМ-6 (High Purity Standards) с концентрацией 100 мг/л серебра (таблица 24).

Таблица 24 - Приготовление растворов для построения градуировочной зависимости определения серебра в молоке

Обозначение в протоколе ИСП-АЭС	Концентрация серебра, нг/мл	Молоко без серебра, мкл	Базовый раствор, мкл
Бланк	0	10	0
Стандарт 1	1	9990	10
Стандарт 2	2	9980	20
Стандарт 3	5	9950	50
Стандарт 4	10	9900	100
Стандарт 5	25	9750	250
Стандарт 6	50	9500	500
Стандарт 7	100	9000	1000

Для построения градуировочной зависимости в молоке в колбу емкостью 100,0 мл помещают 1000 мкл стандартного образца иона серебра (концентрацией 100 мг/л), доводят до метки 0,3 М HNO<sub>3</sub> (15 мл 69% кислоты (Panreac) в 1000 мл деионизованной воды Milli-Q, 18,2 МОм\*см) и получают раствор с концентрацией серебра 1,0 мг/л, из которого готовят рабочие градуировочные растворы объемом 10 мл согласно таблице 20.

Градуировочные растворы и пробы вводили в ИСП спектрометр и регистрировали излучение серебра на длине волны 328,068 нм. Каждую пробу вводили дважды. Коррекцию базовой линии проводили автоматически

программными средствами. В качестве внутреннего стандарта использовали раствор Sc (100 мкг мл<sup>-1</sup>), регистрировали его излучение на длине волны 335,372 нм. Полученная градуировочная зависимость и ее характеристики представлены в таблице 25 и рисунке 9.

Таблица 25 - Концентрации растворов серебра в молоке для построения градуировочной зависимости и соответствующий им аналитический сигнал

Обозначение в протоколе ИСП-АЭС	Концентрация серебра, нг/мл	Интенсивность эмиссии
Бланк	0	19,63
Стандарт 1	1	52,84
Стандарт 2	2	99,09
Стандарт 3	5	241,58
Стандарт 4	10	522,11
Стандарт 5	20	974
Стандарт 6	50	2592,43
Стандарт 7	100	5216,58

Для построения градуировочной зависимости в крови коров в колбу емкостью 100,0 мл помещали 1000 мкл стандартного образца иона серебра (концентрацией 100 мг/л), доводили до метки 0,3 М HNO<sub>3</sub> (15 мл 69% кислоты (Panreac) в 1000 мл деионизованной воды Milli-Q, 18,2 МОм\*см) и получают раствор с концентрацией серебра 1,0 мг/л, из которого готовили рабочие градуировочные растворы объемом 10 мл согласно таблице 25. Каждую пробу крови перед анализом разбавляли в 5 раз деионизованной водой.

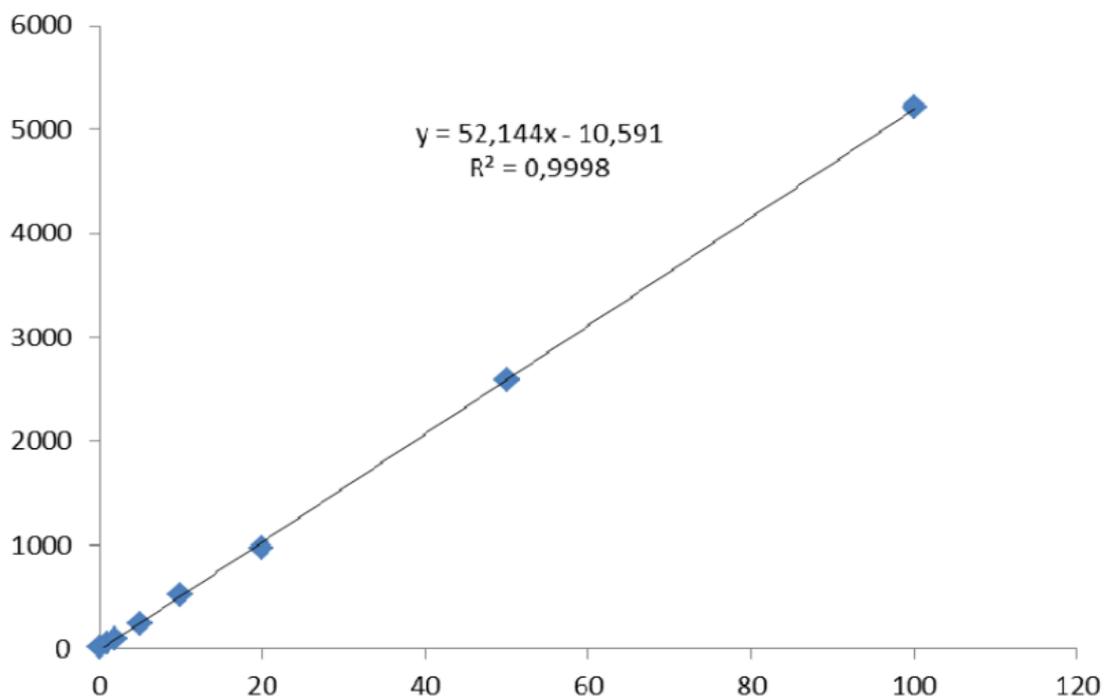


Рисунок - 9 Градуировочная зависимость определения серебра в молоке

Градуировочные растворы и пробы вводили в ИСП спектрометр и регистрировали излучение серебра на длине волны 328,068 нм. Каждую пробу вводили дважды.

Таблица 26 - Приготовление растворов для построения градуировочной зависимости определения серебра в плазме крови

Обозначение в протоколе ИСП-АЭС	Концентрация серебра, нг/мл	Плазма крови без серебра, мкл	Базовый раствор, мкл
Бланк	0	10	0
Стандарт 1	1	9990	10
Стандарт 2	2	9980	20
Стандарт 3	5	9950	50
Стандарт 4	10	9900	100
Стандарт 5	25	9750	250
Стандарт 6	50	9500	500
Стандарт 7	100	9000	1000

Коррекцию базовой линии проводили автоматически программными средствами. В качестве внутреннего стандарта использовали раствор Sc (100 мкг мл<sup>-1</sup>), регистрировали его излучение на длине волны 335,372 нм.

Полученная градуировочная зависимость и ее характеристики представлены в таблице 26 и рисунке 9.

Следует отметить, что образцы молока анализировали без проведения пробоподготовки прямым вводом в ИСП спектрометр. Образцы плазмы крови перед анализом разбавляли в 5 раз деионизованной водой и вводили в ИСП спектрометр. Таким образом, полученная концентрация в плазме крови умножалась на коэффициент 5.

Таблица 27 - Концентрации растворов в крови для построения градуировочной зависимости и соответствующий им аналитический сигнал

Обозначение в протоколе ИСП-АЭС	Концентрация серебра, нг/мл	Интенсивность эмиссии
Бланк	0	32
Стандарт 1	1	52,84
Стандарт 2	2	150,67
Стандарт 3	5	331,45
Стандарт 4	10	648,67
Стандарт 5	20	1233
Стандарт 6	50	3170,56
Стандарт 7	100	6357,06

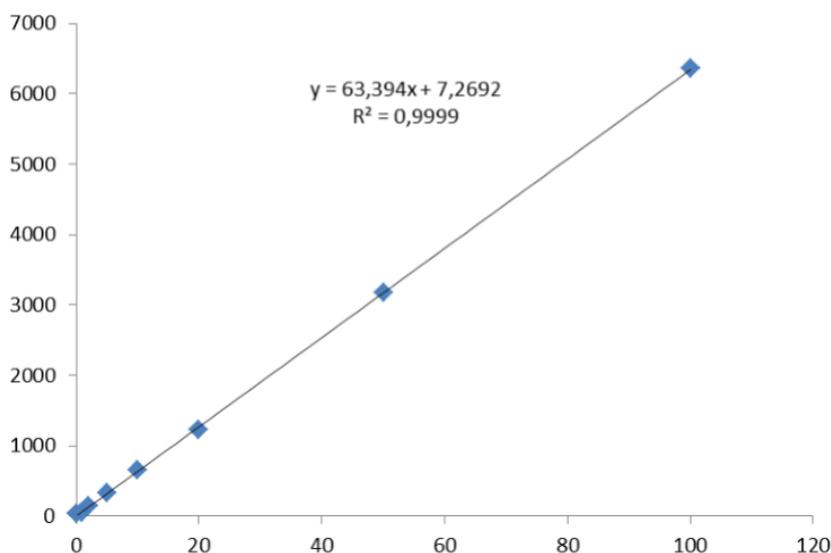


Рисунок – 10 Градуировочная зависимость определения серебра в плазме крови

Содержание серебра в молоке и плазме крови у опытных животных представлено в данных таблицы 28.

Таблица 28 – Содержание серебра в молоке и плазме крови

Описание	Дата, время исследования	Способ введения Аргумистина	Инвентарный номер	Содержание серебра, мкг/л
1	2	3	4	5
<i>Тип образца – молоко</i>				
До введения	27.11.14 09:00	-	9634	<1
6 часов после 1-го введения	27.11.14 15:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1
		интрацистернально	9340, 0598, 0602	<1
12 часов после 1-го введения	27.11.14 21:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1
		интрацистернально	9340, 0598, 0602	<1
24 часа после 1-го введения	28.11.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1
		интрацистернально	9340, 0598, 0602	<1
12 часов после 2-го введения	28.11.14 21:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1
		интрацистернально	9340, 0598, 0602	<1
24 часа после 2-го введения	29.11.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1
		интрацистернально	9340, 0598, 0602	<1
12 часов после 3-го введения	29.11.14 21:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1
		интрацистернально	9340, 0598, 0602	<1
48 часов после 3-го введения	01.12.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1
		интрацистернально	9340, 0598, 0602	<1
72 часов после 3-го введения	02.12.14 09:00	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<1
		интрацистернально	9340, 0598, 0602	<1
<i>Тип образца – плазма</i>				
До введения	27.11.14 09:00	-	9552	<5
6 часов после	27.11.14	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<5

1-го введения	15:00	интрацистернально	9340, 0598, 0602	<5
12 часов после	27.11.14	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<5
1-го введения	21:00	интрацистернально	9340, 0598, 0602	<5
24 часа после	28.11.14	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<5
1-го введения	09:00	интрацистернально	9340, 0598, 0602	<5
6 часов после	28.11.14	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<5
2-го введения	15:00	интрацистернально	9340, 0598, 0602	<5
12 часов после	28.11.14	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<5
2-го введения	21:00	интрацистернально	9340, 0598, 0602	<5
24 часа после	29.11.14	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<5
2-го введения	09:00	интрацистернально	9340, 0598, 0602	<5
12 часов после	29.11.14	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<5
3-го введения	21:00	интрацистернально	9340, 0598, 0602	<5
48 часов после	01.12.14	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<5
3-го введения	09:00	интрацистернально	9340, 0598, 0602	<5
72 часов после	02.12.14	внутриматочно	9552, 9634, 9554	<5
3-го введения	09:00	интрацистернально	9340, 0598, 0602	<5

Из таблицы 28 видно, что содержание серебра зависит от типа образца. По данным наших исследований, в молоке серебра содержалось менее 1 мкг/л, а в плазме крови соответственно менее 5 мкг/л.

### 2.5.3 Определение оптимальной терапевтической дозы препарата

#### Аргумистин®

Отработку оптимальной терапевтической дозы препарата «Аргумистин®» проводили при лечении острого и хронического эндометрита базе ФГБНУ ФАНЦА ПЗ «Комсомольское» на коровах черно-пестрой породы приобского типа с надоем 6,5-7,0 тыс. кг молока в год.

При отработке оптимальной терапевтической дозы для лечения острого послеродового эндометрита были созданы одна контрольная и 4 опытных группы. Животных контрольной группы (n=15), больных острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, лечили по принятой в хозяйстве схеме: «Эндометраг-Био» в дозе 100 мл внутриматочно трехкратно с интервалов в 48 часов. Животных опытных групп (n=60) с признаками острого послеродового гнойно-катарального эндометрита распределили по принципу аналогов, по 15 голов в каждой группе. «Аргумистин<sup>®</sup>» для лечения использовали в разных концентрациях и дозировках:

1 группа – «Аргумистин<sup>®</sup>» 0,005 %, 70 мл, внутриматочно, 3 раза, через 48 часов;

2 группа – «Аргумистин<sup>®</sup>» 0,005 %, 100мл, внутриматочно, 3 раза, через 48 часов;

3 группа – «Аргумистин<sup>®</sup>» 0,001 %, 70мл, внутриматочно, 3 раза, через 24 часа;

4 группа – «Аргумистин<sup>®</sup>» 0,001 %, 100мл, внутриматочно, 3 раза, через 24 часа.

Всем животным в опытных группах для усиления сокращения гладкой мускулатуры матки применяли Утеротон, 10 мл, внутримышечно, 3 раза, через 24 часа.

В ходе опыта учитывались следующие показатели: количество выздоровевших животных, продолжительность лечения, период от отёла до полноценной охоты и сервис-период. Результаты отработки оптимальной терапевтической дозы представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Эффективность Аргумистина® в зависимости от концентрации и дозы, n=15

Группы	Выздоровело, гол/%	Кратность введения, раз	Продолжительность лечения, сутки	Период от отёла до полноценной охоты	Сервис-период
1 опытная	15/100	3,32±0,13	9,14±0,21	28,54±2,24*	52,53±2,35*
2 опытная	15/100	2,73±0,19**	7,82±0,33*	32,53±2,51	50,55±2,69*
3 опытная	13/86,7	3,52±0,14	9,54±0,18	28,14±2,46*	51,73±2,81*
4 опытная	15/100	3,24±0,11	7,94±0,13*	29,62±2,18*	50,91±2,33*
Контрольная	13/86,7	3,42±0,11	9,52±0,31	33,64±3,32	56,54±4,45

Примечание: в опытных группах, в сравнении с контрольной – \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$

Из таблицы видно, что Аргумистин® в различных концентрациях, дозах введения и кратности применения при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите более эффективен, чем Эндометрамаг Био®. Аргумистин® в зависимости от концентрации и дозы способствует выздоровлению животных в 86,6 % – 100 % случаях, при продолжительности лечения от 7,8 до 9,5 дней и кратности применения не менее трёх раз в зависимости от тяжести течения заболевания. Лучшие терапевтические показатели наблюдали во второй опытной группе, где коровам применяли «Аргумистин®» в 0,005 % концентрации и дозе 100 мл. При этом продолжительность лечения составила 7,8±0,33 дня, период от отела до полноценной охоты – 32,5±2,51, а сервис-период – 50,5±2,6 дней, соответственно, что в среднем на 0,4-6,0 меньше, чем в других группах.

В ходе опыта наиболее оптимальной и эффективной оказалась схема с использованием «Аргумистина®» с концентрацией серебра 0,005 % в дозе 100 мл на одно внутриматочное введение при интервале введения 1 раз в 48 часов и кратности введения не менее трёх раз. В связи с этим лечебную эффективность препарата с препаратами-аналогами мы проводили, используя

данную концентрацию «Аргумистина<sup>®</sup>», дозировку, кратность введения и интервал.

## **2.6 Терапевтическая эффективность препарата Аргумистин<sup>®</sup> при эндометритах у коров**

После определения оптимальной терапевтической дозы нами была проведена сравнительная оценка терапевтической эффективности «Аргумистина<sup>®</sup>» с другими препаратами, которые используются в хозяйствах при лечении эндометритов. Научно-производственные испытания проводились в ФГУП ПЗ «Комсомольское» Павловского района Алтайского края на коровах черно-пестрой породы приобского типа с надоем 7,0-7,2 тыс. кг молока в год. При оценке терапевтической эффективности учитывали следующие показатели: сроки появления первой полноценной охоты после отела (индепенданс-период), сервис период, индекс осеменения, длительность лечения и процент выздоровевших животных.

### **2.6.1. Лечебная эффективность препарата при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите**

Терапевтическую эффективность «Аргумистина<sup>®</sup>» при лечении острого послеродового эндометрита изучали в сравнении с «Эндометрагом-Био», «Хинасепт-Гелем» и «Цефтонит». По методу аналогов были созданы четыре группы животных по 15 голов, больных острым послеродовым эндометритом. Разница в сроках отёла не превышала 1 месяц. Животные находились в одинаковых условиях кормления (по рационам хозяйства) и содержания. Диагностику острого послеродового гнойно-катарального эндометрита проводили согласно методическим указаниям по организации воспроизводства крупного рогатого скота (Медведев Г.Ф., Витебск, 2012). Следует отметить, что для усиления сократительной функции матки и удаления патологического экссудата из полости матки всем больным коровам, дополнительно вводили препарат «Утеротон» в дозе 10 мл, внутримышечно, в течение 3-5 дней. «Аргумистин<sup>®</sup>» применяли согласно

определенной нами оптимальной дозы и концентрации серебра (0,005 % раствор, 100 мл на одно внутриматочное введение при интервале введения 1 раз в 48 часов), а препараты сравнения (Эндометраг-Био, Хинасепт-Гель и Цефтонит) согласно инструкции для лечения острых послеродовых эндометритов у коров. Сравнительная оценка терапевтической эффективности испытуемых препаратов представлена в таблице 29. Анализ таблицы показал, что при использовании всех представленных препаратов терапевтический эффект составляет не менее 73,3 %, однако комплексная терапия острого эндометрита с «Аргумистином<sup>®</sup>» показала лучший результат. При этом продолжительность лечения в первой группе была на 1,7; 0,9 и 3,8 дней меньше, чем в других группах коров. Период от отела до первой полноценной охоты у коров первой группы в среднем на 1,6 дней меньше, чем в других группах. Сервис-период также достоверно меньше на 11,3 дня по сравнению с группами, где использовали остальные препараты.

Таблица 30 - Сравнительная оценка терапевтической эффективности разных препаратов

Показатель	Препараты			
	Аргумистин <sup>®</sup> 1 группа	Эндометраг- Био 2 группа	Хинасепт- Гель 3 группа	Цефтонит 4 группа
Количество животных, гол	15	15	15	15
Выздоровело животных, гол	15	13	12	11
Терапевтическая эффективность, %	100,0	86,6	80,0	73,3
Продолжительность лечения, дней	7,82±0,33	9,53±0,31*	8,71±0,18	11,64±0,34*
Индепенденс-период, дней	32,54±2,51	33,64±3,32	36,33±2,32*	32,33±3,01
Сервис-период, дней	50,55±2,69	56,53±4,45*	58,45±2,33*	70,54±4,42**
Стебельность от 1-го осеменения, %	58,4	49,8	42,6	51,2
Индекс осеменения	2,44±0,13	2,52±0,19	2,74±0,24	3,41±0,22*
Хронический эндометрит, %	0	13,4	20,0	26,7

Примечание: \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$

Однако во всех группах индекс осеменения был достаточно высокий и составил от 2,4 до 3,4.

Во всех группах достаточно высокие показатели получены по количеству стельных животных от 1-го осеменения, при этом в группе, где животным трижды вводили внутриматочно по 100 мл 0,005 % Аргумистина<sup>®</sup>, стельность составила 58,4 %, что на 8,6 %, 15,8 % и 7,2 % выше чем после применения Эндометромаг-Био<sup>®</sup>, «Хинасепт-Гель и Цефтонита, соответственно. Возникновение хронического эндометрита во 2-4 группах обнаружено в 13,4 %, 20,0 % и 26,7 % случаях.

### **2.6.2 Лечебная эффективность препарата при хроническом эндометрите**

Известно, что острое воспаление оболочек матки гнойно-катарального характера, при некорректном лечении или его отсутствии, переходит в хроническое. Хроническим катарально-гнойным эндометритом называют длительно протекающее воспаление слизистой оболочки матки, сопровождающееся выделением слизисто-гнойного экссудата.

Терапевтическая эффективность лечения хронического катарально-гнойного эндометрита Аргумистином<sup>®</sup> была изучена в сравнении с Эндометрамагом-Био<sup>®</sup> и Метрикуром на трех группах больных коров, сформированных по методу аналогов (n=10), с признаками хронического эндометрита. Следует отметить, что для открытия шейки матки на первый и второй день лечения всем больным коровам вводили препарат «Синестрол 2 %» в дозе 2 мл, внутримышечно. Аргумистин<sup>®</sup> применяли в концентрации серебра 0,005 % и в дозе 100 мл на одно внутриматочное введение при интервале введения 1 раз в 24 часа, а препараты сравнения – Эндометромаг-Био и Метрикур, согласно инструкции для лечения хронических эндометритов у коров (табл. 31).

Таблица 31 – Сравнительная оценка терапевтической эффективности препаратов

Показатели	Аргумистин <sup>®</sup>	Эндометрамаг Био <sup>®</sup>	Метрикур
Количество животных, гол	10	10	10
Продолжительность лечения, дней	7,32±0,22	9,64±0,21**	7,61±0,13
Выздоровело животных, гол	9	7	8
Терапевтическая эффективность, %	90,0	70,0	80,0
Индепенденс-период, дней	38,82±2,49	65,32±3,62**	48,31±2,71*
Сервис-период, дней	64,82±3,33	99,43±3,66**	88,11±2,36**
Стебельность от 1-го осеменения, %	57,1	36,2	44,8
Индекс осеменения	2,21±0,36	2,92±0,73**	2,53±0,54*

Примечание: \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$

Из таблицы видно, что после проведённого лечения в течение 7,3-9,6 дней во всех трех группах остались больные животные. Остаточные гнойные выделения наблюдались у одной коровы из первой группе, у двоих из третьей, у троих из второй. Индепенденс-период в группе коров, которых лечили Аргумистином<sup>®</sup> составил в среднем 38,8 дней, что на 26,5 ( $p < 0,01$ ) и 9,5 дней меньше, чем при терапии гнойного-катарального хронического эндометрита «Эндометрамагом-Био» и «Метрикуром», соответственно. Сервис-период в первой группе также был достоверно меньше на 34,6 и 23,3 дня по сравнению с первой и второй группами и составил 64,8 дней ( $p < 0,05$ ). Стебельность от 1-го осеменения при использовании «Аргумистина<sup>®</sup>» составила 57,1 %, что в 1,3-1,6 раза больше, чем при лечении хронического эндометрита Эндометрамагом-Био<sup>®</sup> и Метрикуром. Индекс осеменения во всех группах коров был достаточно высоким - от 2,2 до 2,9. Наибольший

процент выздоровления (90,0 %) отмечался в группе, где лечение проводили Аргумистином<sup>®</sup>, что на 10,0 % и 20,0 % больше, чем при лечении сравниваемыми препаратами.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что новый препарат Аргумистин<sup>®</sup> имеет достаточно высокую терапевтическую эффективность в сравнении с аналогичными препаратами и его можно рекомендовать применять при лечении эндометритов у коров. Важным является и то, что использование Аргумистина<sup>®</sup> не влечет за собой периода ожидания, так как после внутриматочного введения препарата мясную и молочную продукцию животноводства можно использовать в пищевых целях без ограничений.

Таким образом, терапевтическая эффективность препарата Аргумистин<sup>®</sup> при послеродовом и хроническом гнойно-катаральном эндометрите составляет 95 %, при продолжительности лечения в среднем 7,3 дня.

### **2.7 Влияние терапии эндометритов препаратом Аргумистин<sup>®</sup> на гематологические и биохимические показатели крови больных коров**

Морфо-биохимический состав крови имеет важное диагностическое и прогностическое значение при заболеваниях воспалительного характера. Динамика изменений морфо-биохимического состава крови достоверно отражает состояние здоровья организма животных. Клетки и белки крови участвуют во многих физиологических процессах и являются маркерами происходящих в организме животного патологических изменений и их нормализации. Поэтому нами была поставлена задача изучить изменения морфологических и биохимических показателей крови у коров больных острым и хроническим эндометритом до и после комплексной терапии с Аргумистином<sup>®</sup>, в сравнении с Эндометрамагом-Био<sup>®</sup>, Хинасепт-Гель, Метрикуром, Цефтонитом и Метрикуром.

### **2.7.1 Влияние Аргумистина<sup>®</sup> на гематологические и биохимические показатели крови, коров больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом**

Результаты исследований морфологии крови у коров до и после лечения острого послеродового эндометрита изучаемыми препаратами представлены в таблице 32.

Анализ таблицы показал, что комплексная терапия сравниваемых препаратов сопровождалась незначительными изменениями таких показателей, как эритроциты, гемоглобин и лейкоциты в начале и в конце лечения во всех группах. Следует отметить, что у всех животных они находились в пределах физиологической нормы. Так, в группе, где коров лечили Аргумистином<sup>®</sup> количество эритроцитов увеличилось на 8,5 % с  $5,4$  до  $5,9 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин достоверно снизился на 12,9 г/л, а количество лейкоцитов уменьшилось на  $0,6 \times 10^9$  и составило по окончании лечения  $6,51 \pm 0,21 \times 10^9/л$  ( $p < 0,05$ ).

Во второй группе, где животных лечили Эндометрамагом-Био<sup>®</sup>, в конце опыта на 6,3 % достоверно увеличился гемоглобин. При терапии Хинасепт-Гель и Цефтонитом разница в изменениях морфологических показателей крови недостоверна. Изучение лейкоцитарной формулы показало, что количество эозинофилов в первой группе увеличилось к окончанию опыта на 13,4 %, выйдя за границы нормы, во второй группе понизилось в 2,3 раза, в третьей незначительно повысилось на 7,8 % в пределы нормы, а в четвертой группе также произошло незначительное их увеличение в 1,1 раза. Содержание палочкоядерных нейтрофилов превышало верхнюю границу нормы в 2,26; 3,04; 2,44 и 2,12 раза во всех группах, соответственно, затем после лечения увеличилось на 30,5 % в первой; на 51,4 % во второй ( $p < 0,05$ ); в третьей уменьшилось на 19,7 %; в четвертой группе увеличилось на 26,4 %. Количество сегментоядерных нейтрофилов

Таблица 32 – Гематологические показатели коров больных острым гнойно-катаральным эндометритом

Показатель	Аргумистин®		Эндометраг-Био®		Хинасепт-Гель		Цефтонит	
	начало	окончание	начало	окончание	начало	окончание	начало	окончание
Эритроциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,42±0,12	5,93±0,13*	5,51±0,33	5,32±0,27	5,62±0,33	5,91±0,46*	5,51±0,51	5,73±0,21
Гемоглобин, г/л	130,41±1,33	117,55±0,42*	126,93±3,42	119,41±3,12*	134,42±6,44	127,64±6,52*	125,63±4,55	130,61±3,78
Лейкоциты, 10 <sup>12</sup> /л	7,12±1,42	6,51±0,21*	9,11±0,52	7,54±0,82**	7,08±1,24	7,62±0,91*	8,53±0,27	7,45±0,47*
Лейкоцитарная формула, %								
Эозинофилы	8,61±2,24	9,74±2,42*	6,72±2,36	2,95±1,44**	6,42±3,55	6,91±1,67*	7,45±2,02	8,33±1,78*
Нейтрофилы палочкоядерные	11,32±3,72	14,73±2,36**	8,15±3,22	18,61±2,52**	15,25±0,83	12,24±3,74**	10,62±2,58	14,47±2,77**
Нейтрофилы сегментоядерные	21,94±3,06	19,73±2,73*	27,15±2,12	19,51±4,66**	26,47±3,17	25,72±1,82	24,64±3,12	22,62±3,12
Лимфоциты	57,96±3,11	55,53±2,92	57,61±3,63	58,17±3,37	51,14±6,91	54,63±5,23*	56,82±4,55	54,04±3,67
Моноциты	0,42±0,27	0,45±0,24*	0,54±0,36	1,03±0,42**	0,64±0,44	0,81±0,33**	0,62±0,47	0,72±0,12*
Расчетные показатели								
Индекс Бредекка	5,12±0,29	3,77±0,43**	7,11±0,42	3,13±0,54**	3,36±0,55	4,46±0,74**	5,34±0,33	3,75±0,54**
ИСНЛ	0,57±0,11	0,62±0,09*	0,94±0,09	0,65±0,09**	0,81±0,21	0,69±0,17*	0,62±0,31	0,69±0,18*

Примечание: \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$  по сравнению с началом опыта

понижилось на 4,1; 7,6; 0,7; 8,1% в опытной и контрольных группах, соответственно. Уровень во всех группах лимфоцитов изменялся в пределах нормы.

Анализ расчетных показателей, выявил, что в группе, где применяли Аргумистин<sup>®</sup>, при снижении ИБ на 26,5%, произошло повышение ИСНЛ на 8,2 %. После лечения препаратом Эндометромаг-Био<sup>®</sup>, ИБ снизился в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), ИСНЛ в 1,5 раза. В группе, где коров лечили препаратом «Хинасепт-Гель», отмечалось увеличение ИБ на 33,0 % и уменьшение ИСНЛ на 14,8%. Применение Цефтонита снизило ИБ на 29,8 % и увеличило ИСНЛ на 11,3 %. В результате в четырех группах уровень неспецифической резистентности оказался ниже нормы в 2–2,8 раза.

Исходя из важности значения белков сыворотки крови в обмене веществ, до и после терапии Аргумистином<sup>®</sup> послеродового эндометрита у коров в сравнении с препаратами с «Эндометромагом-Био», «Хинасепт-Гелем», «Хинасепт-Гелем» и «Цефтонитом» (табл. 33).

Установлено, что терапия острого эндометрита различными препаратами незначительно повлияла на содержание общего белка; однако четко прослеживалась тенденция к его уменьшению к окончанию опыта. Так, при лечении «Аргумистином<sup>®</sup>» общий белок снизился на 4,8 %, при использовании «Эндометромага-Био» на 6,1 %, «Хинасепт-Геля» и «Цефтонита» на 3,8 %. Альбумины сыворотки крови по окончании опыта также имели тенденцию к незначительному снижению на 1,2, 4,1 и 5,7 %, в первой, второй и четвертой группах, в то время как в третьей – на 24,1 % ( $p \leq 0,05$ ). Процентное соотношение  $\alpha$ -глобулинов в сыворотке крови у больных коров до и после терапии первой, второй и четвертой группах изменялось незначительно (10,2-12,8 %) и находилось в пределах физиологической нормы.

Таблица 33 – Белковый состав крови коров больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом

Показатель	Аргумистин®		Эндометрома г-Био		Хинасепт-Гель		Цефтонит	
	начало	окончание	начало	окончание	начало	окончание	начало	окончание
Общий белок, г/л	77,82± 2,85	74,15±1 ,94	79,38± 2,90	74,52±2 ,15*	78,93± 2,62	75,91±2, 17	75,66± 1,81	72,72±1 ,32
Альбумины, %	51,91± 3,02	50,53±2 ,04	46,25± 1,52	45,71±3 ,05	52,26± 2,72	39,62±2, 32**	50,61± 1,98	47,75±2 ,64*
Глобулины, %	48,14± 1,76	49,51±1 ,35	53,84± 0,78	54,32±1 ,93	47,85± 1,46	60,47±1, 89**	49,42± 1,38	52,31±3 ,33*
α-глобулины, %	11,83± 1,32	12,75±1 ,53*	11,41± 0,84	12,85±1 ,82*	7,63±0 ,94	11,62±1, 51**	10,24± 1,27	12,43±1 ,12*
β-глобулины, %	6,72±1 ,04	6,11±0, 62*	8,55±1 ,36	7,42±2, 33*	6,91±0 ,91	6,52±1,6 2*	7,87±0 ,44	7,33±0, 56*
γ-глобулины, %	29,64± 2,92	30,73±1 ,91	33,93± 0,14	34,12±1 ,63	33,34± 2,52	42,34±2, 54**	31,41± 2,42	32,64±1 ,98
Альбумины/гл обулины	1,13±0 ,13	1,02±0, 11*	0,91±0 ,11	0,83±0, 12*	1,14±0 ,55	0,71±0,2 2**	1,05±0 ,13	0,91±0, 27*

Примечание: \* $p \leq 0,05$ , \*\*\*  $p \leq 0,01$  по сравнению с началом опыта

В третьей опытной группе количество  $\alpha$ -глобулинов достоверно увеличилось в 1,52 раза.  $\beta$ -глобулины во всех группах находились ниже границы нормы и незначительно снижались к концу опыта. Содержание  $\gamma$ -глобулинов достоверно увеличилось в третьей группе на 26,9 %, при этом в других группах изменялось незначительно. Таким образом, отмечалась стабильность соотношения альбумины/глобулины в первой, второй и четвертой группе по сравнению с третьей группой, где оно снизилось в 1,57 раза за счёт резкого уменьшения уровня альбуминов и повышения количества  $\gamma$ -глобулинов.

После применения препарата «Хинасепт-Гель» было выявлено снижение соотношения альбумины/глобулины, вероятно, из-за дисбаланса гуморальных факторов.

### **2.7.2 Влияние Аргумистина<sup>®</sup> на гематологические и биохимические показатели крови, коров больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом**

Результаты исследования морфологических показателей крови у коров больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом до и после терапии Аргумистином<sup>®</sup>, Эндометрамагом-Био<sup>®</sup> и Метрикуром представлены в таблице 32. Анализ таблицы 32 показал, что терапия хронического эндометрита всеми сравниваемыми препаратами не оказала существенного влияния на количественные изменения лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Данные показатели до и после лечения находились в пределах физиологической нормы  $5,0-5,4 \times 10^9$ /л. При изучении лейкоцитарной формулы после лечения препаратом «Аргумистин<sup>®</sup>» можно отметить уменьшение количества эозинофилов до нормы с 10,6 до 5,8 %, то есть на 45,3 %. В группе, где применяли «Эндометрамаг-Био», выявили их повышение с 6,6 до 10,8 %, что выше верхней границы нормы на 2,8 %. Количество эозинофилов в группе, где коров лечили «Метрикуром» увеличилось незначительно, на 1,5 % с 7,4 до 8,9 %. Содержание

палочкоядерных нейтрофилов достоверно повышалось в первой, второй и третьей группах на 87,3; 81,4 и 40,8 %, соответственно, превысив верхнюю границу нормы в 4,16; 4,68; 3,52 раза. При этом происходило снижение содержания сегментоядерных нейтрофилов на 22,1; 28,2 и 23,0 %, соответственно, то есть отмечался регенеративный ядерный сдвиг нейтрофилов, связанный с подавлением воспалительных процессов в организме. Процентное количество лимфоцитов в первой и третьей группах менялось незначительно на 0,89 и 3,7 %, однако, достоверно уменьшилось на 15,0 % во второй опытной группе ( $p < 0,05$ ). Индекс Бредекка в первой группе уменьшился в 1,89 ( $p \leq 0,05$ ); в второй – в 2,14 ( $p \leq 0,05$ ), в третьей – 1,46 раза, при повышении ИСНЛ на 15,5; 33,3 и 5,45 % соответственно.

Таким образом, после лечения хронического эндометрита препаратом Аргумистин® было выявлено наименьшее снижение индекса Бредекка и повышение ИСНЛ, что оказало более положительное действие на неспецифическую резистентность, в сравнении с «Эндометрагом-Био» и «Метрикуром».

Результаты исследования белкового состава крови у коров до и после лечения хронического гнойно-катарального эндометрита препаратами Аргумистин®, Эндометраг-Био® и Метрикур представлены в таблице 32.

Из таблицы 32 видно, что общий белок крови до и после лечения хронического гнойно-катарального эндометрита сравниваемыми препаратами находился в пределах физиологической нормы от  $71,5 \pm 2,32$  до  $76,9 \pm 1,98$  г/л. Содержание альбуминов и  $\alpha$ -глобулинов по окончании опыта снизилось в первой группе на 10,5 и 13,9 %, в во второй – на 6,3 и 27,7 %, в третьей – на 3,2 и 14,3 % соответственно;  $\beta$ -глобулины – понизились на 1,6 % в первой и повысились во второй на 22,1 % и на 15,4 % в третьей группах; уровень  $\gamma$ -глобулинов возрос на 22,2; 10,3 и 7,8 % соответственно.

Таблица 34 - Гематологические показатели коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом

Показатель	Аргумистин <sup>®</sup>		Эндометраг-Био		Метрикур	
	начало	окончание	начало	окончание	начало	окончание
Эритроциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,21±0,14	5,14±0,17	5,46±0,27	5,04±0,33*	5,35±0,26	5,24±0,19
Гемоглобин, г/л	117,12±3,42	120,44±2,52	122,92±4,12	125,55±3,81	121,62±3,56	124,82±5,24
Лейкоциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,92±0,25	5,23±0,23**	7,75±0,62*	6,93±0,78*	6,72±0,84	7,13±0,97*
Лейкоцитарная формула, %						
Эозинофилы	10,61±1,24	5,84±1,51**	10,82±1,64	6,64±1,45**	8,94±1,12	7,42±1,55*
Нейтрофилы палочкоядерные	11,13±1,24	20,82±1,44**	12,92±1,32	23,44±2,12*	12,53±0,78	17,64±1,26**
Нейтрофилы сегментоядерные	21,72±2,13	16,94±1,25**	20,93±2,42	15,08±2,14*	20,42±2,13	15,74±1,26**
Лимфоциты	56,44±3,62	55,92±3,69	59,32±3,72	50,44±2,64*	59,53±4,22	57,35±3,25
Моноциты	0,23±0,07	0,64±0,02**	0,35±0,04	0,44±0,04**	0,25±0,03	0,51±0,04**
Расчетные показатели						
Индекс Бредекка	5,08±0,112	2,69±0,214**	4,60±0,226	2,15±0,153*	4,76±0,155	3,26±0,074**
ИСНЛ	0,58±0,045	0,67±0,018*	0,57±0,136	0,76±0,119*	0,55±0,112	0,58±0,083

Примечание: \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$  по сравнению с началом опыта

Соотношение альбумины/глобулины после лечения препаратами Аргумистин<sup>®</sup> и Эндометраг-Био<sup>®</sup> уменьшилось на 11,1 %, ниже нижней границы нормы, в группе, где применяли Метрикур, этот показатель также уменьшился на 10,0 %, но остался на нижнем пределе нормы (таб. 35).

Таблица 35 - Белковый состав крови коров больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом

Показатель	Аргумистин <sup>®</sup>		Эндометраг-Био		Метрикур	
	начало	окончание	начало	окончание	начало	окончание
Общий белок, г/л	74,82±2,36	72,11±1,87	73,33±2,66	71,51±2,32	76,94±1,98	72,92±2,06
Альбумины, %	48,63±2,14	43,61±2,84	46,14±2,25	45,82±1,68	50,14±3,17	48,52±2,45
Глобулины, %	51,44±2,17	56,43±2,66*	53,92±1,98	54,24±2,08	49,91±2,46	51,53±3,08
α-глобулины, %	13,73±1,27	11,82±1,33	15,93±1,14	11,54±1,12	12,61±1,02	10,83±1,15
β-глобулины, %	6,11±0,98	6,05±0,74	6,82±0,64	8,33±0,44	6,52±0,45	7,51±0,26
γ-глобулины, %	31,64±1,25	38,62±2,45*	31,22±2,14	34,41±2,36	30,83±2,33	33,24±3,03
Альбумины/ глобулины	0,92±0,09	0,81±0,15	0,93±0,19	0,82±0,12	1,04±0,08	0,93±0,16

Примечание: \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$  по сравнению с началом опыта

## 2.8 Профилактическая эффективность препарата Аргумистин<sup>®</sup> при эндометритах у коров

Профилактическую эффективность Аргумистин<sup>®</sup> изучали в сравнении с препаратами Эндометраг-Био<sup>®</sup> и Хеносепт-Гель на 80 животных, разделенных на 4 группы по 20 голов в каждой, где 1, 2, 3 – опытные, 4 – отрицательный контроль. В опытных группах животных препараты вводили через 6-8 часов после самопроизвольного отделения последа или сразу после оперативного его отделения, однократно, внутриматочно, в дозе согласно инструкции. Коровам четвертой группы никакие препараты не применяли. При изучении профилактической эффективности препарата «Аргумистин<sup>®</sup>» оценивали сервис-период, стельность от 1-го осеменения, индекс осеменения, количество животных, заболевших эндометритом.

Результаты профилактической эффективности возможных послеродовых осложнений сравниваемых препаратов представлены в таблице 36.

Из 36 таблицы видно, что в группе коров, которым с целью профилактики внутриматочно вводили «Аргумистин®», послеродовые осложнения возникли у 2 голов, что на 1 и 3 головы меньше, чем в группах, где использовали «Эндометраг-Био» и «Хинасепт-Гель», соответственно. Продолжительность сервис-периода в первой опытной группе составила  $42,5 \pm 4,22$  дня, что на соответственно 7,1; 18,9 ( $p < 0,05$ ) и 35,9 ( $p < 0,05$ ) дней меньше, чем в других группах. При этом стельность от 1-го осеменения в группе, где применяли «Аргумистин®» была на 3,8 и 20,6 % выше, чем в группах, где профилактическую обработку проводили препаратами «Эндометрагом-Био», «Хинасепт-Гелем», а также на 38,9 % больше в сравнении с отрицательным контролем. Индекс осеменения у коров первой группы соответствовал  $1,6 \pm 0,24$ , что в 1,12; 1,31 и 1,75 раза меньше, чем в других опытных группах и отрицательном контроле, соответственно.

Таблица 36 - Профилактическая эффективность послеродовых осложнений различными препаратами

Показатели	Препараты			
	Аргумистин®, 0,005 % 100 мл	Эндометраг- Био, 100 мл	Хинасепт- Гель, 50 мл	Отрицательный контроль
Количество животных, гол	20	20	20	20
Послеродовые осложнения, гол	2	3	4	12
Профилактическая эффективность, %	90,0	85,0	80,0	40,0
Сервис-период, дней	$42,52 \pm 4,22$	$49,64 \pm 3,54$	$61,41 \pm 3,46^*$	$78,43 \pm 2,68^{**}$
Степеньность от 1-го осеменения, %	53,0	51,0	42,1	32,4
Индекс осеменения	$1,63 \pm 0,24$	$1,81 \pm 0,18$	$2,13 \pm 0,42$	$2,82 \pm 0,35^{**}$
Эндометрит, %	10,0	15,0	20,0	60,0

Примечание: \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$  по сравнению с первой опытной группой

Диагностическое ректальное исследование животных после применения сравниваемых препаратов с профилактической целью выявило коров больных эндометритом при использовании: Аргумистина<sup>®</sup> в 10 %; Эндометрамага-Био<sup>®</sup> в 15,0 %; Хиносепт-Гель в 20 % случаев.

Из вышеизложенного следует, что профилактическая эффективность препарата Аргумистина<sup>®</sup> превышает эффективность препаратов Эндометрамаг-Био<sup>®</sup> и Хиносепт-Гель на 5,6 % и 11,1 %, соответственно.

Таким образом, исследования показали, что наибольшей профилактической эффективностью обладает препарат «Аргумистин<sup>®</sup>» 0,005 %, в дозе 100 мл, вводимый внутриматочно, однократно, после физиологически обусловленного самопроизвольного или оперативного отделения последа.

## **2.9 Экономическая эффективность применения препарата Аргумистин<sup>®</sup> при эндометритах у коров**

Экономическую эффективность применения Аргумистина<sup>®</sup> определяли на основании методических рекомендаций «Определение экономической эффективности использования в ветеринарии результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, новой техники, изобретений и рационализаторских предложений» (1987).

Оценку экономической эффективности осуществляли путем сравнения основных технико-экономических показателей, полученных при применении Аргумистина<sup>®</sup>, Эндометрамага-Био<sup>®</sup>, Хиносепт-Гель и Цефтонита для лечения острого послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров. Сравнительная оценка терапевтической эффективности испытуемых препаратов осуществлялась на коровах, больных острым послеродовым эндометритом. Животные были разделены на четыре группы по 15 голов в

каждой. Следует отметить, что терапевтическую эффективность препаратов мы изучали и оценивали по схемам лечения:

1 группа – «Аргумистин<sup>®</sup>» 0,005 % раствор, 100 мл, внутриматочно, интервал между введениями 48 часов, кратность введения – 2,7 раз, продолжительность лечения – 7,8 дней;

2 группа – «Эндометрамаг-Био<sup>®</sup>», 100 мл, внутриматочно, интервал между введениями 48 часов, кратность введения – 3,4 раза, продолжительность лечения – 9,5 дней;

3 группа – «Хинасепт-Гель», 100 мл, внутриматочно, интервал между введениями 24 часа, кратность введения – 6,2 раза, продолжительность лечения 8,7 дней;

4 группа – «Цефтонит», 10 мл, внутримышечно, интервал между введениями 24 часа, кратность введения – 4,9 раза, продолжительность лечения 11,6 дней.

Для усиления сократительной функции матки и удаления патологического экссудата из полости матки больным коровам 1, 3 и 4 групп, дополнительно вводили препарат «Утеротон» в дозе 10 мл, внутримышечно, 1 раз в день в течение трех дней.

Согласно прейскуранту на ветеринарные препараты в ООО «Сибagro Трейд Алтай», где приобретались ветеринарные препараты, на момент исследования были следующие цены:

1. «Аргумистин<sup>®</sup>» 0,005 % раствор, флакон 1 л – 770 руб.
2. «Эндометрамаг-Био<sup>®</sup>», флакон 1 л – 750 руб.
3. «Хеносепт-Гель», флакон 400 мл – 80 руб.
4. «Цефтонит», флакон 100 мл – 650 руб.
5. «Утеротон», флакон 100 мл – 100 руб.

В результате проведенных исследований было установлено, что в первой опытной группе, выздоровело 15 голов, во второй – 13, в третьей – 12,

в четвертой – 11 коров. У остальных животных острый гнойно-катаральный эндометрит развился в хронический.

1. Определение трудовых и материальных на ветеринарные мероприятия (на 1 голову) рассчитывают по формуле:

$$Зв = Зп + Мз, \text{ где}$$

Зп – затраты на оплату труда, руб.

Мз – затраты на ветеринарные препараты, руб.

Расчет затрат на оплату труда по группам животных:

Затраты на оплату одного часа труда ветеринарного специалиста, осуществляли путем деления должностного оклада (20000 руб.) на количество рабочих дней в месяце (25,6 дней) и на продолжительность рабочего дня (7 часов):  $2000 \div 25,6 \div 7 = 111,6$  руб/час.

Оплата труда ветеринарного врача за 1 минуту определяем делением часовой оплаты труда на 60 минут:  $111,6 \div 60 = 1,9$  руб/мин.

На лечение одной коровы затрачивали от 15 до 30 минут (в среднем 22,5 минуты) в день.

Таким образом, затраты на оплату труда ветеринарного врача при лечении 1 головы в день составляет  $1,9 \times 22,5 = 42,8$  руб/ 1 гол

Теперь, зная кратность ветеринарных обработок 1 головы, рассчитаем затраты на оплату труда ветеринарного работника за курс лечения по группам животных:

$$З_{п1} = 42,8 \times 2,7 = 115,56 \text{ руб («Аргумистин®»)}$$

$$З_{п2} = 42,8 \times 3,4 = 145,52 \text{ руб («Эндометраг-Био»)}$$

$$З_{п3} = 42,8 \times 6,2 = 265,36 \text{ руб («Хеносепт-Гель»)}$$

$$З_{п4} = 42,8 \times 4,9 = 209,72 \text{ руб («Цефтонит»)}$$

Расчет материальных затрат на ветеринарные препараты по группам,  
используя формулу:

$$Мз = Д \times К \times Цв, \text{ где}$$

Д – количество препарата;

К — кратность обработки;

Ц — цена 1 мл препарата, руб.

$$M_{з1} = (100 \times 2,7 \times 0,77) + (10 \times 3 \times 0,6) = 207,90 + 30,60 = 238,50 \text{ руб}$$

$$M_{з2} = (100 \times 3,4 \times 0,75) = 255,00 \text{ руб}$$

$$M_{з3} = (100 \times 6,2 \times 0,2) + (10 \times 3 \times 0,6) = 124,00 + 30,60 = 154,60 \text{ руб}$$

$$M_{з4} = (10 \times 4,9 \times 6,5) + (10 \times 3 \times 0,6) = 318,50 + 30,60 = 349,10 \text{ руб}$$

Расчет общих затрат на ветеринарные мероприятия по группам:

$$З_{в1} = 115,56 + 238,50 = 354,06 \text{ руб («Аргумистин®»)$$

$$З_{в2} = 145,52 + 255,00 = 400,52 \text{ руб («Эндометрамаг-Био»)$$

$$З_{в3} = 265,36 + 154,60 = 419,96 \text{ руб («Хеносепт-Гель»)$$

$$З_{в4} = 209,72 + 349,10 = 558,82 \text{ руб («Цефтонит»)$$

2. Расчет экономической эффективности ветеринарных мероприятий рассчитываем по формуле:

$$Эв = (Зб - Зн) \times An, \text{ где}$$

Зб — затраты на проведение ветеринарных мероприятий по базовым методам с использованием «Эндометрамага-Био», «Хеносепт-Геля», «Цефтонита», руб/гол.

Зн — затраты на проведение ветеринарных мероприятий по новому методу с использованием «Аргумистина®», руб/гол.

An — количество обработанных животных, гол.

Расчет экономической эффективности ветеринарных мероприятий по группам:

$$Эв_{1,2} = (400,52 - 354,06) \times 15 = 696,90 \text{ (Эндометрамаг - Аргумистин®)}$$

$$Эв_{1,3} = (419,96 - 354,06) \times 15 = 988,50 \text{ руб (Хеносепт-Гель- Аргумистин®)}$$

$$Эв_{1,4} = (558,82 - 354,06) \times 15 = 3071,40 \text{ (Цефтонит - Аргумистин®)}$$

3. Расчет экономического эффекта на 1 рубль затрат рассчитываем по формуле:

$$Эр = Эв \div Зв, \text{ где}$$

Эв — экономическая эффективность ветеринарных мероприятий, руб

Зв – затраты на ветеринарные мероприятия, руб/гол

Расчет экономического эффекта на 1 рубль затрат при применении Аргумистина<sup>®</sup> в сравнении с Эндометрагом-Био, Хеносепт-Гелем и Цефтонитом:

*а) Аргумистина<sup>®</sup> с Эндометрагом-Био*

$$\text{Эр}_1 = 696,90 \div 354,06 = 1,97 \text{ руб}$$

$$\text{Эр}_2 = 696,90 \div 400,52 = 1,73 \text{ руб}$$

Экономический эффект на рубль затрат при использовании Аргумистина<sup>®</sup> составляет 1,97 руб, что в 1,14 раз больше, чем при использовании Эндометрага-Био.

*б) Аргумистина<sup>®</sup> с Хеносепт-Гелем*

$$\text{Эр}_1 = 988,50 \div 354,06 = 2,79 \text{ руб}$$

$$\text{Эр}_3 = 988,50 \div 419,96 = 2,35 \text{ руб}$$

Экономический эффект на рубль затрат при использовании Аргумистина<sup>®</sup> составляет 2,79 руб, что в 1,19 раз больше, чем при использовании Хеносепт-Геля.

*в) Аргумистина<sup>®</sup> с Цефтонитом*

$$\text{Эр}_1 = 3071,40 \div 354,06 = 8,67 \text{ руб}$$

$$\text{Эр}_4 = 3071,40 \div 558,82 = 5,50 \text{ руб}$$

Экономический эффект на рубль затрат при использовании Аргумистина<sup>®</sup> составляет 8,67 руб, что в 1,58 раз больше, чем при использовании Цефтонита (таблица 37).

Таким образом, применение серебросодержащего препарата Аргумистина<sup>®</sup> при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита является экономически выгодным, так как экономический эффект на рубль затрат в 1,14, 1,19, 1,58 раз больше, чем при использовании «Эндометрага-Био», «Хеносепт-Геля» и «Цефтонита», соответственно.

Таблица 37 - Экономическая эффективность применения при послеродовых осложнениях различными препаратами

№	Наименование показателей	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
		Аргумистин®	Эндометраг Био	Хеносепт-Гель	Цефтонит
1.	Количество животных в группе, гол.	15	15	15	15
2.	Выздоровело коров, гол.	15	13	12	11
3.	Курс лечения, дни	7,8	9,5	8,7	11,6
4.	Затраты труда вет. врача, руб.	115,56	142,52	265,36	209,72
5.	Затраты на лечение, руб. - в т. ч. на 1 голову, руб.	354,06	400,52	419,96	558,82
		23,60	26,70	27,99	37,25
6.	Разница в затратах относительно 1-ой группы, руб. всего  на голову, руб.	-	+696,90	+988,50	+3071,40
		-	+1,97	+2,79	+2,35

### 3. Обсуждение полученных результатов

При обработке данных, представленных из всех районов Алтайского края за последние пять лет по результатам акушерско-гинекологической диспансеризации коров нами были выявлены районы, где заболевания репродуктивных органов у животных достигали более 50 %. Например, в Шелаболихинском районе количество животных с заболеваниями репродуктивных органов увеличилось с 45,0 % до 48,3 %, в Славгородском районе с 48,9 % до 95,1 %, в Поспелихинском районе с 29,4 % до 60,3 %, в Павловском с 30,9 % до 41,3 %.

Подобную динамику распространения патологии репродуктивных органов у коров наблюдали Лободин К.А. (2011) на территории Воронежской области; и в Авдеенко В. С. (2015) в условиях Саратовской области.

Необходимо отметить, что болезни репродуктивных органов влияют на такой физиологический показатель, как сервис-период. Сервис-период в хозяйствах края по годам распределен неравномерно и составляет 121-146 дней, по сравнению с физиологической нормой (45-95 дней). Причем прослеживается тенденция к его увеличению в среднем за четыре года на 25 дней, что составляет 2,5-20,7% к 2011 году.

По данным Баймишева М. Х. (2018); Семиволос (2012) сервис-период у коров и телок в животноводческих хозяйствах напрямую зависит от функционального состояния репродуктивной системы. Полученные нами данные по районам Алтайского края о продолжительности сервис-периода у коров свидетельствует о необходимости его сокращения путем лечения и профилактики послеродовых осложнений.

В результате микробиологических исследований установлено, что при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите микрофлора представлена преимущественно следующими культурами: *Klebsiella* (20,37%) в 11 пробах, в том числе *Klebsiella ozaenae* (11,11 %) в 6 ассоциативных пробах, *Klebsiella*

*pneumoniae* (9,26 %) в 5 пробах, *E. coli* (18,52 %) в 10 пробах, *Proteus* (14,81 %) в 8 пробах, в том числе *Proteus vulgaris* (9,26 %) в 5 пробах и *Proteus mirabilis* (5,56 %) в 3 пробах, *Citrobacter* (12,96 %) в 7 пробах. Также из проб содержимого матки были выделены грибы рода *Mucor* (3,70 %) в 2 пробах и грамположительные кокки – *Staphylococcus* (18,52 %) в 10 пробах, в том числе *S. aureus* (9,26 %) в 5 ассоциативных пробах, *S. epidermidis* (9,26 %) в 5 пробах и *Streptococcus* (11,11 %) в 6 пробах. Микроорганизмы в монокультуре изолировали в 24,07 % случаев, в остальных 75,93 % в виде ассоциаций, которые были весьма разнообразны.

Таким образом, у коров при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите микроорганизмы выделяются чаще в ассоциациях, чем в монокультуре. В большинстве проб в монокультуре было выделено *E. coli* (5,56 %), а в ассоциациях бактерий рода *Klebsiella* в 16,67% случаев. Далее по распространенности в ассоциациях шли микроорганизмы родов *Staphylococcus*, *E. coli*, *Citrobacter* и *Proteus*. Наименьшее распространение имели грибы рода *Mucor* в 1,85% случаев.

Подобную динамику наблюдал Коба И.С. (2010-2016 гг) в хозяйствах Краснодарского края.

Основные представители возбудителей эндометрита - бактерии семейства энтеробактерий (Family – Enterobacteriaceae). Доля энтеробактерий (*E. Coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*) составляет 66,67% случаев. Данный видовой состав обуславливает и характер маточных выделений. Наши данные не противоречат исследованиям Париков В.А. (1990) ; Шахов А.Г. (2005) и А.Н. Турченко (2001).

От 40 коров, больных хроническим гнойно-катаральным эндометритом, взято 112 проб содержимого матки. Из них 22 пробы в виде монокультур, что составляет 19,64 % и 90 проб в виде ассоциаций (80,36%). Микрофлора в пробах маточно-цервикальной слизи от больных коров, представлена преимущественно энтеробактериями: *E. coli* (19,64 %);

*Klebsiella* spp (21,43 %), в том числе *Klebsiella ozaenae* (12,50 %), *Klebsiella pneumoniae* (8,93 %); *Proteus* (14,29 %), в том числе *Proteus vulgaris* (10,71 %), *Proteus mirabilis* (3,57 %); *Citrobacter* spp (13,39 %); *Clostridium septicum* (3,57 %); *Pseudomonas aeruginosa* (5,36 %); *Serratia* spp (1,79%); грибы рода *Mucor* spp (5,36 %). Из грамположительных кокков выделили *Staphylococcus* spp (7,14 %), в том числе *S. aureus* (1,79 %), *S. epidermidis* (5,36 %), и *Streptococcus agalactiae* (8,04 %). При этом ассоциацию микроорганизмов родов *Klebsiella* spp. + *Citrobacter* spp. выделили в 12 пробах, *E. coli* + *Proteus* spp. – в 12, *Klebsiella* spp. + *Staphylococcus* spp. + *Streptococcus* spp. – в 6 и *E. coli* + *Clostridium septicum* + *Mucor* – в 4, *Klebsiella* spp. + *Citrobacter* spp + *Pseudomonas aeruginosa* + *Serratia* spp – в 2; *Pseudomonas aeruginosa* + *Streptococcus* spp. – в 2 пробах. В виде монокультуры чаще присутствовала *E. coli* (5,36 %), *Proteus vulgaris* (3,57 %) и *Klebsiella pneumoniae* (3,57 %).

Таким образом, хронические эндометриты чаще всего обусловлены ассоциациями микроорганизмов из 3–4 видов. Основными представителями возбудителей хронических эндометритов являлись также энтеробактерии.

Нами также изучены основные свойства некоторых микроорганизмов выделенных при эндометритах у коров.

Из 166 проб маточно-цервикальной слизи была выделена 32 (19,28 %) культура кишечной палочки (*E. coli*), при этом у 14 культур (43,75 %) была подтверждена гемолитическая активность, а 17 культур (53,12 %) оказались высокопатогенными для белых мышей. В 35 пробах (21,08 % от общего числа культур) выделили бактерии рода *Klebsiella*, в 12 (34,28 %) пробах наблюдался активный гемолиз, 16 (45,71 %) культур были патогенны для белых мышей. Бактерии рода *Proteus* были выделены в 24 пробах (14,46 %) от общего числа культур, у 11 (45,83 %) культур выявлена гемолитическая активность, 9 культур (37,50%) были патогенны для лабораторных животных. Кроме энтеробактерий, в 33 случаях (19,88 %) были выделены кокковые микроорганизмы, из них стафилококки в 18 (54,54 %),

стрептококки в 15 (45,45 %) культурах. При этом 16 (48,48 %) культур обладали гемолитической активностью, а 17 (51,51 %) культур проявили патогенность для белых мышей. Культуры плесневых грибов рода *Mucor* высевались в 8 случаях (4,82 %), из них 3 культуры проявляли гемолитическую активность, а 2 были патогенны для лабораторных животных.

Следует отметить, что выделенная микрофлора была чувствительна к таким антибактериальным препаратам как – Энрофлоксацин (З.з.р. 25 мм), Тетрокси (З.з.р. 25 мм), кламоксил LA (З.з.р. 22 мм).

Следовательно, выделенные микроорганизмы маточно-цервикальной слизи показали, что видовой состав микрофлоры матки при эндометритах практически одинаков, однако имеются различия в количественном отношении отдельных видов микроорганизмов и их патогенности. Наши данные не противоречат исследованиям Париков В.А. (1990) ; Шахов А.Г. (2005) и А.Н. Турченко (2001).

Мы определили, что концентрация препарата Аргумистин в отношении грамотрицательных микроорганизмов находится в диапазоне 1-12,5 мкг/мл, в отношении грамположительных микроорганизмов в диапазоне 5-20 мкг/мл, в отношении мицелиального гриба *Aspergillus niger* и дрожжеподобного гриба *Candida albicans* в диапазоне 10-25 мкг/мл.

Для определения минимальной бактерицидной концентрации (МБцК) препарата «Аргумистин<sup>®</sup>» (по серебру коллоидному), приводящей гибели бактериальной культуры, мы проводили высевы из двух последних разведений, где не наблюдалось помутнение среды.

Оказалось, что наибольшей чувствительностью среди грамотрицательных бактерий к препарату «Аргумистин<sup>®</sup>» обладает *Escherichia coli* (МБцК препарата 31,25 мкг/мл по серебру коллоидному). Среди грамположительных микроорганизмов наибольшая чувствительность

отмечается у *Staphylococcus aureus* – 65,50 мкг/мл. В отношении грибов препарат «Аргумистин®» обладает умеренной активностью.

Хроническую токсичность препарата изучали на белых беспородных мышах, самцах, начальной массой 23,16±1,15 г, общее количество животных 75. Препарат вводили внутривенно, один раз в день, длительность введения 14 дней.

Макроскопическая картина органов и тканей во всех группах (как в опытных, так и в контрольной) в целом была однотипной. Каких-либо выраженных повреждений внутренних органов мышей при макроскопическом их осмотре не установили, состояние кожных и шерстных покровов обычное. В грудной клетке — висцеральный и париетальный листки плевры и органы грудной клетки без видимых изменений. Серозные оболочки у всех животных гладкие, блестящие. Легкие бледно-розового цвета, воздушные, без уплотнений или деструктивных изменений. Сердце обычных размеров, без признаков ишемии или гипертрофии. Аорта и легочные артерии гладкие, аномалий развития или аневризмы не обнаружены. В полостях сердца содержалось небольшое количество жидкой крови. Мышцы миокарда коричневатой окраски, тургор сохранен. В брюшной полости – печень не увеличена в размерах, обычной формы, имеет мягкую консистенцию и гладкую поверхность.

При изучении параметров острой токсичности применение высоких доз (150 мл/кг массы тела) ветеринарного лекарственного средства «Аргумистин®» (10 и 50 мкг/мл по серебру) не вызывало существенных отклонений в жизнедеятельности животных.

Изучение влияния повышенной дозы препарата на организм коров оценивалось по основным физиологическим и гематологическим показателям.

Установлено, что повышенная доза препарата не оказывала существенного влияния на клинический статус, поведение и аппетит

животных. В период всего опыта коровы контрольной и опытных групп были подвижны, аппетит хорошо выражен, рефлексы сохранены. Нарушений функций пищеварения и мочеотделения не было отмечено.

При изучении лейкоцитарной формулы установлено, что содержание эозинофилов находилось, в целом, в пределах границ нормы, однако, имело тенденцию к повышению по окончанию опыта. Палочкоядерные нейтрофилы превышали верхнюю границу нормы в опытной группе, в начале опыта – в 2,26 раза, на 62 %, в 3,04 раза и в конце опыта. Поэтому можно предположить, что препарат Аргумистин<sup>®</sup>, оказывает пролонгированное модулирующее действие на неспецифическую резистентность через стимуляцию нейтрофилов в течение всего опыта и далее (более 21 дня). Сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты и моноциты находились в пределах границ нормы.

Таким образом, при изучении влияния повышенной дозы препарата Аргумистин<sup>®</sup> в дозе 200 мл (21 день подряд) установлено, что внутриматочное и интерцистернальное его применение не оказывало существенного влияния на клинический статус, поведение и аппетит животных.

Аргумистин<sup>®</sup> в различных концентрациях, дозах введения и кратности применения при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите более эффективен, чем Эндометрамаг Био<sup>®</sup>. Аргумистин<sup>®</sup> в зависимости от концентрации и дозы способствует выздоровлению животных в 86,6 % – 100 % случаях, при продолжительности лечения от 7,8 до 9,5 дней и кратности применения не менее трёх раз в зависимости от тяжести течения заболевания. Лучшие терапевтические показатели наблюдали во второй опытной группе, где коровам применяли Аргумистин<sup>®</sup> в 0,005 % концентрации и дозе 100 мл. При этом продолжительность лечения составила  $7,8 \pm 0,33$  дня, период от отела до полноценной охоты –  $32,5 \pm 2,51$ , а

сервис-период –  $50,5 \pm 2,6$  дней, соответственно, что в среднем на 0,4-6,0 меньше, чем в других группах.

Терапевтическую эффективность Аргумистина<sup>®</sup> при лечении острого послеродового эндометрита изучали в сравнении с Эндометромагом-Био<sup>®</sup>, Хинасепт-Гель и Цефтонит.

Аргумистин<sup>®</sup> в различных концентрациях, дозах введения и кратности применения при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите более эффективен, чем Эндометрамаг Био<sup>®</sup>. Аргумистин<sup>®</sup> в зависимости от концентрации и дозы способствует выздоровлению животных в 86,6 % – 100 % случаях, при продолжительности лечения от 7,8 до 9,5 дней и кратности применения не менее трёх раз в зависимости от тяжести течения заболевания. Лучшие терапевтические показатели наблюдали во второй опытной группе, где коровам применяли «Аргумистин<sup>®</sup>» в 0,005 % концентрации и дозе 100 мл. При этом продолжительность лечения составила  $7,8 \pm 0,33$  дня, период от отела до полноценной охоты –  $32,5 \pm 2,51$ , а сервис-период –  $50,5 \pm 2,6$  дней, соответственно, что в среднем на 0,4-6,0 меньше, чем в других группах.

В ходе опыта наиболее оптимальной и эффективной оказалась схема с использованием Аргумистина<sup>®</sup> с концентрацией серебра 0,005 % в дозе 100 мл на одно внутриматочное введение при интервале введения 1 раз в 48 часов и кратности введения не менее трёх раз. В связи с этим лечебную эффективность препарата с препаратами-аналогами мы проводили, используя данную концентрацию Аргумистина<sup>®</sup>, дозировку, кратность введения и интервал.

Установлено, что терапия послеродового гнойно-катарального эндометрита различными препаратами незначительно повлияла на содержание общего белка; однако четко прослеживалась тенденция к его уменьшению к окончанию опыта. Так, при лечении Аргумистин<sup>®</sup> общий белок снизился на 4,8 %, при использовании Эндометромага-Био<sup>®</sup> на 6,1 %,

Хинасепт-Гель и Цефтонит на 3,8 %. Альбумины сыворотки крови по окончании опыта также имели тенденцию к незначительному снижению на 1,2, 4,1 и 5,7 %, в первой, второй и четвертой группах, в то время как в третьей – на 24,1 % ( $p < 0,05$ ). Процентное соотношение  $\alpha$ -глобулинов в сыворотке крови у больных коров до и после терапии первой, второй и четвертой группах изменялось незначительно (10,2-12,8 %) и находилось в пределах физиологической нормы. В третьей опытной группе количество  $\alpha$ -глобулинов достоверно увеличилось в 1,52 раза.  $\beta$ -глобулины во всех группах находились ниже границы нормы и незначительно снижались к концу опыта. Содержание  $\gamma$ -глобулинов достоверно увеличилось в третьей группе на 26,9 %, при этом в других группах изменялось незначительно. Таким образом, отмечалась стабильность соотношения альбумины/глобулины в первой, второй и четвертой группе по сравнению с третьей группой, где оно снизилось в 1,57 раза за счёт резкого уменьшения уровня альбуминов и повышения количества  $\gamma$ -глобулинов.

По данным Симоняна Г. (1998) известно, что общее содержание белков в плазме крови млекопитающих колеблется в пределах 6-8 %. В настоящее время открыто около 100 белковых компонентов. Условно их можно разделить на три группы: альбумины, глобулины и фибриноген. Белки плазмы, которые остались после удаления фибриногена, называют сывороточными белками крови. Соотношение между содержанием альбуминов и глобулинов определяется альбуминово-глобулиновым коэффициентом – А/Г. Альбумины участвуют в транспортировании многих веществ: углеводов, жирных кислот, витаминов, неорганических ионов, билирубина и др. Они также обуславливают около 80% онкотического давления, участвуют в регуляции рН, водного и минерального обменов. Глобулины сыворотки крови также делятся на три фракции:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глобулины. Разделение основано на их различной электрофоретической подвижности. Глобулины сыворотки крови выполняют ряд жизненно важных

функций. Так,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулины участвуют в транспорте к клеткам нерастворимых в воде липидов, стероидных гормонов, витаминов А, D, Е и К. Они связывают свыше 2/3 холестерина крови. В состав  $\alpha$ -глобулинов входят некоторые ферменты, мукопротеины, протромбин и другие соединения. Фракция  $\beta$ -глобулинов включает трансферрины, антигемофильный глобулин.  $\gamma$ -Глобулины - белковая фракция сыворотки крови, обладающая наименьшей электрофоретической подвижностью.  $\gamma$ -Глобулины содержат специфические белки – антитела. Они имеют невысокую молекулярную массу (160-300 тыс.), их изоэлектрические точки находятся в пределах рН 6,8-7,3. По химической природе антитела можно отнести к гликопротеидам. Антитела появляются в крови в первые дни постнатальной жизни. По иммунологическому действию могут быть лизинами (растворять чужеродные клетки), антитоксинами (нейтрализовывать токсины), агглютинами (связывать чужеродные белки), преципитинами (образовывать осадки с антигенами). Содержание антител возрастает при многих инфекционных и инвазионных заболеваниях. Следует отметить, что большинство  $\gamma$ -глобулинов образуется в лимфоидных и плазматических клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно в селезенке, лимфоузлах и костном мозгу. Часть  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов синтезируется в печени, часть – в клетках ретикулоэндотелиальной системы.

Комплексная терапия сравнимых препаратов сопровождалась незначительными изменениями таких показателей, как эритроциты, гемоглобин и лейкоциты в начале и в конце лечения во всех группах. Следует отметить, что у всех животных они находились в пределах физиологической нормы. Так, в группе, где коров лечили «Агрумистином®» количество эритроцитов увеличилось на 8,5 % с 5,4 до  $5,9 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин достоверно снизился на 12,9 г/л, а количество лейкоцитов увеличилось на  $0,6 \times 10^9$  и составило по окончании лечения  $7,1 \times 10^9/л$ .

Диагностическое ректальное УЗИ исследование животных после применения сравниваемых препаратов с профилактической целью выявило коров больных эндометритом при использовании: Аргумистина<sup>®</sup> в 10 %; Эндометромага-Био<sup>®</sup> в 15,0 %; Хиносепт-Гель в 20 % случаев.

Из вышеизложенного следует, что профилактическая эффективность препарата Аргумистина<sup>®</sup> превышает эффективность препаратов Эндометромаг-Био<sup>®</sup> и Хиносепт-Гель на 5,6 % и 11,1 %, соответственно.

Таким образом, исследования показали, что наибольшей профилактической эффективностью обладает препарат Аргумистин<sup>®</sup> 0,005 %, в дозе 100 мл, вводимый внутриматочно, однократно, после физиологически обусловленного самопроизвольного или оперативного отделения последа.

Оценку экономической эффективности осуществляли путем сравнения основных технико-экономических показателей, полученных при применении Аргумистина<sup>®</sup>, Эндометромага-Био<sup>®</sup>, Хиносепт-Геля и Цефтонита для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров. Сравнительная оценка терапевтической эффективности испытуемых препаратов осуществлялась на коровах, больных острым послеродовым эндометритом.

Экономический эффект на рубль затрат при использовании Аргумистина<sup>®</sup> составляет 8,67 руб, что в 1,58 раз больше чем при использовании Цефтонита.

Таким образом, применение нового серебросодержащего препарата Аргумистин<sup>®</sup> при лечении острого послеродового гнойно-катарального эндометрита является экономически выгодным, так как экономический эффект на рубль затрат в 1,14, 1,19, 1,58 раз больше, чем при использовании Эндометромага-Био<sup>®</sup>, Хиносепт-Гель и Цефтонита, соответственно.

#### 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате мониторинга воспроизводительной функции 168293 голов маточного поголовья крупного рогатого скота в районах Алтайского края, у 27025 коров выявлены заболевания репродуктивных органов, что составляет 16,7 %, причем в их структуре эндометриты составляют 67%, задержание последа –39%, болезни яичников – 17%.

2. Анализ микрофлоры содержимого матки показал, что при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите в ней обнаруживались такие культуры микроорганизмов как: *Klebsiella* (20,33%), *E. coli* (18,52 %), *Proteus* (14,81 %), *Citrobacter* (12,96 %), грибами рода *Mucor* (3,70 %), *Staphylococcus* (18,52 %) и *Streptococcus* (11,11 %). Микроорганизмы в монокультуре выделялись в 24,07 % случаев, в виде ассоциаций в 75,93 %. При хроническом гнойно-катаральном эндометрите микрофлора была представлена: *E. coli* (22,83 %); *Klebsiella* spp (18,48 %), *Proteus* (15,22 %), *Citrobacter* (7,61 %); *Clostridium septicum* (5,43 %); *Pseudomonas aeruginosa* (3,26 %); *Serratia* spp (1,09%); грибами рода *Mucor* (4,35 %), *Staphylococcus* spp (17,39 %), *Streptococcus* (4,35 %). Монокультуры встречались в 19,57%, ассоциаций в 80,43% пробах.

3. Доказано, что по степени воздействия на организм Аргумистина® относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.00776). При изучении острой токсичности введение Аргумистина® (10 и 50 мкг/мл по серебру) нелинейным самцам белых мышей в дозах до 150 мл/кг не вызывало летальных случаев. При изучении хронической токсичности препарат отклонений в жизнедеятельности животных не наблюдалось.

Внутриматочное и интерцистернальное введение коровам повышенной дозы (200 мл) препарата Аргумистин® 0,005%, в течение 21 дня подряд, не

влияло на клинический статус, поведение и аппетит животных. Морфологические и биохимические показатели крови находились в пределах физиологической нормы.

4. Доказано, что действующие вещества Аргумистина<sup>®</sup> мирамистин и серебро коллоидное обладают низкой биодоступностью. Так, содержание мирамистина в плазме крови и молоке коров не зависит от способа введения (внутриматочное, интерцистернально) и составляет менее 1,5 мкг/л уже через 6 часов. В свою очередь, в молоке через 6 часов серебро обнаруживается в дозе менее 1 мкг/л, а в плазме крови менее 5 мкг/л.

5. Определено, что оптимальной и эффективной является схема с использованием Аргумистина<sup>®</sup> с концентрацией серебра 0,005% в дозе 100 мл на одно внутриматочное введение при интервале введения 1 раз в 48 часов и Утеротона в дозе 10 мл, внутримышечно, 3 раза, через 24 часа. Продолжительность лечения составляет  $7,8 \pm 0,33$  дня, период от отела до полноценной охоты -  $32,5 \pm 2,51$  дней, сервис-период -  $50,5 \pm 2,6$  дней, что в среднем на 0,4-6,0 дней меньше, чем в других группах.

6. Комплексная терапия острого гнойно-катарального эндометрита с применением Аргумистина<sup>®</sup> 0,005% показала стопроцентную эффективность, при продолжительности лечения  $7,8 \pm 0,33$  дней. Стельность от 1-го осеменения составила 58,4 %, что на 8,6 %, 15,8 % и 7,2 % выше, чем после применения Эндометрамага-Био<sup>®</sup>, Хинасепт-Геля и Цефтонита, соответственно.

Терапевтическая эффективность терапии хронического эндометрита с 0,005% Аргумистином<sup>®</sup> составила 90%, продолжительность лечения  $7,3 \pm 0,22$  дней. Стельность от 1-го осеменения была 51,1%, что в 1,4 и 1,1 раза больше, чем при использовании Эндометрамага-Био<sup>®</sup> и Метрикура.

7. При изучении влияния терапии эндометритов препаратом Аргумистин<sup>®</sup> на морфологические и биохимические показатели крови у больных коров до и после комплексной терапии в сравнении с

Эндометрагом-Био<sup>®</sup>, Хинасепт-Гелем, Метрикуром и Цефтонитом, оказалось, что у всех животных они находились в пределах физиологической нормы. Однако, в группе, где коров с острым гнойно-катаральным эндометритом лечили Аргумистином<sup>®</sup> количество эритроцитов увеличилось на 8,5% с  $5,4 \pm 0,12$  до  $5,9 \pm 0,13 \times 10^9$ /л, гемоглобин достоверно снизился на 12,9 г/л, и составил  $117,5 \pm 0,42$  (\* $p \leq 0,05$ ), а количество лейкоцитов уменьшилось на  $0,6 \times 10^9$  и составило по окончании лечения  $6,51 \pm 0,21 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ).

8. Профилактическая эффективность препарата Аргумистин<sup>®</sup> превышает эффективность препаратов Эндометраг-Био<sup>®</sup> и Хиносепт-Геля на 5,6% и 11,1%, соответственно. Продолжительность сервис-периода в первой опытной группе составила  $42,5 \pm 4,22$  дня, что на 7,1; 18,9 и 35,9 дней меньше, чем в других группах. Стельность от 1-го осеменения в группе, где применяли Аргумистин<sup>®</sup> была на 3,8 и 20,6% выше, чем в группах, где профилактическую обработку проводили препаратами Эндометрагом-Био<sup>®</sup>, Хинасепт-Гелем, а также на 38,9% больше в сравнении с отрицательным контролем.

9. Применение серебросодержащего препарата Аргумистина<sup>®</sup> при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита является экономически выгодным, так как экономический эффект на рубль затрат в 1,14, 1,19, 1,58 раз больше, чем при использовании Эндометрага-Био<sup>®</sup>, Хиносепт-Геля и Цефтонита, соответственно.

### **Предложения производству**

Для снижения уровня патологий репродуктивных органов у высокопродуктивных коров при интенсивном методе разведения мы предлагаем ввести в обязательные ветеринарные мероприятия акушерско-гинекологическую диспансеризацию.

Мы рекомендуем при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров применять Аргумистин® с концентрацией серебра 0,005% в дозе 100 мл на одно внутриматочное введение при интервале введения 1 раз в 48 часов и кратности введения не менее трёх раз и Утеротон в дозе 10 мл, внутримышечно, 3 раза с интервалом 24 часа.

#### **4. ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В результате проведенных исследований было установлено, что использование серебросодержащего препарата Аргуместин при лечении и профилактики послеродовых эндометритов у коров является перспективным направлением.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения эффективности серебросодержащих препаратов при терапии гинекологических заболеваний у животных, а также совершенствования схем профилактики.

## 6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеенко, В. С. Способ коррекции нарушений репродуктивной функции яичников у животных: патент на изобретение RUS 2345799 от 5.03.2007 / В. С. Авдеенко, В. Д. Тупикин, А. П. Креницкий, А. В. Майбородин, А. С. Рыхлов.
2. Авдеенко, В. С. Сравнительная оценка методов восстановления плодовитости коров при нарушении функции яичников / В. С. Авдеенко, С. А. Семиволос // Ветеринарный врач. – 2011. – № 12. – С. 35-37.
3. Андреева, А. В. Эффективность препаратов прополиса при эндометрите коров / А. В. Андреева // Ветеринария. – 2003. – № 6. – С. 30-32.
4. Антипов, В. А. Фармакология эндометрита / В. А. Антипов, Л. Г. Войтенко // Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации : матер. IV съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России. – Воронеж : Истоки, 2013. – С. 65–67.
5. Афиногенов, Г. Е. Применение антисептика повиаргола в лечении острых и хронических гнойных заболеваний опорно-двигательной системы / Г. Е. Афиногенов, В. Д. Мамонтов, В. И. Кулик, Л. А. Егорова, Е. Ф. Панарин // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1991. – № 5. – С. 59-61.
6. Ахмадеев, А. Н. Профилактика бесплодия сельскохозяйственных животных / А. Н. Ахмадеев, О. Н. Преображенский. – Казань : Татарское книжное изд-во, 1986. – 84 с.
7. Ашенбреннер, А. И. Испытание терапевтического действия препарата «Аргумистин» при заболеваниях молочной железы, акушерско-гинекологической патологии и повреждениях кожного покрова у крупного рогатого скота / А. И. Ашенбреннер, Н. Ю. Беляева, М. Ю. Соколов, С. И. Снигирев // Аграрная наука – сельскому хозяйству : сб. ст. в 3 кн. IX

Междун. науч.-практ. конф. (5 – 6 февраля 2014 г.). – Барнаул : РИО АГАУ, 2014. – Кн.3. – С. 245 – 247.

8. Багманов, М. А. Эффективность препарата «ЭПЛ» при остром послеродовом эндометрите коров / М. А. Багманов // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров. – 2012. – С. 72 –77.

9. Баймишев, М.Х. Использование антибактериального и миотропного препаратов для терапии эндометритов у коров/ М.Х. Баймишев, Х.Б. Баймишев, С.П. Еремин// В сборнике: Инновационные решения актуальных проблем в области ветеринарии. Материалы Всероссийской (национальной) научно-практической конференции. -Курск, 2021. - С.134-140.

10. Бахмут, В. Н. Эффективность тетрасолвина при эндометритах у высокопродуктивных животных / В. Н. Бахмут, А. Н. Трошин // Ветеринария Кубани. – 2012. – № 4. – С. 3-4.

11. Белкин, Е.А. Профилактика и комплексное лечение эндометрита у коров / Е.А. Белкин//Аграрная наука. – 2019. – №10. – С.26-27.

12. Белобороденко, М.А. Коррекция функции органов репродукции у коров, находящихся в условиях гиподинамии / М.А. Белобороденко // Ветеринарная патология. – 2009. – №2. – С. 54 – 55.

13. Бреславец, В. М. Лечение острого послеродового эндометрита у коров / В. М. Бреславец, И. Л. Фурманов // Проблемы и перспективы инновационного развития агротехнологий. – 2016. – С. 63-64.

14. Бреславец, В. М. Сравнительная оценка эффективности пенного аэрозоля нитазола в комплексном лечении и профилактике острого послеродового эндометрита у коров : дис. ... канд. вет. наук : 16.00.07 / Бреславец Валентина Магомедовна. – Белгород, 2001. – 156 с.

15. Валюшкин, К.Д. Акушерство, гинекология и биотехнология размножения животных / К.Д. Валюшкин, Г.Ф. Медведев // - Мн.Ураджай, 2000. – 869с.

16. Варганов, А. И. Новые препараты для лечения эндометрита у коров / А. И. Варганов, Д. В. Шестаков // Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе : матер. междунар. конф. – Кострома, 1999. – Т. 1. – С. 88 - 89.

17. Варава, А.Е. Распространение послеродового эндометрита у коров в хозяйствах Ростовской области/А.Е. Варава, Л.Г. Войтенко, Е.И. Нижельская, О.С. Войтенко// Актуальные проблемы и методические подходы к диагностике, лечению и профилактике болезней животных: Материалы всероссийской научно-практической конференции. - 2017.- С.24-26.

18. Власенко, С. А. Возникновение акушерской патологии у высокопродуктивных коров при гнойно-некротических поражениях в области пальцев / С. А. Власенко, М. В. Рубленко // Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных : матер. Междунар. науч.-практ. конф. посвящ. 75-летию со дня рожд. и 50-летию науч.-практ. деятельности док. вет. наук, проф. Г. Ф. Медведева. – Горки : БСХА, 2013. – С. 199-203.

19. Войтенко, Л. Г. Новый препарат для лечения эндометрита / Л. Г. Войтенко // Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации : матер. IV съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России : Воронеж : Истоки, 2013. – С. 152-155. Войтенко, Л.Г. Биологический метод в лечении и профилактике при послеродовом эндометрите коров: автореферат дис. ...док. вет. наук: 16.00.07 / Л.Г. Войтенко- Ставрополь, 2000. - 24с.

20. Волкова, Д. В. Гистоморфологическая характеристика эндометрия у коров при субинволюции матки, эндометрите и воздействии антибактериальных препаратов : дис. ... канд. вет. наук : 16.00.02, 16.00.07 / Волкова Диана Валерьевна. – Воронеж, 2009. – 25 с.

21. Гавриш, В. Г. Гистерофур для лечения при эндометрите у коров / В. Г. Гавриш, В. П. Родин, С. В. Семенов // Ветеринария. – 1996. – № 5. – С. 40.
22. Гавриш, В.Г., Егунова А.В., Семенов С.В. Лечебно-профилактическая эффективность йодопена при эндометрите // Ветеринария. – 2000. – №. 5. – С. 35.
23. Гнётов, А. Н. Фармакотоксикологические свойства и эффективность нородина при профилактике и лечении послеродового эндометрита коров : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.04 / Гнётов Александр Николаевич. – Воронеж, 2008. – 21 с.
24. Голубович, В. Н. Кинетика подавления роста *Candida udlus* ионами серебра / В. Н. Голубович, И. Л. Работнова // Микробиология. – 1974. – Т. 43. – № 6. – С. 1115-1117.
25. Гончаров, В. П. Профилактика и лечение гинекологических заболеваний коров / В. П. Гончаров, В. А. Карпов. – М. : Росагропромиздат, 1991. – № 1. – С. 190.
26. Гончаров, В. П. Профилактика послеродового эндометрита и субинволюции матки у коров на молочных фермах промышленного типа / В. П. Гончаров, В. А. Скорогудаев // Профилактика и лечение акушерско-гинекологической патологии сельскохозяйственных животных : сб. науч. тр. –М. : МВА. – 1990. – С. 64-68.
27. Григорьева, Л. В. Водоподготовка и очистка промышленных стоков / Л. В. Григорьева. – Киев, 1973. – № 10. – С. 9.
28. Григорьева, Т. Е. Лечение и профилактика эндометритов у коров / Т. Е. Григорьева. – М. : Росагропромиздат, 1988. – С. 16-31.
29. Дегтярев, В. П. Этиопатогенез и коррекция расстройств воспроизводительной функции у коров / В. П. Дегтярев, К. В. Леонов // Вестник РАСХН. – 2006. – № 3. – С. 75-78.

30. Дегтярева, С. С. Чувствительность микрофлоры к различным лекарственным препаратам / С. С. Дегтярева, И. С. Коба // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии : матер. науч.-практ. конф. посвящ. 55-летию Краснодарской НИВС. – Краснодар, 2001. - Т. 2. – С. 336-338.

31. Ерин, Д.А. Распространение острого послеродового эндометрита у коров в связи с молочной продуктивностью / Д.А. Ерин, В.И. Зимников //Современ. пробл. ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров. - Воронеж.-2012.- С. 199-201.

32. Зинина, Е. Н. Местная защита слизистых оболочек и состояние резистентности у кур после применения серебросодержащего препарата «SILVECOLL» : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 06.02.01 / Зинина Екатерина Николаевна. – Саранск, 2013. – 17 с.

33. Знайдаускас, Б. М. Микробиологические изменения в матке при лечении эндометритов у коров лизирующим ферментом / Б. М. Знайдаускас // Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний животных и повышение их продуктивности: тр. науч. конф. – Вильнюс, 1986. – С. 23-33.

34. Зюбин И. Н. Патогенетические аспекты, терапия и профилактика метритов у коров и телок / И. Н. Зюбин, П. Н. Смирнов. – Новосибирск, 2001. – С. 134-164.

35. Зюбин, И. Н. Этиопатогенетический метод терапии и фармакопрофилактика неспецифических воспалительных процессов в гениталиях коров / И. Н. Зюбин // Ветеринарные проблемы Забайкалья. – 1991. – С. 59-61.

36. Ильинский Е. В. Руководство по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных / Е. В. Ильинский. М. В. Назаров. А. Н.

Трошин. В. Н. Шевкопляс. – Краснодар : Краснодарский государственный аграрный университет, – 2002. – 381 с.

37. Ильинский, Е. В. Усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий при эндометрите и мастите коров / Е. В. Ильинский, А. Н. Трошин, И. А. Родин, Б. В. Гаврилов // Итоги и перспективы научных исследований по проблемам патологии животных и различных средств и методов терапии и профилактики : матер. координационного совещания. – Воронеж, 1995. – С. 209-211.

38. Казаринов, Н. П. Изучение препарата «Аргумистин» при энтеральном способе введения / Н. П. Казаринов, Н. А. Донченко, М. С. Богданов, Б. В. Виолин [и др.] // Аграрная наука. – 2015. – № 3. – С. 25-28.

39. Казаринов, Н. П. Изучение хронической энтеротоксичности антибактериального препарата «Аргумистин» при энтеральном введении / Н. П. Казаринов, Н. А. Донченко, М. С. Богданова, Б. В. Виолин [и др.] // Аграрная наука. – 2015. – Т. 2. – С. 21-25.

40. Клёнова, И. Ф. Ветеринарные препараты в России. – М. : Сельхозиздат, 2004. – 252 с.

41. Коба И. С. Послеродовой эндометрит у коров и оценка схем лечения / И. С. Коба, А. Н. Турченко // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В. А. Акатова. – Воронеж : Истоки, 2009. – С. 215-217.

42. Коба, И. С. Видовой состав и чувствительность микроорганизмов из смывов шейки матки при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите у коров / И. С. Коба, С. С. Дегтярева // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях : матер. Межд. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ. – Краснодар, 2006. – С. 336-338.

43. Ковальчук, А. А. Диагностика, лечение и профилактика метритов у коров : лекция / А. А. Ковальчук, А. Г. Нежданов. – Воронеж, 1990. – С. 2-12.

44. Конопельцев, И. Г. Влияние озонированного физиологического раствора на организм коров и их воспроизводительную функцию / И. Г. Конопельцев, А. В. Филатов, Н. В. Плетнёв и др. // матер. Междун. науч.-произв. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике репродукции животных. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 73-75.

45. Конопельцев, И. Г. Распространение заболеваний репродуктивных органов у коров в условиях Евро-Северо-Восточного региона России / И. Г. Конопельцев, А. В. Филатов, В. П. Ворожцов // Диагностика, профилактика и лечение болезней животных: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Киров, 2003. – С. 41-42.

46. Конопельцев, И.Г. Применение озонированной эмульсии при остром эндометрите у коров/И.Г. Конопельцев, Е.С. Муравина, А.Ф. Сапожников// Аграрная наука Евро-Северо-Востока. - 2013.- №4. - С.5861.

47. Конопельцев, И.Г. Эффективность комплексной озонотерапии при хроническом катарально-гнойном эндометрите у коров / И.Г. Конопельцев// Научно-производственный журнал. - 2017. -№2. -С.43-48.

48. Коптев, В. Ю. Влияние препарата Аргумистин на приросты и уровень бактериальной контаминации организма бройлеров / В. Ю. Коптев, М. А. Леонова, Н. Ю. Балыбина // Птицеводство. – 2015. – № 5. – С. 31-38.

49. Коробкова, Е. А. Ветеринарные препараты на основе наночастиц серебра, модифицированных мирамистином: новые возможности в лечении кошек и собак / Е. А. Коробкова, В. А. Кузьмин, А. М. Лунегов, К. С. Савенков [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 3. – С. 153-15.

50. Косолович, Л. Н. Микрофлора содержимого матки коров при послеродовых эндометритах и ее чувствительность к антибактериальным средствам и прополису / Л. Н. Косолович, С. Н. Иванова // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 1. – С. 83-88.

51. Кочура, М. Н. Клинико-морфологическая характеристика, диагностика и терапия подострой субинволюции матки у коров : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.07, 16.00.02 / Кочура Максим Николаевич. – Воронеж, 2006. – 24 с.

52. Кошелев, К. К. Препараты коллоидных металлов КРД-М для медицины / К. К. Кошелев // Нанотехнологии и охрана здоровья. – 2010. – № 2. – С. 36-38.

53. Кротов, Л. Н. Микробный и грибковый фактор в этиологии и развитии послеродовых заболеваний у коров / Л. Н. Кротов // Ветеринарный врач. – 2011. – № 3. – С. 44-45.

54. Крутяков, Ю. А. Синтез, люминесцентные и антибактериальные свойства наночастиц серебра : автореф. дис. ... канд. хим. наук : 02.00.11 / Крутяков Юрий Андреевич. – М., 2008. – 26 с.

55. Крутяков, Ю. А. Эффективность нового антибактериального препарата «Аргумистин» при хроническом эндометрите у коров / Ю. А. Крутяков // Ветеринария. – 2015. – № 10. – С. 42-45.

56. Кузьмич Р. Г. Клиническое акушерство и гинекология животных / Р. Г. Кузьмич. – Витебск : УО ВГАВМ, 2002. – 313 с.

57. Кузьмич, Р. Г. Влияние сократительной функции матки на послеродовой эндометрит у коров / Р. Г. Кузьмич // Ветеринария. – 2000. – № 2. – С. 37-38.

58. Кузьмич, Р.Г. Проблемы акушерской и гинекологической патологии у коров в хозяйствах Республики Беларусь и некоторые вопросы её этиологии/Р.Г. Кузьмич //Современ. пробл. ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. - Воронеж. - 2009.- С. 239-244.

59. Кузьмич, Р. Г. Влияние сократительной функции матки на послеродовой эндометрит у коров / Р. Г. Кузьмич // Ветеринария. – 2000. – № 2. – С. 37-38.

60. Кузьмич, Р. Г. Гинекологические заболевания у коров на фоне ацидоза рубца / Р. Г. Кузьмич, Д. С. Ятусевич // Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных : матер. Междун. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения и 50-летию науч.-практ. деятельности д-ра вет. наук, проф. Г. Ф. Медведева. – Горки : БСХА, 2013. – С 473-479.

61. Кузьмич, Р. Г. Клиническое акушерство и гинекология животных / Р. Г. Кузьмич. – Витебск : УО ВГАВМ, 2002. – 175 с.

62. Кузьмич, Р. Г. Послеродовые эндометриты у коров : автореф. дис. д-ра. вет. наук : 16.00.07 / Кузьмич Ростислав Григорьевич. – Витебск, 2000. – 38 с.

63. Кузьмич, Р. Г. Проблемы акушерской и гинекологической патологии у коров в хозяйствах Республики Беларусь и некоторые вопросы ее этиологии / Р. Г. Кузьмич // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В. А. Акатова. – Воронеж, 2009. – С. 239-244.

64. Кузьмич, Р. Г. Течение послеродового периода у коров при дефиците каротина в крови / Р. Г. Кузьмич // Зоотехния. – 2006. – № 2. – С. 15-17.

65. Кузьмич, Р. Г. Эндометриты коров / Р. Г. Кузьмич. – Витебск, 1999. – 105 с.

66. Кульский, Л. А. Серебряная вода / Л. А. Кульский. – 9-е изд., перераб. и доп. – Киев : Науковая думка, 1987. – 135 с.

67. Лободин, К. А. Репродуктивное здоровье молочных коров краснопестрой породы и биотехнологические методы его коррекции : автореф. дис. ... д-

ра вет. наук : 06.02.06 / Лободин Константин Алексеевич. – Санкт-Петербург, 2010. – 40 с.

68. Лунегов, А. М. Фармакологические свойства «Аргумистина» / А. М. Лунегов // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии : матер. V Междунар. съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов (26-30 мая 2015 г. – Витебск). – 2015. – С. 55-56.

69. Марчук А. Т. Профилактика послеродовых осложнений у коров / А. Т. Марчук, П. И. Бреславец // Достижения науки и техники АПК. – 2005. – № 12. – С. 20.

70. Медведев, Г. Ф. Терапевтическая эффективность комплекса антибиотических веществ при внутриматочном применении коровам с метритным комплексом / Г. Ф. Медведев // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2012. – № 15. – С. 27.

71. Медведев, Г. Ф. Причины, диагностика, лечение и профилактика метритного комплекса / Г. Медведев, Н. Гавриченко // Ветеринарное дело. – 2013. – № 10. – С. 37-40.

72. Медведев, Г. Ф. Частота проявления, лечение и профилактика болезней коров, метритного комплекса / Г. Ф. Медведев // Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных : матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения и 50-летию науч.-практ. деятельности д-ра вет. наук, проф. Г.Ф. Медведева. – Горки : БСХА, 2013. – С. 465-473.

73. Михалев, В. И. Клиническое проявление, диагностика, терапия и профилактика острой субинволюции матки у коров / В. И. Михалев // Ветеринарная патология. – 2005. – № 3. – С. 111-118.

74. Михалёв, В. И. Принципы рациональной фармакотерапии послеродовых заболеваний у коров / В. И. Михалёв // Современные

проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Черемисинова Г. А. и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров (18-19 октября 2012 года, г. Воронеж). – Воронеж : Истоки, 2012. – С. 317-321.

75. Назаров, М. В. Совершенствование комплексных методов лечения эндометритов у коров / М. В. Назаров, Е. А. Коноваленко, Д. П. Винокурова, М. И. Потемина. // Молодой ученый. — 2017. — № 9 (143). — С. 179-184.

76. Нежданов А. Г. Болезни органов размножения у коров и проблемы их диагностики, терапии и профилактики / А. Г. Нежданов, В. Д. Мисайлов, А. Г. Шахов // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных. – Воронеж, 2005. – С. 8-11.

77. Нежданов, А. Г. Ветеринарные проблемы при воспроизводстве высокопродуктивных коров / А. Г. Нежданов, К. Г. Дашукаева // матер. Всерос. науч. и учебно-методич. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных. – Воронеж. – 1994. – С. 102 -103.

78. Нежданов, А. Г. Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания матки у коров / А. Г. Нежданов, А. Г. Шахов // Ветеринарная патология. – 2005. – № 3. – С. 61-64.

79. Нежданов, А. Г. Экологические аспекты лекарственной терапии коров при эндометритах / А. Г. Нежданов // матер. Всерос. науч. и учеб.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных. – Воронеж. – 1994. – С. 107.

80. Нежинская, Г.И. Иммунотропные свойства высокодисперсного металлического серебра / Г. И. Нежинский, В. В. Копейкин, В. Е. Гмиро // Серебро в медицине, биологии и технике. – Новосибирск : Изд-во СО РАМН. – 1995. – С. 184-187.

81. Новикова, Е.Н. Распространение и этиология острых послеродовых эндометритов у коров в хозяйствах Краснодарского края/Е.Н. Новикова, Н.Ю. Басова, И.С. Коба, А.В. Скориков, В. В. Новиков//Сборник научных трудов КНЦЗВ.-2020.-№2. -С.111-115.

82. Панков, Б. Г. Лечение эндометрита у коров «полусухим» методом / Б. Г. Панков, А. П. Завалов // Моск. вет. Акад. им. К. М. Скрябина. – М., 1984. – С. 7-9.

83. Панков, И.Ю. Видовой состав микрофлоры матки коров при хроническом эндометрите и ее чувствительность к антибактериальным препаратам /А.М. Семиволос, В.А. Агольцов, И.Ю. Панков // Научная жизнь. -2018. - №2. – С. 101- 108.

84. Панков, И.Ю. Клинико-экспериментальное применение препарата Митрек для лечения коров при хроническом эндометрите: автореферат дис..канд. ветеринарных наук: 06.02.06 / И.Ю Панков-Саратов, 2018.-11-14с.

85. Панков, И. Ю. Современный подход к лечению коров при эндометрите/В. Н. Зубарев, И. Ю. Панков//Ветеринария. - 2013. – №7. – С. 36-37.

86. Панков, Б. Г. Профилактика заболеваний коров клиническими и скрытыми эндометритами / Б. Г. Панков // матер. Всерос. науч. и учеб.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных. – Воронеж, 1994. – С. 114-115.

87. Пасько, Н. В. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов у коров с субинволюцией матки / Н. В. Пасько // Свободные радикалы, антиоксиданты и здоровье животных : матер. Междун. науч.-практ. конф. – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2004. – С. 127–130.

88. Пасько, Н. В. Пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система и оксид азота при послеродовых нарушениях сократительной

функции матки у коров : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.04 / Пасько Надежда Валериевна. – Воронеж, 2009. – 144 с.

89. Пасько, Н. В. Хемиллюминесцентный анализ плазмы крови коров при субинволюции матки / Н. В. Пасько // Актуальные проблемы ветеринарной медицины : матер. междунар. науч.-практ. конф. – Курск, 2008. – С. 283–287.

90. Петров, В. В. Разработка и внедрение в ветеринарную практику нового противэндометритного препарата на основе гликолана / В. В. Петров, Н. Г. Толкач, С. Н. Ковальчук // Ученые записки. – Витебск, 2007. – Т. 43, Вып. 1. – С. 182-183.

91. Петров, Н. С. Курсовое лечение инфекционно – зависимой формы бронхиальной астмы препаратами серебра / Н. С. Петров, В. А. Суслов // Серебро в медицине, биологии и технике. – Новосибирск : ИКИ СО РАМН, 1996. – Вып. 5. – С. 65- 66.

92. Подопригора, Г. И. Диагностика и лечение скрытого эндометрита у коров : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.07 / Подопригора Григорий Иванович. – Харьков, 1991. – 17 с.

93. Пономарев, В. К. Лечебно-профилактические мероприятия при родовых и послеродовых патологиях у коров в зоне Южного Урала / В. К. Пономарев, В. И. Сорокин, В. А. Петрунин // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2007. – Т. 1. – № 13. – С. 69-70.

94. Попов, Ю.Г. Профилактика и лечение эндометритов у коров хинасептгелем /Ю.Г. Попов // Современ. пробл. ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Матер. Междунар. науч.-практ. конф. посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. - Воронеж, 2009.-С.309-314.

95. Пояркова, Т. В. Антимикробная активность и лечебная эффективность мирамистина при колибактериозе и сальмонеллезе поросят:

автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.03 / Пояркова Татьяна Владимировна. – Воронеж, 2005. – 26 с.

96. Распутина, О. В. Гинодиксин при серозном мастите у коров / О. В. Распутина, А. И. Величкович, Н. А. Шкиль // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2003. – № 3. – С. 113-115.

97. Распутина, О. В. Оксидативно-антиоксидантный статус у коров, больных послеродовым эндометритом и возможность его коррекции / О. В. Распутина, М. Н. Скомарова, Д. Д. Цырендоржиев // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях : матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ. – Краснодар, 2006. – С. 366–368.

98. Рогожина, Н. В. Эффективность применения различных схем лечения и профилактики острого послеродового гнойно- катарально эндометрита у коров / Н. В. Рогожина // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров. – Воронеж : Истоки, – 2012. – С. 398-402.

99. Рубанец, Л. Н. Морфология гнойно-катарального воспаления и репаративной регенерации эндометрия у коров под влиянием эриметрина и рифациклина / Л. Н. Рубанец, Ф. Д. Гуков, А. А. Гарбузов, Е. А. Юшковский [и др.] // Ученые записки. – 2007. – Т. 43. – Вып. 2. – С. 200-203.

100. Рыжов, Б. В. Распространенность и профилактика послеродовых эндометритов у коров / Б. В. Рыжов // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, животноводства, общественознания и подготовки кадров на Южном Урале : доклады науч.-метод. конф. УГИВИ. – Челябинск, 1996. – С. 59-60.

101. Ряпосова, М. В. Распространение и структура гинекологических заболеваний коров в племенных организациях Свердловской области / М. В. Ряпосова // Аграрный вестник Урала. – 2011. – № 6 – С.21-22.

102. Савадян, Э. Ш. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков / Э. Ш. Савадян, В. М. Мельникова, Г. П. Беликов // Антибиотики и химиотерапия. – 1989. – Т. 34. – № 11. – С. 874-878.

103. Сафонов, В. А. Изменение биохимических показателей крови у высокопродуктивных коров во время беременности и в послеродовой период / В. А. Сафонов, А. Г. Нежданов, М. И. Рецкий, В. И. Шушлебин // Вестник Российской Академии сельскохозяйственных наук. – 2008. – № 3. – С. 74-76.

104. Семиволос, А.М. Распространение акушерско-гинекологической патологии у коров в хозяйствах Саратовской области/ А. М. Семиволос, И. Ю. Панков //Аграрные конференции.- 2017. -№5. - С. 14 - 18.

105. Семиволос, А.М. Видовой состав микрофлоры матки коров при хроническом эндометрите и ее чувствительность к антибактериальным препаратам/А.М. Семиволос, В.А. Агольцов, И.Ю. Панков//Научная жизнь. - 2018. - №2. - С. 101- 108.

106. Семиволос, А.М. Эндометриты у коров - большая проблема молочного скотоводства/А.М. Семиволос, И.Ю. Панков, А.А. Брюханова// АграрникЪ. -2019.-№10 (102). - С.24-28.

107. Семиволос, А.М. Рациональные методы терапии коров при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите/ А.М.Семиволос, А.А.Брюханова// Аграрный научный журнал.-2021.-№2.-С.64-67.

108. Сигидин, Я. С. Лекарственная терапия воспалительного процесса / Я. С. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев. – М.: Медицина, 1988. – С. 152-153.

109. Симонов, П. Г. Изучение терапевтической эффективности нового антибактериального препарата Аргумистин при различных формах мастита у коров / П. Г. Симонов, А. И. Ашенбрэннер, Ю. А. Хапёрский, Б. В. Виолин [и др.]. - Аграрная наука. – 2016. – № 6. – С. 17-21.

110. Симонов, П. Г. Применение нового антибактериального препарата Аргумистин при терапии высокопродуктивных коров с

послеродовым гнойно-катаральным эндометритом / П. Г. Симонов, А. И. Ашенбреннер, Б. В. Виолин, С. В. Федотов [и др.]. - Ветеринария. – 2016. – № 12. – С. 17-20.

111. Симонов, П. Г. Сравнительная эффективность ветеринарных препаратов для лечения гнойно-катарального эндометрита у высокопродуктивных молочных коров черно-пестрой породы // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2014. – №. 8 (118)

112. Симонов П. Г., Семенихина Н. М. Распространение гинекологических заболеваний у коров в Алтайском крае //Аграрная наука-сельскому хозяйству. – 2016. – С. 282-284.

113. Симонов, П. Г. Испытание терапевтического действия препарата Аргумистин при эндометритах у коров / П.Г. Симонов и др. – Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – №. 2. – С. 249-252.

114. Смертина, Е.Ю. Экспериментальное обоснование и практическое применение физиотерапии при эндометритах и маститах, вызываемых условно-патогенной микрофлорой у коров : Дис... д-ра вет. наук / Е.Ю. Смертина.- Новосибирск, 2007. – С.327.

115. Чекункова, Ю. А. Профилактическая эффективность экологически безопасного препарата аргумистин при эндометритах у коров / Чекункова Ю. А., Симонов П. Г. //Селекция на современных популяциях отечественного молочного скота как основа импортозамещения животноводческой продукции. – Белгород.– 2018. – С. 308-312.

116. Чекункова, Ю. А. Экономическая эффективность применения экологически безопасного препарата аргумистина при эндометрите у коров / Чекункова Ю. А., Симонов П. Г. //Селекция на современных популяциях отечественного молочного скота как основа импортозамещения животноводческой продукции. – Белгород. – 2018. – С. 304-308.

117. Симонов, П. Г. Применение препарата Аргумистин® в терапии эндометрита у коров / Симонов П. Г. и др. Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии. – 2016. – С. 171-174.

118. Симонов, П. Г. Инновационный препарат аргумистин® в терапии острого послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров / Симонов П. Г. и др. – Актуальные проблемы и достижения в сельскохозяйственных науках. – 2016. – С. 37-41.

119. Скомарова, М. Н. Эффективность гинодиксина при серозном мастите у коров / М. Н. Скомарова, О. В. Распутина, Н. А. Шкиль // Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний : матер. Междунар. симпозиума. – Казань : ФГУ Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных. – 2005. – Часть 1. – С. 530-535.

120. Соколов, В. Д. Антимикробные средства в птицеводстве / В. Д. Соколов. – М.: Колос, 1984. – С. 3-7.

121. Соколов, М. Ю. Эффективность препарата Арговит при гастроэнтеритах, вызываемых патогенными энтеробактериями, у новорожденных телят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Соколов Максим Юрьевич. – Новосибирск, 2004. – 113 с.

122. Соколов, М. Ю. Эффективность препарата арговит при гастроэнтеритах, вызываемых патогенными энтеробактериями, у новорожденных телят: автореф. дис. ... канд. вет. наук / М. Ю. Соколов. – Новосибирск, 2004. – 20 с.

123. Сулейманов, С. М. Клинико-морфологические и ультраструктурные изменения при гнойно-катаральном эндометрите у коров / С. М. Сулейманов // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2011. – № 3. – С. 11.

124. Сулейманов, С. М. Лечебно-профилактическая эффективность тетраметра при эндометрите у коров / С. М. Сулейманов, И. Т. Шапошников,

А. А. Щербаков, П. А. Паршин [и др.] // Ветеринарная патология. – 2011. – № 2. – С. 72-76.

125. Таранов, Л. И. Серебряная вода: метод Таранова / Л. И. Таранов, И. А. Филиппова. – СПб.: Диля, 2009. – 160 с.

126. Титова М. А. Доклиническое исследование антибактериального препарата «Аргомаст», включающего наночастицы серебра / М. А. Титова, Н. А. Шкиль // Актуальные вопросы ветеринарной медицины. – 2012. – № 4. С. 165-166.

127. Титова, М. А. Доклиническое исследование антибактериального препарата «Аргомаст» включающего наночастицы серебра / М. А. Титова, Н. А. Шкиль // Актуальные вопросы ветеринарной медицины : матер. XI Сиб. вет. конф. / Новосибирский государственный аграрный университет. – Новосибирск, 2012. С. – 165-166.

128. Титова, М. А. Терапевтическая эффективность препарата «Аргомаст» при субклиническом мастите коров / М. А. Титова // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2012. – № 4. – С. 129-131.

129. Ткаченко, Ю. Г. Послеродовая и гинекологическая патология у коров в Калининградской области / Ю. Г. Ткаченко // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных : матер. Междунар. науч.-практ. конф. посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Г. А. Черемисинова и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров. – Воронеж : Истоки, 2012. – С. 473-478.

130. Трошина, Н. А. Тетрасолвин - эффективный препарат при лечении коров больных послеродовыми эндометритами / Н. А. Трошин, А. Н. Трошин // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии : матер. науч.-практ. конф., посвященной 55-летию Краснодарской НИВС. – Краснодар, 2001. – № 12. – С. 124-125.

131. Трошина, Н. А. Фармако-токсикологические свойства тетрасолвина и его применение в ветеринарии : дис. ... канд. вет. наук : 16.00.04 / Трошина Наталья Александровна. – Краснодар, 2008. – 172 с.

132. Турченко, А. Н. Неспецифический эндометрит коров (распространение, клиника, этиология) / А. Н. Турченко // Актуальные проблемы и достижения в области репродукции и биотехнологии размножения животных : сб. науч. тр. / Ставроп. ГСХА. – Ставрополь, 1998. – С. 124-128.

133. Турченко, А. Н. Разработка и усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий при остром послеродовом эндометрите у коров : дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.07 / Турченко Алексей Николаевич. – Воронеж, 1999. – 385 с.

134. Турченко, А. Н. Этиология и лечение послеродового эндометрита коров / А. Н. Турченко // Ветеринария. – 2001. – № 7. – С. 33-37.

135. Туфхатова, Р. Ф. Гематологические показатели кур при применении препаратов серебра / Р. Ф. Туфхатова, Е. В. Бессарабова // Птица и птицепродукты. – 2013. – №1. – С. 39.

136. Федотов, С.В. Мониторинг гинекологических болезней у коров в условиях крупного аграрного предприятия // С.В. Федотов, Симонов П.Г. - Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2011. – Т. 83. – № 9. – С.72-75.

137. Федотов, С.В. Репродуктивный статус коров в молочном скотоводстве Вологодской области // С.В. Федотов, А.В Панкратова, Ф.Н. Насибов, Н.Е. Гуслинский, Н.И. Анищенко. - Ветеринария. – 2013. – № 2. – С.32-35.

138. Федотов, С.В. Роль репродуктивных биотехнологий в развитии скотоводства //С.В. Федотов, А.В Панкратова, Ф.Н. Насибов, Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2013. – № 10. – С.72-74.

139. Федотов, С.В. Сравнительная эффективность ветеринарных препаратов для лечения гнойно-катарального эндометрита у высокопродуктивных молочных коров черно-пестрой породы // С.В. Федотов, П.Г. Симонов, А.А. Малышев, А.А. Кудринский. - Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2014. – № 8. – С.94-98.

140. Федотов, С.В. Коррекция лечебно-профилактических мероприятий при субинволюции матки и повышения плодовитости у мясного скота // С.В. Федотов, В.С. Авдеенко, А.Т. Жангалиева. - Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – №11 – С.130-135.

141. Федотов, С.В. Как сомнительная выгода становится на пути развития молочного животноводства // С.В. Федотов. - Ветеринария и жизнь. – 2017. – №1 – С. 8-10.

142. Федотов, С.В. Совершенствование диагностики и терапии акушерско-гинекологических заболеваний коров в условиях крупного животноводческого предприятия // С.В. Федотов, Н.С. Белозерцева, И.Р. Мясникова, В.В. Гоминюк. Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – № 3. – С.106-113.

143. Федотов, С.В. Диагностика и профилактика симптоматического бесплодия у коров // С.В. Федотов, Н.С. Белозерцева, И.М. Яхаев. - Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – №11 – С. 118-123.

144. Федотов, С.В. Показатели репродуктивной способности и молочной продуктивности черно-пестрых коров различного типа телосложения // С.В. Федотов, Н.С. Белозерцева, И.М. Яхаев, Эрмоса Гансе. - Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2018. – №2– С.102-107.

145. Федотов, С.В. Гинеколога-маммологическая диспансеризация лактирующих коров // С.В. Федотов, Н.С. Белозерцева, И.М. Яхаев.- Ветеринария. - 2020. - № 6. - С. 33-38.

146. Фирсов, Г.М. Метаболические изменения в организме коров больных метритом в ран-ний послеродовой период // Фирсов Г.М., Родин Н.В., Рыхлов А.С., Авдеенко В.С., Ахмадов В.Т. - Генетика и разведение животных. - 2021. - № 2. - С. 16-21.

147. Уэбб, Л. Ингибиторы ферментов и метаболизма. – М.: Мир, 1966. – 550 с.

148. Харченко, П. Д. Бердышев Г.Д., Степаненко П.З., Великоиваненко О.О. // Фізіологічний журнал, - 1972.(18) № 5, С. 596-600.

149. Хилькевич, Н. М. Причины и способ профилактики бесплодия коров / Н. М. Хилькевич, Л. А. Мугниева, Ч. В. Карцев // Вестник ветеринарии. – 1997. – № 6. – С. 23-27.

150. Хонин, Г. А. Исторические и современные аспекты этиологии и патологии заболевания репродуктивных органов / Г. А. Хонин, М. И. Петрова, М. Я. Домрачева // Ветеринария Кубани. – 2012. – № 4. – С. 11-14.

151. Чередков, С. Н. Эстрофан при эндометрите у коров / С. Н. Чередков, А. Г. Ботяновский, Э. Г. Бриль // Ветеринария. – 1984. – № 9. – С.48-49.

152. Ческидова, Л. В. Пенные аэрозоли в ветеринарном акушерстве / Л. В. Ческидова, Г. А. Востроилова // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Черемисинова Г. А. и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров (18-19 октября 2012 года, г. Воронеж). – Воронеж : Истоки, 2012. – 592 с.

153. Ческидова, Л. В. Ранозаживляющее действие примапена / Л. В. Ческидова, А. В. Топольницкая // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : матер. Междунар. науч.-

практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Черемисинова Г. А. и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров (18-19 октября 2012 года, г. Воронеж). – Воронеж : Истоки, 2012. – С. 543-544.

154. Ческидова, Л. В. Эффективность виапена при лечении больных острым послеродовым эндометритом коров / Л. В. Ческидова, Г. А. Востроилова // Ветеринарный врач. – 2014. – № 1. – С. 46-49.

155. Чомаев, А. М. После отела корова будет здорова / А. М. Чомаев, Ю. Клинский, В. Артюх // Молочное скотоводство. – 2007. – № 2. – С. 53-55.

156. Чупрын, С. В. Совершенствование методов лечения острого послеродового эндометрита у коров / С. В. Чупрын, Д. А. Ерин, В. И. Михалёв, Л. И. Ефанова // Достижение науки и техники АПК. – № 1. – 2012. – С. 45-47.

157. Шабунин, С. В. Пенные аэрозоли для лечения коров и свиноматок при эндометритах / С. В. Шабунин, Л. В. Ческидова, Г. А. Востроилова // Ветеринария. – 2014. – № 12. – С. 37-38.

158. Шабунин, С. В. Эффективность препаратов дифур и липотон для профилактики и терапии акушерско-гинекологических заболеваний у коров / С. В. Шабунин, Н. Ф. Курило, А. В. Галкин, Г. А. Востроилова // Современная ветеринарная защита коров высокопродуктивных пород : матер. I науч.-практ. конф. – Воронеж : ВНИВИПФиТ, 2005. – С. 40-43.

159. Шапошников, И. Т. Лечебное действие энроцида на коров, больных острым послеродовым эндометритом / И. Т. Шапошников, Н. Е. Папин, В. А. Степанов, Н. А. Шевченко // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных : матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Черемисинова Г. А. и 50-летию создания Воронежской школы ветеринарных акушеров (18-19 октября 2012 года, г. Воронеж). – Воронеж : Истоки, 2012. – С. 494-498.

160. Шапошников, И. Т. Лечение острого эндометрита у коров энроцидом / И. Т. Шапошников // Ветеринарный врач. – 2011. – № 5. – С. 51-53.

161. Шапошников, И. Т. Применение тетраметра при послеродовом эндометрите у коров / И. Т. Шапошников // Ветеринарный врач. – 2012. – № 1. – С. 33-35.

162. Шапошников, И. Т. Профилактическая эффективность диометра при остром эндометрите у коров / И. Т. Шапошников // Ветеринарный врач. – 2011. – № 4. – С. 34-35.

163. Шапошников, И. Т. Терапия эндометрита у коров ротационными препаратами / И. Т. Шапошников // Ветеринарная патология. – 2011. – № 3. – С. 51-54.

164. Шестаков, Д.В. Методы лечения коров, больных послеродовым эндометритом, препаратами полисан-1 и полисан-2: Автореф. дис. ... канд. вет. наук /Д.В.Шестаков; Воронежский госагроуниверситет им. К.Д. Глинки. - Воронеж, 2000.- 24 с.

165. Шкиль, Н. А. Антимикробные свойства, фармакологическая характеристика и терапевтическая эффективность препарата арговит при желудочно-кишечных болезнях телят / Н. А. Шкиль, В. А. Бурмистров, М. Ю. Соколов // Научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2011. – № 68. – С. 43-44.

166. Шкиль, Н. Н. Строение наноструктур препаратов серебра арговит и результаты его применения в ветеринарии / Н. Н. Шкиль, Е. В. Филатова, В. А. Бурмистров, Н. А. Шкиль // Актуальные вопросы ветеринарной медицины : матер. XIV Сиб. вет. конф. / Новосибирский государственный аграрный университет. – Новосибирск : ИЦ НГАУ, 2015. – С. 125-128.

167. Шкиль, Н.Н. Антибиотикорезистентность микроорганизмов и пути ее преодоления в ветеринарии // Труды международной научной онлайн-конференции «АгроНаука-2020». – 2020. – С. 198-202.

168. Ятусевич, Д. С. Эффективность препарата утерофлокс при лечении коров, больных послеродовым эндометритом / Д. С. Ятусевич, Р. Г. Кузмич // Учен. зап. Витебской гос. акад. вет. медицины. – 2011. – Т. 47. – Вып. 2. – ч. 2. – С. 114-116.

169. *Arthurs Veterinary Reproduction and Obstetrics. Eighth Edition/Edited by. David E. Noakes, Timothy J. Parkinson, Gary C.W. England// W.B. Saunders Comp. Ltd., 2001. - 868 p. (Reprinted 2007).*

170. Asian Pacific congress on antisepsis (4; 2001; Vancouver) Fourth Asian Pacific congress on antisepsis, Vancouver, Canada, July 18-20 : prog. / Ed. H. Kobayashi, M. Emini.- Basel etc. : Karger, 2002.- IV.

171. Azawi, O. I. Postpartum uterineinfectionin cattle / OI. Azawi // *Animal reproduction science.* – 2008. – V. 105. – № 3-4. – P. 187-208.

172. Ballas, P. Streptococcus uberis strains originating from bovine uteri provoke upregulation of proinflammatory factors mRNA expression of endometrial epithelial cells in vitro / Ballas, P., Gabler C, Wagener, K., Drillich, M., Ehling-Schulz, M.. - *Vet Microbiol* 2020; 245:108710.

173. Barlund, C. S. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. /Barlund, C. S., T. D. Carruthers, C. L. Waldner, and C. W. Palmer. 2008. *Theriogenology* 69:714–723.

174. Berg, D.K. Embryo loss in cattle between day 7 and 16 of pregnancy /Berg DK, van Leeuwen J, Beaumont S, Berg M, Pfeffer PL (2010) . - *Theriogenology* 73: 250-260.

175. Bondurant, R. H. 1999. Inflammation in the bovine female reproductive tract. *J. Anim. Sci.* 77(Suppl. 2):101–110.

176. Bonnett, B. N., S. W. Martin, and A. H. Meek. 1993. Associations of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 15:205–220.

177. Bobowiec, R. Crosstalk between coagulation and inflammation in mastitis and metritis in dairy cows / R. Bobowiec, J. Wessely-Szponder, P. Hola // *Acta Vet Hung.* – 2009. – V. 57(2). – P. 283-93.

178. Booth, N. H. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* / N. H. Booth, L.E. McDonald // Iowa State University Press. – 1988. – V. 66. – № 3. – 315 p.

179. Bradford, B. Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old fame /Bradford, B., Yuan, K., Farney, J., Mamedova, L. & Carpenter, A. - *J. Dairy Sci.* 2015; 98:6631-6650.

180. Bult, A. Silver sulfadiazine and related anti-bacterial metal sulfanilamides-facts and fancy / A. Bult // *Pharmacy International.* – 1982. – V. 3. – №. 12. – P. 400-404.

181. Corbail, L. B. *Haemophilus somnus*: bovine reproductive and respiratory disease / L. B. Corbail // *Canadian Veterinary Journal.* – 2001. – P. 99-102.

182. David E. *Veterinary Reproduction and Obstetrics. Ninth Edition* / E. David, J. Timothy. C. Gary, W. England // W.B. Saunders Elsevier. Ltd. – 2009. – P. 407-425.

183. Davies, P.H. Environmental Impacts of Artificial Ice Nucleating Agents 149 (1978) as cited in USEPA; Ambient Water Quality Criteria Doc: Silver p.B-8 (1980) EPA 440/5-80-07.

184. Diskin, M.G. Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants /Diskin MG, Morris DG (2008). *Reprod Domest Anim* 43: 2260-267.

185. Diskin, MG Embryo survival in dairy cows managed under pastoral conditions / Diskin, MG, Murphy JJ, Sreenan JM (2006). - *Ani Reprod Sci* 96: 297-311.

186. Dohoo, I. *Veterinary Epidemiologic Research. 1st ed.* / Dohoo, I., W. Martin, and H. Stryhn. 2003. AVC Inc., Charlottetown, Prince Edward Island, Canada.

187. Devender, Kumar. Discussion on Risk Factors, Therapeutic Approach of Endometritis and Metritis in Cattle / Devender Kumar, Satish and G.N. Purohit. A. - *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci* 2019; 8(5): 403-421.

188. Dubuc, J. Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows / Dubuc, J., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Walton, J.S., LeBlanc, S.J. - *J Dairy Sci* 2011; 94: 13251338.

189. Dohmen, M. J. Relationship between intra-uterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta / M. J. Dohmen, K. Joop, A. Sturk, P. E. J. Bols, A. C. M. Lohuis // *Theriogenology*. – 2000. – P. 1019-1032.

190. Donofrio, G. Bovine herpesvirus 4 is tropic for bovine endometrial cells and modulates endocrine function / G. Donofrio // *Reproduction*. – 2007. – V. 134. – №. 1. – P. 183-197.

191. Drillich, M. Efficacy of a treatment of retained placenta in dairy cows with prostaglandin F2 alpha in addition to a local antibiotic treatment / M. Drillich, A. Schroder, B. Tenhagen, W. Heuwer // *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*. – 2005. – № 112. – P. 174-179.

192. Ferreira, A. Estudo das infeccoes uterinas em va-cas leiteras / A. Ferreira // *Pesq. agropec. brasil*. – 1987. – № 22. – P. 339- 344.

193. Ferris, R. Therapeutics for infectious endometritis: a clinical perspective. *Rev. Bras. Reprod. Anim. Belo Horizonte* 2017; 41(1): 175-179.

194. Franko, G. Sulla patologia degli aborti mikotici nei bovini «Schweiz. Arch. Tierheilk» / G. Franko, C. Corteltzzi. – 1977. – № 19. – P. 313-327.

195. Etherington, W. G., S. Reproductive performance of dairy cows following treatment with cloprostenol 26 and/or 40 days postpartum: A field trial / Etherington, W. G., S. W. Martin, B. Bonnett, W. H. Johnson, R. B. Miller, N. C. Savage, J. S. Walton, and M. E. Montgomery. 1988. - *Theriogenology* 29:565–575.

196. Galvão, K. N. Effect of prostaglandin F2 $\alpha$  on subclinical endometritis and fertility in dairy cow / Galvão, K. N., M. Frajblat, S. B. Brittin, W. R. Butler, C. L. Guard, and R. O. Gilbert. 2009. - *J. Dairy Sci.* 92:4906–4913.
197. Gilbert, R. O. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows / Gilbert, R. O., S. T. Shin, C. L. Guard, H. N. Erb, and M. Frajblat. 2005. - *Theriogenology* 64:1879–1888.
198. Gröhn, Y. T. Effect of diseases on the culling of Holstein dairy cows in New York State / Gröhn, Y. T., S. W. Eicker, V. Ducrocq, and J. A. Hertl. 1998. - *J. Dairy Sci.* 81:966–978.
199. Etherington, W. G. Reproductive performance of dairy cows following treatment with cloprostenol 26 and/or 40 days postpartum: A field trial / Etherington, W. G., S. W. Martin, B. Bonnett, W. H. Johnson, R. B. Miller, N. C. Savage, J. S. Walton, and M. E. Montgomery. 1988. - *Theriogenology* 29:565–575.
200. Galvão, K. N. Effect of prostaglandin F2 $\alpha$  on subclinical endometritis and fertility in dairy cow / Galvão, K. N., M. Frajblat, S. B. Brittin, W. R. Butler, C. L. Guard, and R. O. Gilbert. 2009. - *J. Dairy Sci.* 92:4906–4913.
201. Gilbert, R. O. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows / Gilbert, R. O., S. T. Shin, C. L. Guard, H. N. Erb, and M. Frajblat. 2005. - *Theriogenology* 64:1879–1888.
202. Gröhn, Y. T. Effect of diseases on the culling of Holstein dairy cows in New York State / Gröhn, Y. T., S. W. Eicker, V. Ducrocq, and J. A. Hertl. 1998. - *J. Dairy Sci.* 81:966–978.
203. Galvão, K.N. Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows/ K.N. Galvão, L.F. Greco, J.M. Vilela, M.F. Sá Filho, J.E.P. Santos // *J. Dairy Sci.*- 2009. 92: 1532-42.
204. Gautam, G. Prevalence of endometritis during the postpartum period and its impact on subsequent reproductive performance in two Japanese dairy

herds / G. Gautam, T. Nakao, M. Yusuf, K. Koike // *Anim Reprod Sci.* – 2009. – V. 116 (3-4). – P. 175-87.

205. Gautam, G. Spontaneous recovery or persistence of postpartum endometritis and risk factors for its persistence in Holstein cows / G. Gautam, T. Nakao, K. Koike, ST. Long, M. Yusuf, RM. Ranasinghe, A. Hayashi // *Theriogenology.* – 2010. – V. 15; 73 (2). – P. 168-79.

206. Gilbert, R.O. Incidence of endometritis and effects on reproductive performance of dairy cows / Gilbert RO., Shin ST., Guard CL., Erb HN. - *Theriogenology* 1998. 31:1112-1118.

207. Gilbert, R.O. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows / Gilbert RO., Shin ST., Guard CL., Erb HN., Frajblat M. *Theriogenology* 2005; 64:1879-1888.

208. Grohn, Y.T. Reproductive performance of dairy cows /Grohn YT, HN Erb, CE McCulloch, HS SWalonemi / *Prev Vet Ved.*, 1990. - V. 8. - P.154-161.

209. Horak, D. Radiopaque poly (2-hydroxyethyl methacrylate) particles containing silver iodide complexes tested on cell culture / D. Horak, M. Cervinka, V. Puza // *Biomaterials.* – 1998. – V. 19. – №. 14. – P. 1303-1307.

210. Hut, T. K. Surgical wound infection: an overview / T. K. Hut // *Amer. Med. J.* – 1981. – V. 70. – № 3. – P. 712-718.

211. Kirk, R. W. *Current Veterinary Therapy XI* / R. W. Kirk, J. D. Bonagura // *Small Animal Practice.* Philadelphia : W.B.Saunders. – 1992.

212. Klasen, H. J. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver / H. J. Klasen // *Burns.* – 2000. – V. 26. – № 2. – P. 131-138.

213. Kobayashi, H. *Fifth Asian Pacific Congress on Antisepsis Proceedings* / H. Kobayashi // *Cairns.* 2005. – № 1. – P. 124-147.

214. Kasimanickam, R. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows / Kasimanickam, R., T. F. Duffield, R. A. Foster, C. J. Gartley, K. E. Leslie, J. S. Walton, and W. H.

Johnson. 2004. - *Theriogenology* 62:9–23.

215. Kasimanickam, R. A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows / Kasimanickam, R., T. F. Duffield, R. A. Foster, C. J. Gartley, K. E. Leslie, J. S. Walton, and W. H. Johnson. 2005. - *Can. Vet. J.* 46:255–259.

216. LeBlanc, S. Overall reproductive performance of Canadian dairy cows: Challenges we are facing / LeBlanc, S. 2005. - *Adv. Dairy Technol.* 17:137–157.

217. LeBlanc, S. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows / LeBlanc, S. J., T. F. Duffield, K. E. Leslie, K. G. Bateman, G. P. Keefe, J. S. Walton, and W. H. Johnson. 2002. - *J. Dairy Sci.* 85:2223–2236.

218. Laben, R. Factors affecting, milk yield and reproductive performance / R. Laben // *J. Dairy Sci.* – 2004. – P. 1004-1015.

219. Li D. Significance of nitric oxide concentration in plasma and uterine secretions with puerperal endometritis in dairy cows / D. Li, Y. Liu, Y. Li, Y. Lv, X. Pei, D. Guo // *Vet Res Commun.* – 2010. – V. 34. – P.112-113.

220. Lincke A. Subclinical endometritis in dairy cattle and its effect on fertility a review of recent publications / A. Lincke, M. Drillich, W. Heuwieser // *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* – 2007. – V. 120 (5-6). – P. 245.

221. McDougall, S. Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle / McDougall, S., R. Macaulay, and C. Compton. 2007. - *Anim. Reprod. Sci.* 99:9–23.

222. Markiewicz, H. Predisposing factors for puerperal metritis in cows / H. Markiewicz, K. Kuzma, E. Malinowski // *Bull.* – 2001. – V. 45. – № 2. – P. 281-288.

223. Marx, D. Ein Beitrag zur «optimalen» Länge der Rastzeit beim Rind / D. Marx, G. Oepke // *Zuchtungskunde.* – 1973. – V. 45. – № 3-4. – P. 190-207.

224. Meyer, D. J. *Veterinary Laboratory Medicine, Interpretation and Diagnosis* / D. J. Meyer, E. H. Coles, L. J. Rich // Philadelphia : W. B. Saunders. – 1992. – P. 123-130.

225. Noleto, P.G. Short communication: Glutamine modulates inflammatory responses to lipopolysaccharide in ex vivo bovine endometrium / Noleto, P.G., Saut J.P., Sheldon I.M. - *J Dairy Sci* 2017; 100:2207-2212.

226. Opsomer. G. Metritis and endometritis in high yielding dairy cows / G. Opsomer. A. de Kruif // *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*. – 2009. – P. 83-88.

227. Plaizier, J.C. Evaluation of overall reproductive performance of dairy herds / Plaizier JC, Lissemore KD, Kelton D, King GJ. - *J Dairy. Sci.* - 1998. - 81: 1848-1854.

228. Pleticha. S. Evaluation of the Metricheck device and the gloved hand for the diagnosis of clinical endometritis in dairy cows / S. Pleticha, M. Drillich, W. Heuwieser // *J DairySci.* – 2009. – V. 92(11). – P. 35.

229. Plontzke, J. Prevalence of Clinical Endometritis and its Impact on Reproductive Performance in Grazing Dairy Cattle in Argentina / J. Plontzke, L. Madoz, R. De la Sota, W. Heuwieser, M. Drillich // *Reprod Domest Anim.* – 2010. – V. 29. – P. 53.

230. Plontzke, J. Subclinical endometritis and its impact on reproductive performance in grazing dairy cattle in Argentina. / J. Plontzke, L.V. Madoz, RL. De la Sota, M. Drillich, W. Heuwieser // *AnimReprodSci.* – 2010. – 122(1-2):52-7.

231. Pleticha, S. Evaluation of the Metricheck device and the gloved hand for the diagnosis of clinical endometritis in dairy cows / Pleticha, S., M. Drillich, and W. Heuwieser. 2009. - *J. Dairy Sci.* 92:5429–5435.

232. Runciman, D. J. Comparison of two methods of detecting purulent vaginal discharge in postpartum dairy cows and effect of intrauterine cephalixin on reproductive performance / Runciman, D. J., G. A. Anderson, and J. Malmo. 2009. - *Aust. Vet. J.* 87:369–378.

233. Runciman, D. J. Use of postpartum vaginoscopic (visual vaginal)

examination of dairy cows for the diagnosis of endometritis and the association of endometritis with reduced reproductive performance / Runciman, D. J., G. A. Anderson, J. Malmo, and G. M. Davis. 2008. - Aust. Vet. J. 86:205–213.

234. Sakala, I. Vzťah *Escherichia freundii* k porucham plodnosti / I. Sakala, I. Kazda, K. Turesek, Z. Mullerova // Veter. Casopis. – 1981. – V. – 10. – № 4. – P. 334-344.

235. Sandals, W. C. The effects of retained placenta and metritis complex on reproductive performance in dairy cattle a case control study / W. C. Sandals, R. A. Curtis, J. F. Cote // Can. Vet. J. – 1999. – P. 131-135.

236. Schnyder, D. Veränderungen am Endometrium der Kuh nach intrauterines Applikation verschiedener Medikamente / D. Schnyder, U. Kupfer, R. Zwahlen // Schweiz. Arch. Tierheilk. – 1990. – V. 132. – № 7. – P. 353-364.

237. Sheldon, I.M. Innate immunity and inflammation of the bovine female reproductive tract in health and disease / Sheldon, I.M., Cronin, J.G., Healey, G.D., Gabler, C., Heuwieser, W., Strey, D., et al. - Reproduction 2014; 148: 41-51.

238. Sheldon, I. M. Defining postpartum uterine disease in cattle / Sheldon, I. M., G. S. Lewis, S. LeBlanc, and R. O. Gilbert. - Theriogenology. 2006. 65:1516–1530

239. Smith, B. I. Therapeutic and management options for postpartum metritis in dairy cattle / B. I. Smith, C. A. Risco // Comp Contin Educ Pract Vet. – 2002. – V. 24. – P. 92-100.

240. Smith, B. I. Therapeutic and management options for postpartum metritis in dairy cattle / B. I. Smith, C. A. Risco // Comp Contin Educ Pract Vet. – 2002. – V. 24. – № 92. – P. 100.

241. Venigopal, B. Metal toxicity in mammals / B. Venigopal, T. D. Luckey. – N.Y.; L.: Plenum Press. – 1978. – V. 2. – P. 410.

242. Wohanka, K. Untersuchungen über C pyogenesinfektionen der Geschlechtsorgane beim nichtträchtigen Rinde / K. Wohanka, T. Hubrig // Zuchthygiene. – 1991. – V. – 5. - №. 6. – P. 367-375.

243. Walsh, S.W. A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows / Walsh SW, Williams EJ, Evans AC (2011). - Anim Reprod Sci 123: 127-138.

244. Wysor, M. S. Orally-administered silver sulfadiazine: chemotherapy and toxicology in cf-1 mice : Plasmodium berghei (malaria) and Pseudomonas Aeruginosa / M. S. Wysor // Chemotherapy. – 1975. – V. 21. – №. 5. – P. 302-310.

245. Zerbe, H. Lochial secretions of Escherichia coli-or Arcanobacterium pyogenes-infected bovine uteri modulate the phenotype and the functional capacity of neutrophilic granulocytes / H. Zerbe //Theriogenology. – 2002. – V. 57. – №. 3. – P. 1161-1177.

246. Zerobin, K. Fertilitatskontrolle beim Rind / K. Zerobin // Schweizerische landwirtschaftliche Forschung. – 1970. – V. 9. – № 1. – P. 1-22.

## 8. ПРИЛОЖЕНИЕ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **203 141**<sup>(13)</sup> **U1**

(51) МПК  
A61D 9/02 (2006.01)  
A61D 17/00 (2006.01)  
A61D 99/00 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61D 9/02 (2020.08); A61D 17/00 (2020.08); A61D 99/00 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020122097, 03.07.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
03.07.2020Дата регистрации:  
23.03.2021Приоритет(ы):  
(22) Дата подачи заявки: 03.07.2020

(45) Опубликовано: 23.03.2021 Бюл. № 9

Адрес для переписки:  
656049, Алтайский край, г. Барнаул, пр.  
Красноармейский, 64, кв. 68, Козырев Алексей  
Анатольевич

(72) Автор(ы):

Бубнов Андрей Владимирович (RU),  
Клушин Михаил Сергеевич (RU),  
Симонов Павел Геннадьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Бубнов Андрей Владимирович (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2018114647 A, 23.10.2019. RU  
2009123473 A, 27.12.2010. EP 454553 A1,  
30.10.1991. US 2004078219 A1, 22.04.2004. US  
2005256423 A1, 17.11.2005.

(54) Вагинальное кольцевое устройство для диагностики и лечения болезней самок сельскохозяйственных животных

(57) Реферат:

Полезная модель относится к области ветеринарии, в частности к устройствам для измерения для диагностических целей, и может быть использовано для диагностики физиологического состояния, профилактики и лечения болезней самок сельскохозяйственных животных, преимущественно для коров, используемых для производства молока. Устройство выполнено в виде эластичного кольца с торцевой частью 1, верхней частью 2 и нижней частью 3, в которые встроены соответственно торцевой электрод-передатчик 4, подающий электрический ток, верхний и/или нижний электрод-приемники с возможностью

соприкосновения с внешней средой. Электрод-приемники находятся в разных плоскостях относительно торцевого электрода-передатчика 4. Вовнутрь тела эластичного кольца полностью встроены источник электрического тока 7, электронный блок управления 8 с антенной 9, который взаимодействует посредством двухсторонней беспроводной связи для передачи и приема сигналов управления с внешним телекоммуникационным устройством 10. Техническим результатом является повышение надежности при эксплуатации с расширенными диагностическими функциями и дополнительным терапевтическим эффектом.

RU 203141 U1

RU 203141 U1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**

о государственной регистрации программы для ЭВМ

**№ 2020667151****1Ф Автоматизация: Молочная ферма**Правообладатель: *Общество с ограниченной ответственностью «Агросервис» (RU)*Авторы: *Коваленко Александр Сергеевич (RU), Бубнов Андрей Владимирович (RU), Клушин Михаил Сергеевич (RU), Симонов Павел Геннадьевич (RU)*Заявка № **2020665315**Дата поступления **30 ноября 2020 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **21 декабря 2020 г.**Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности **Г.П. Ивлиев**

Федеральное агентство научных организаций России  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Алтайский научно-исследовательский институт  
животноводства и ветеринарии»

**Применение комплексного серебросодержащего  
препарата «Аргумистин» в ветеринарной  
акушерско-гинекологической практике**

*Методическое пособие*

Барнаул – 2015

УДК 619: 618: 615. 03

**Авторы:** Ю.А. Хаперский, А.И. Ашенбреннер, П.Г. Симонов, Н.Ю. Беляева, М.Ю. Соколов, Е.Н. Пшеничникова, Е.А. Кроневальд

**Рецензент:** доктор ветеринарных наук, профессор кафедры диагностики болезней, терапии, акушерства и репродукции животных МГАВМиБ – МВА им. К.И. Скрябина С.В. Федотов.

**Хаперский Ю.А.** Применение комплексного серебросодержащего препарата «Аргумистин» в ветеринарной акушерско-гинекологической практике / Ю.А. Хаперский, А.И. Ашенбреннер, П.Г. Симонов, Н.Ю. Беляева, М.Ю. Соколов, Е.Н. Пшеничникова, Е.А. Кроневальд. – Барнаул: АЗБУКА, 2015. – 16 с.

В методическом пособии приведены данные о фармако-токсикологических свойствах комплексного серебросодержащего препарата «Аргумистин». Дана характеристика профилактического и терапевтического действия аргумистина, а также рекомендованы эффективные схемы применения данного препарата при эндометритах и маститах у высокопродуктивных коров. Представлены результаты о влиянии аргумистина на морфобиохимические показатели крови коров больных различными формами эндометрита.

Методическое пособие предназначено для научных работников, аспирантов, ветеринарных специалистов сельскохозяйственных предприятий.

Рекомендовано к изданию методическим советом ФГБНУ АНИИЖиВ (протокол № 05 от 24 ноября 2015 года)

- © Хаперский Ю.А., 2015.
- © Ашенбреннер А.И., 2015
- © Симонов П.Г., 2015.
- © Беляева Н.Ю., 2015.
- © Соколов М.Ю., 2015.
- © Пшеничникова Е.Н., 2015.
- © Кроневальд Е.А., 2015.
- © ФГБНУ АНИИЖиВ, 2015.



#### Акт

производственной апробации препарата «Аргумистин 0,001% и 0,005%» при лечении эндометритов у высокопродуктивных лактирующих коров ч/н породы.

Нами, главным ветеринарным врачом ФГУП ПЗ «Комсомольское» Россельхозакадемии Павловского района Алтайского края Малышевым Александром Алексеевичем, ветеринарным врачом — гинекологом ФГУП ПЗ «Комсомольское» Россельхозакадемии Симоновым Павлом Геннадьевичем, ветеринарным врачом консультантом ООО «Нанобиотех» Букреевым Николаем Васильевичем составлен настоящий акт о апробации препарата «Аргумистин 0,001% и 0,005%» в дозировках 50,70 и 100 мл., при лечении эндометритов у коров.

Антисептический серебросодержащий препарат «Аргумистин» вводили коровам внутриматочно при помощи шприца Жанэ и катетера для искусственного осеменения совместно с внутримышечным введением утеротона (пропранолола гидрохлорид). В качестве препаратов сравнения применялись Эндометромаг - Био — антисептик на гелевой основе из группы четвертично - аммонийных соединений с добавкой пропранола (утеротоническое средство), Цефтонит — антибактериальный препарат группы цефалоспоринов четвертого поколения, Метрикур — антибактериальный препарат группы цефалоспоринов первого поколения.

Было сформировано 4 опытные группы и 2 группы контрольные с гнойно-катаральным эндометритом. Коровам первой опытной группы (15 голов) вводили Аргумистин 0,005% в дозе 50 мл внутриматочно 3кратно через 48 часов и утеротон в дозе 10 мл, 3кратно через 24 часа. Коровам второй группы (15 голов) вводили Аргумистин 0,005% в дозе 70мл 3кратно внутриматочно через 48 часов и утеротон 3кратно в дозе 10 мл через каждые 24 часа. Коровам третьей группы (15 голов) вводили препарат Аргумистин 0,001% в дозе 70 мл внутриматочно 3кратно через каждые 24 часа и утеротон в дозе 10 мл, 3кратно через каждые 24 часа. Коровам четвертой группы (15 голов) вводили препарат Аргумистин 0,001% в дозе 100 мл 3 раза каждые 24 часа и утеротон 3кратно в дозе 10 мл каждые 24 часа. В первой контрольной группе коров (15 голов) применяли препарат Эндометромаг -Био в дозе 100 мл внутриматочно 3кратно с интервалом 48 часов. Во второй контрольной группе коров (15 голов) применяли препарат Цефтонит в дозе 10 мл внутримышечно 5 раз каждый день и утеротон в дозе 10 мл каждые 24 часа внутримышечно 5 раз.

В результате проведенного лечения выздоровление наступило (при ректальном исследовании матка пришла в норму по размерам и тону, без патологических выделений) в первой опытной группе (15 голов) у 15 коров, из которых пришли в охоту и осеменены 13 голов в среднем через 46 суток после отёла. Во второй опытной группе (15 голов) выздоровление наступило у 15 коров, из которых пришли в охоту и было осеменено 14 голов в среднем через 31,2 суток после отёла. В третьей опытной группе (15 голов) выздоровление наступило у 15 голов, из которых пришли в охоту и были осеменены 14 голов в среднем через 26,5 суток после отёла. В четвертой опытной группе (15 голов) выздоровление наступило у 14 голов, пришли в охоту и были осеменены 12 голов в среднем через 32,8 суток после отёла.

В первой контрольной группе (15 голов) выздоровление наступило у 14 коров, пришли в охоту и были осеменены 11 голов в среднем через 33 суток после отёла. Во второй контрольной группе (15 голов) выздоровление наступило у 13 голов, пришли в охоту и были осеменены 11 голов в среднем через 34 суток после отёла.

В опыте с хроническим эндометритом было сформировано так же 4 опытные группы. Коровам первой опытной группы (15 голов) вводили «Аргумистин 0,005%» в дозе 50 мл внутриматочно 2 раза на 2 и 4 день и внутримышечно синестрол в дозе 3 мл на 1 и 3 день. Коровам второй опытной группы (15 голов) вводили «Аргумистин 0,005%» в дозе 70 мл внутриматочно на 2 и 4 день и внутримышечно синестрол в дозе 3 мл на 1 и 3 день. Коровам третьей опытной группы (15 голов) вводили «Аргумистин 0,001%» в дозе 70 мл внутриматочно на 2 и 4 день и внутримышечно синестрол в дозе 3 мл на 1 и 3 день. Коровам четвёртой группы (15 голов) вводили «Аргумистин 0,001%» в дозе 100 мл внутриматочно на 2 и 4 день и синестрол в дозе 3 мл внутримышечно на 1 и 3 день. В первой контрольной группе (15 голов) применялся препарат Эндометромаг-Био в дозе 70 мл внутриматочно на 2 и 4 день и синестрол внутримышечно в дозе 3 мл на 1 и 3 день. Коровам второй контрольной группы (15 голов) вводили Метрикур в дозе 19 мл однократно внутриматочно и синестрол внутримышечно в дозе 3 мл на 1 и 3 день.

В результате проведённого лечения выздоровление наступило: в первой опытной группе из 15 голов у 15 коров, из которых пришли в охоту и осеменены 15 голов. Во второй опытной группе из 15 голов все 15 голов, из которых пришло в охоту и осеменено 15 голов. В третьей опытной группе из 15 голов все 15 голов, из которых пришли в охоту и осеменены 15 голов. В четвёртой опытной группе из 15 голов выздоровело и пришло в охоту 14 голов, 1 голова была с остаточными гнойными выделениями и подверглась более длительному лечению.

В первой контрольной группе из 15 голов выздоровело и пришло в охоту 15 голов, у 1 коровы были обнаружены остаточные гнойные выделения. Во второй контрольной группе из 15 голов выздоровело и пришло в охоту 14 голов.

Остаточные гнойные выделения обнаружены в четвёртой опытной группе у 1 коровы при лечении гнойно-катарального эндометрита и у 1 коровы в четвёртой опытной группе с хроническим эндометритом, в первой контрольной группе у 1 коровы с гнойно-катаральным эндометритом и 1 коровы в первой контрольной группе с хроническим эндометритом, во второй контрольной группе у 2 коров с гнойно-катаральным эндометритом.

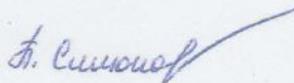
Таким образом, препарат Аргумистин показал высокую терапевтическую эффективность при лечении эндометритов коров в сравнении с аналогичным общепринятым препаратом Эндометромаг-Био, и антибактериальными препаратами Цефтонит и Метрикур.

Главный ветврач  
ФГУП ПЗ «Комсомольское»



А.А. Мальшев

Ветеринарный врач гинеколог  
ФГУП ПЗ «Комсомольское»

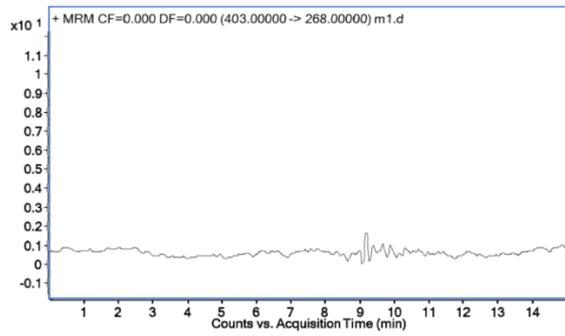


П.Г. Симонов

Ветеринарный консультант  
ООО «НаноБиотех»

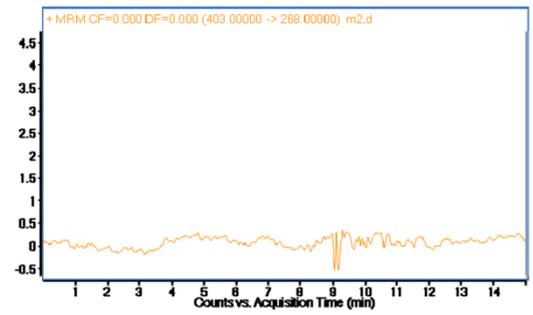


Н.В. Букреев



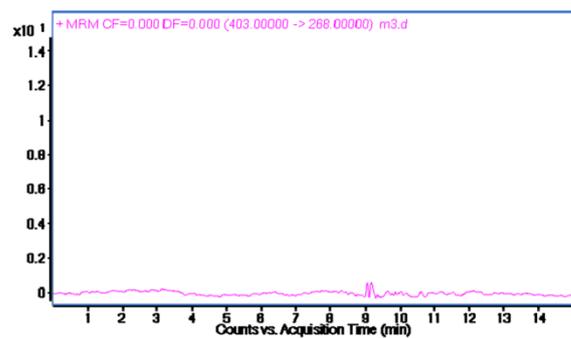
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9634 в/м 9:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



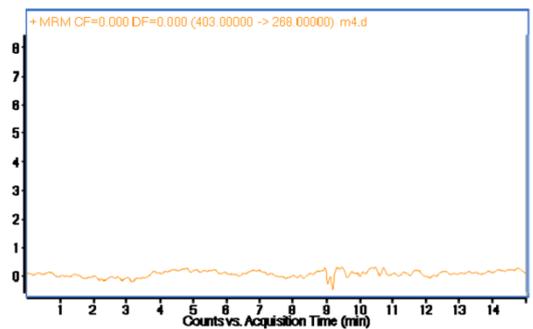
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9552 в/м 15:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



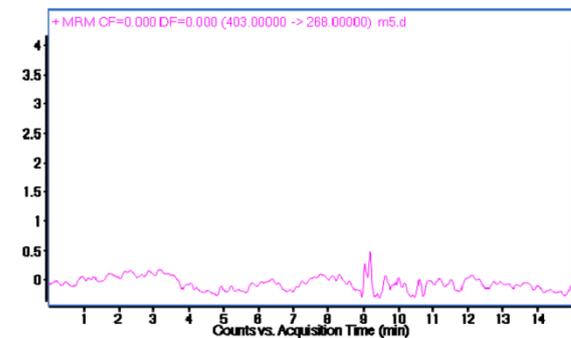
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9634 в/м 15:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



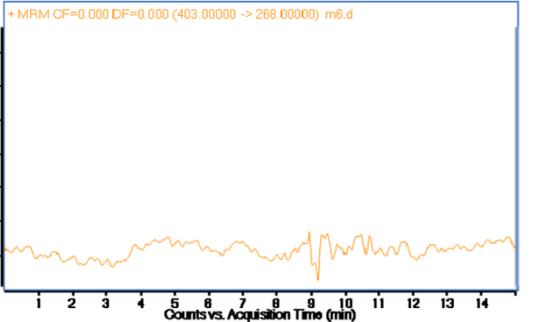
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9554 в/м 15:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



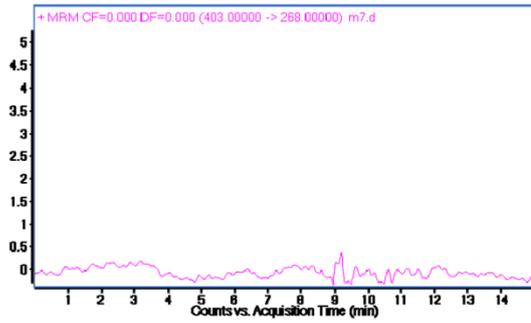
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9340 в/м 15:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



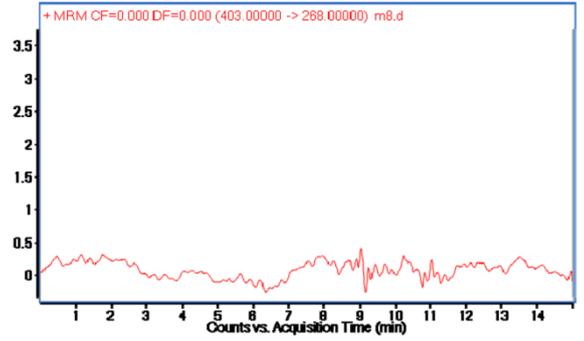
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 0598 в/м 15:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



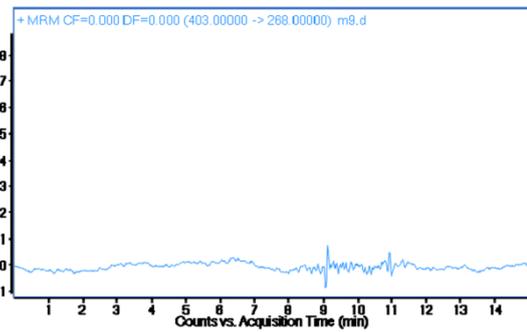
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 0602 в/п 15:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



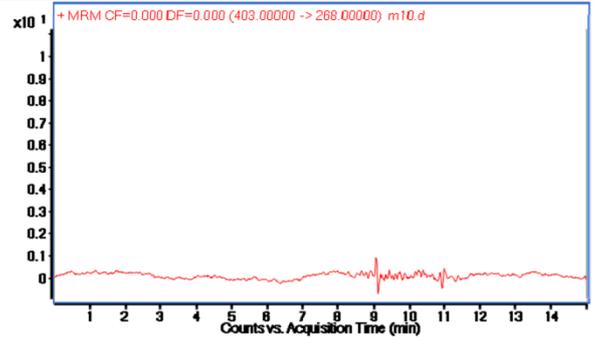
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9552 в/п 21:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



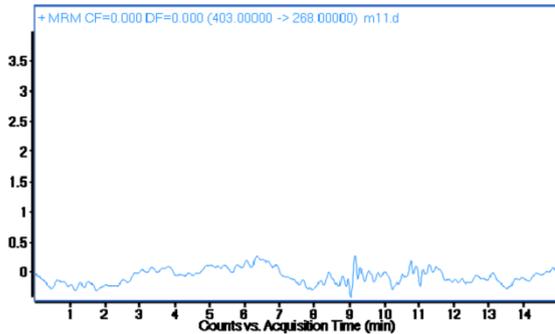
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9554 в/п 21:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



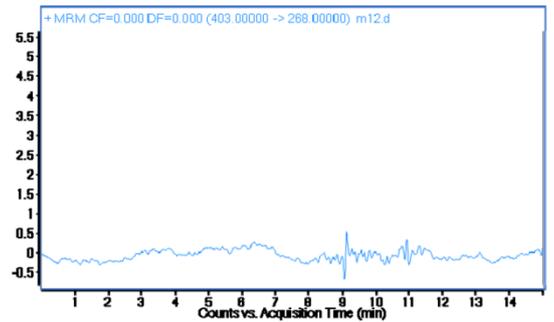
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 0598 в/п 21:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



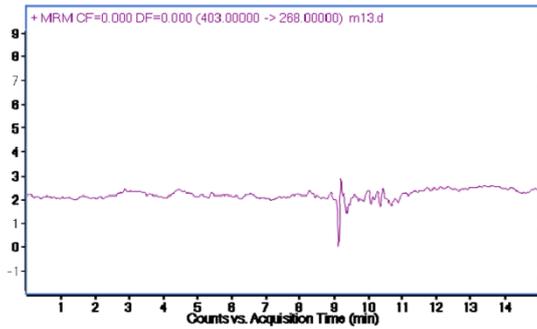
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9340 в/п 21:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



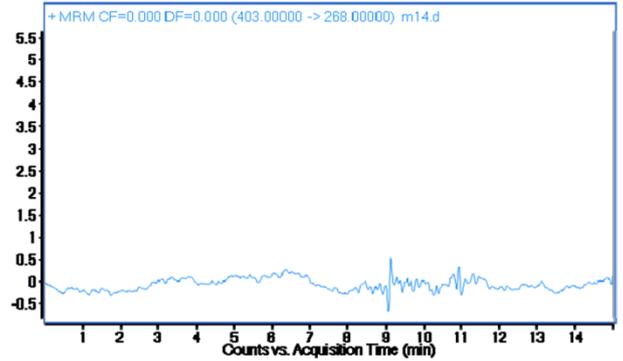
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 0602 в/п 21:00 27.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



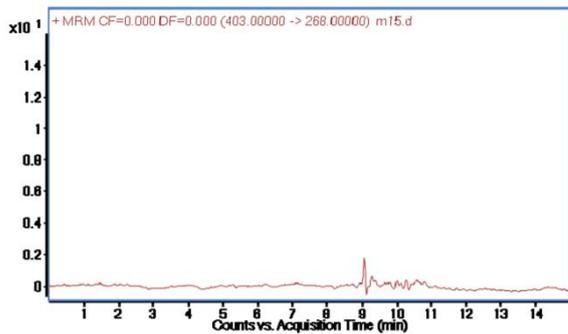
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9552 в/л 9:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



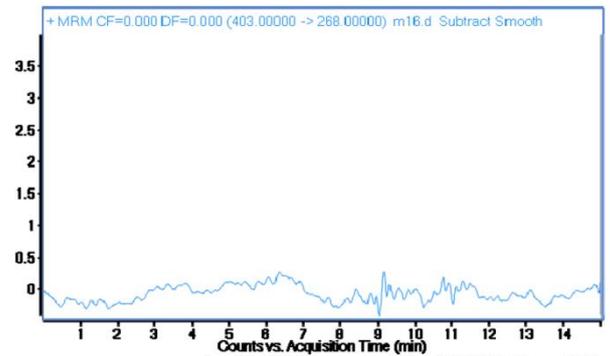
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9634 в/л 9:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



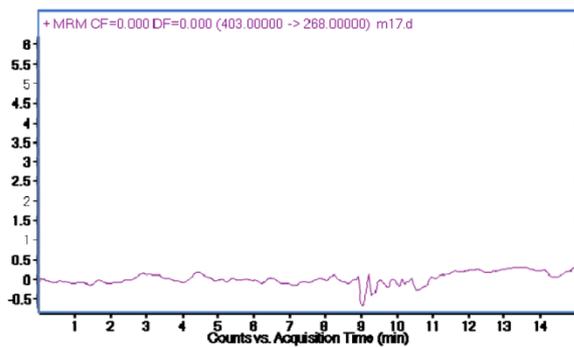
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9554 в/л 9:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



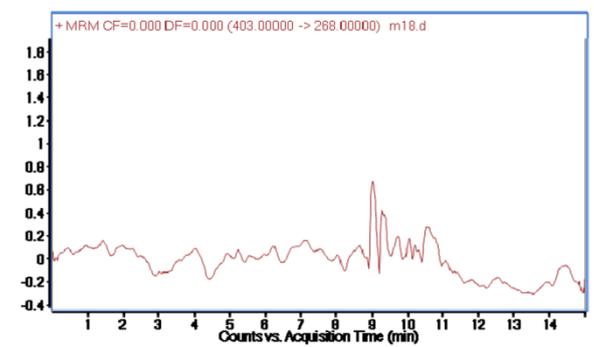
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9340 в/л 9:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



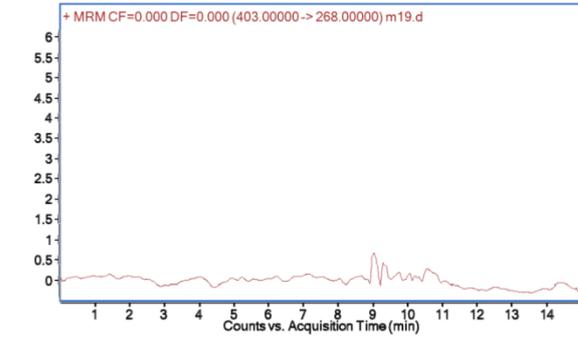
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 0598 в/л 9:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



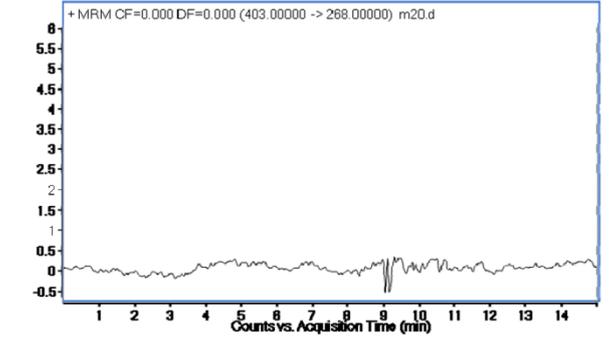
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 0602 в/л 9:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



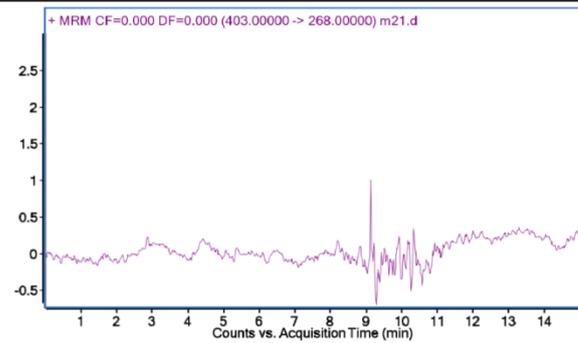
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9552 в/л 21:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



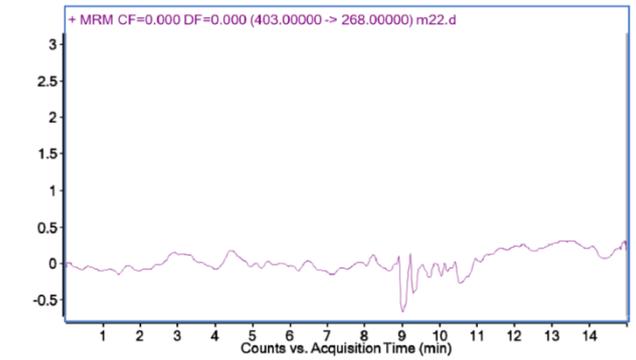
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9634 в/л 21:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



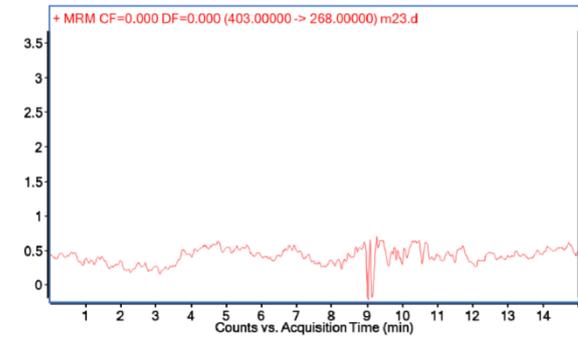
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9554 в/л 21:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



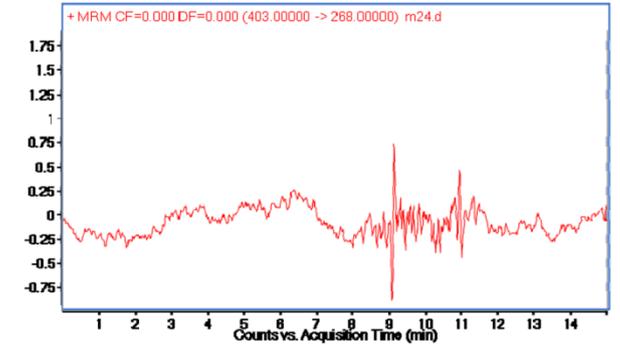
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9340 в/л 21:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



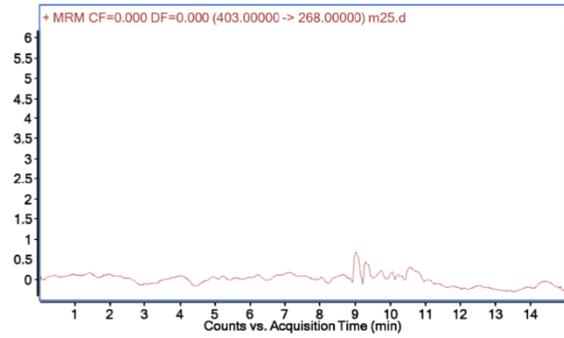
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 0598 в/л 21:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



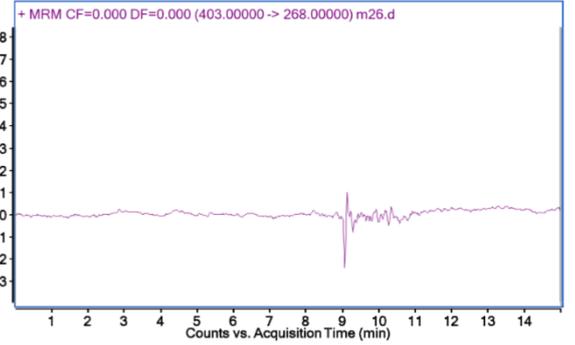
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 0602 в/л 21:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



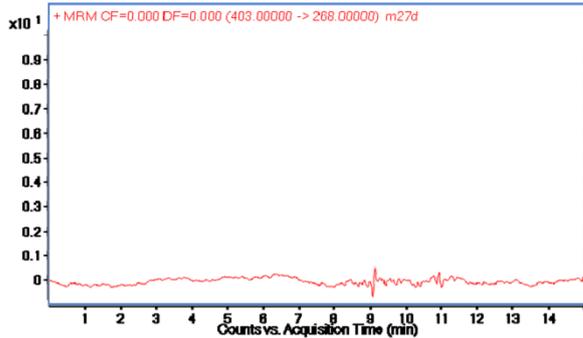
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9552 в/т 9:00 29.11.14. Колонка УМС-RackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



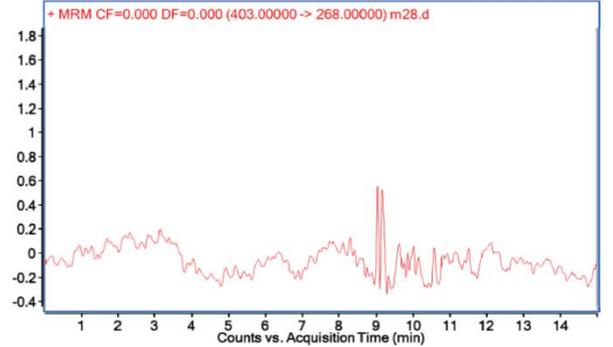
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9634 в/т 9:00 29.11.14. Колонка УМС-RackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



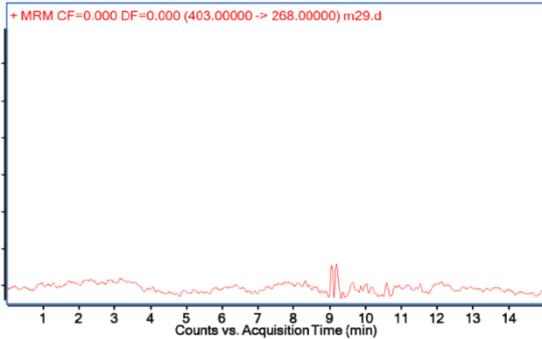
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9554 в/т 9:00 29.11.14. Колонка УМС-RackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



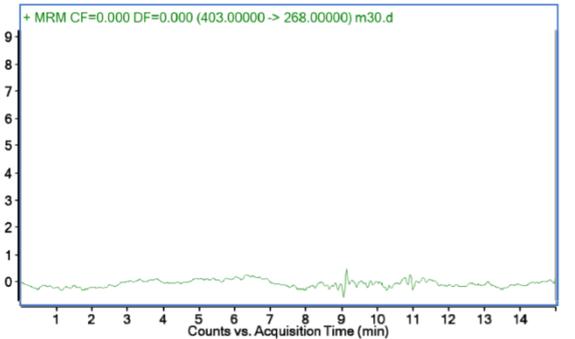
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9340 в/т 9:00 29.11.14. Колонка УМС-RackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



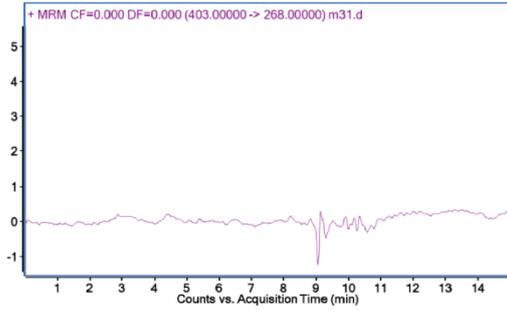
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 0598 в/т 9:00 29.11.14. Колонка УМС-RackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



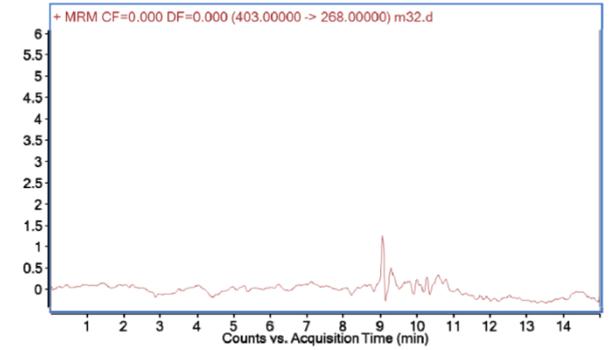
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 0602 в/т 9:00 29.11.14. Колонка УМС-RackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



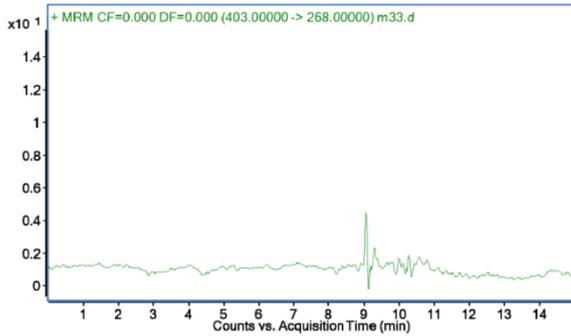
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9552 в/м 21:00 29.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



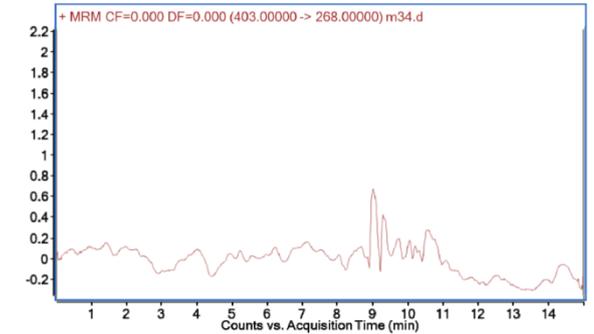
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9634 в/м 21:00 29.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



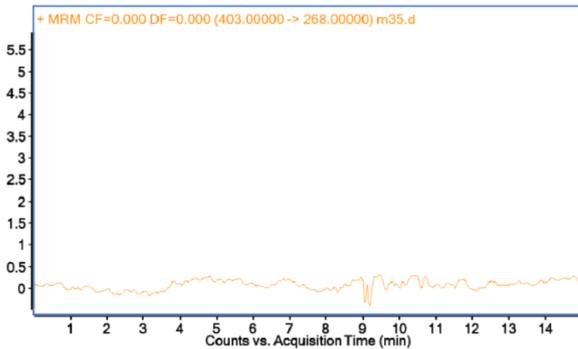
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9554 в/м 21:00 29.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



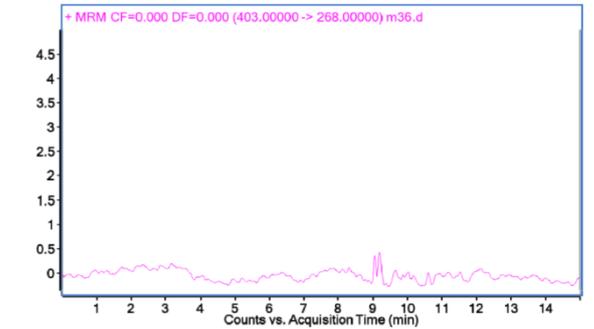
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9340 в/м 21:00 29.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



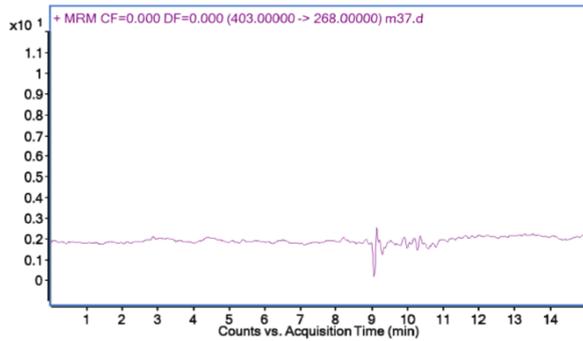
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 0598 в/п 21:00 29.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



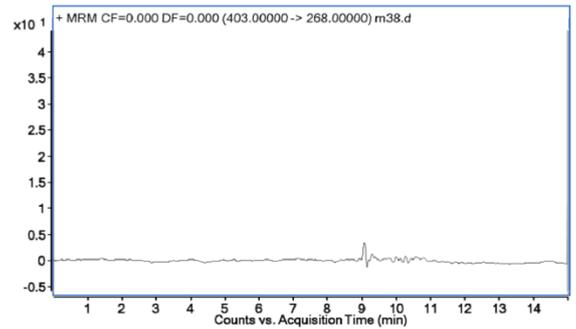
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 0602 в/п 21:00 29.11.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



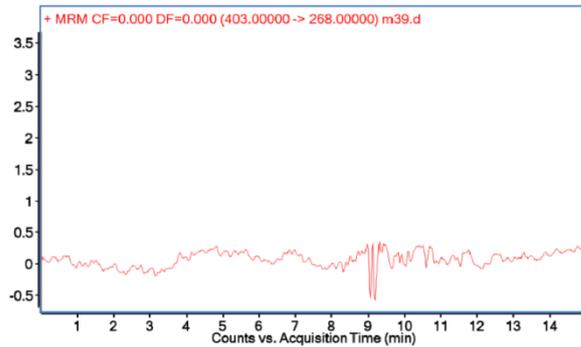
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9552 в/м 9:00 01.12.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



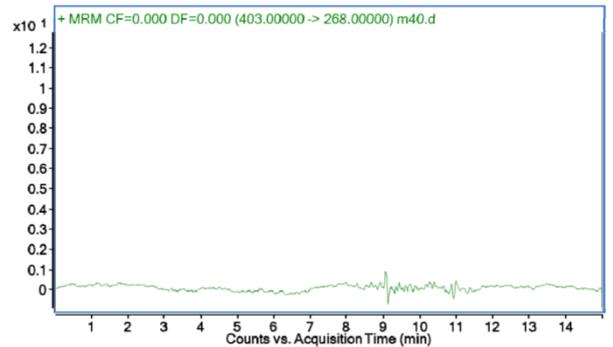
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9634 в/м 9:00 01.12.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



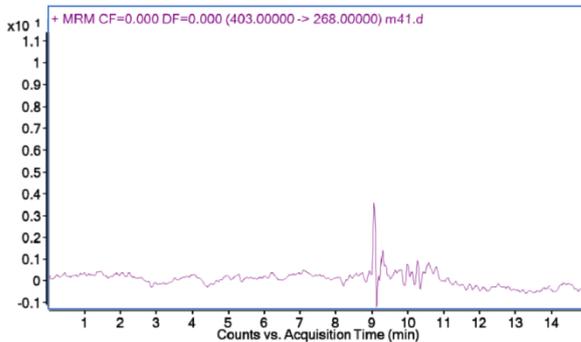
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9554 в/м 9:00 01.12.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



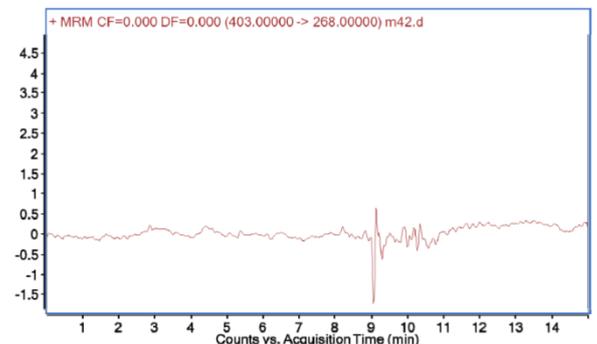
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 9340 в/м 9:00 01.12.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



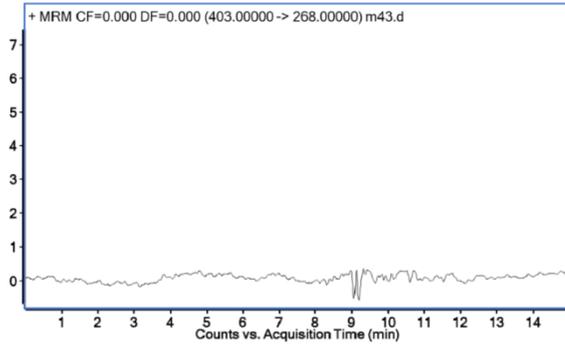
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 0598 в/м 9:00 01.12.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



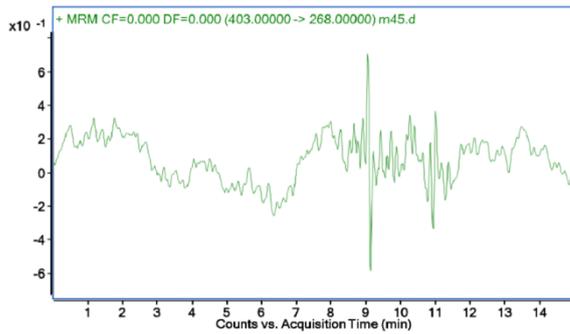
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца молока 0602 в/м 9:00 01.12.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



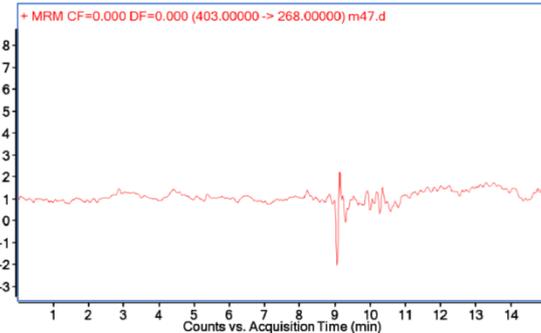
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9552 в/м 9:00 02.12.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



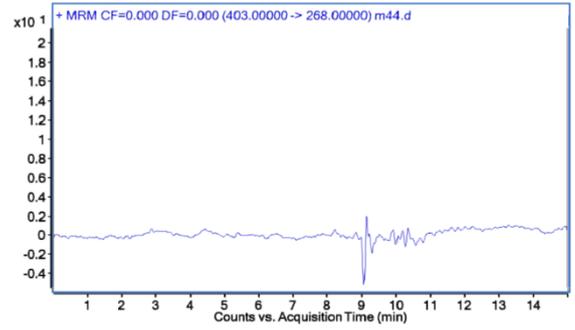
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9554 в/м 9:00 02.12.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



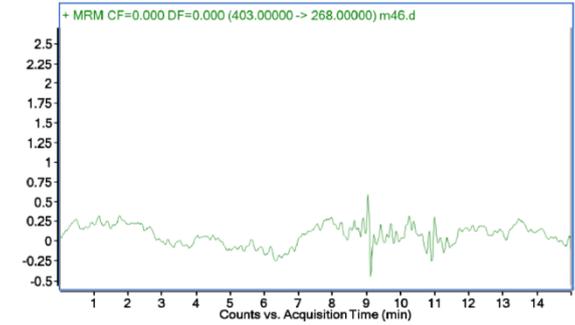
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 0598 в/м 9:00 02.12.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



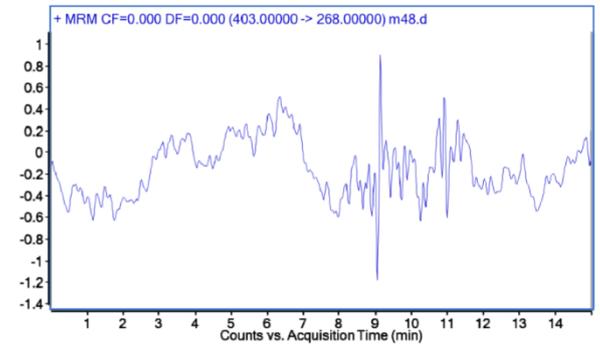
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9634 в/м 9:00 02.12.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



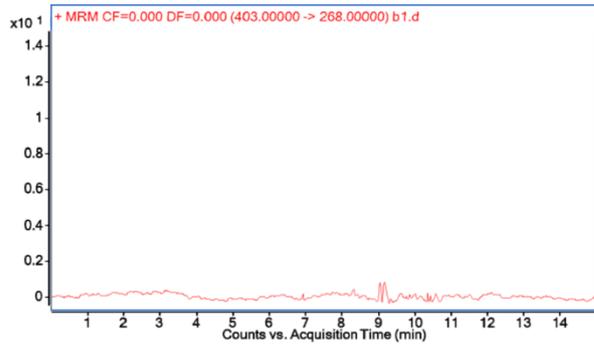
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 9340 в/м 9:00 02.12.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



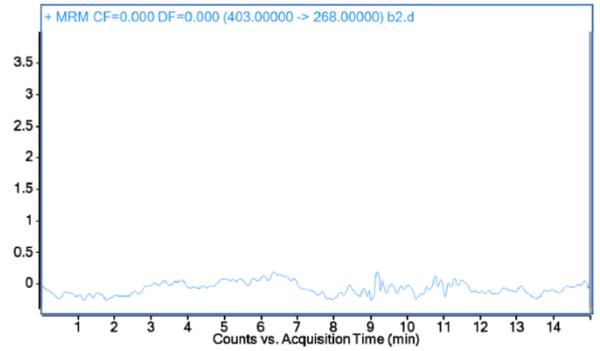
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца молока 0602 в/м 9:00 02.12.14. Колонка УМС-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой УМС Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



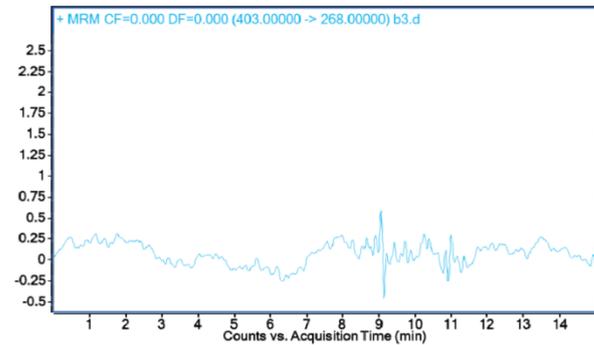
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 9552 9:00 27.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



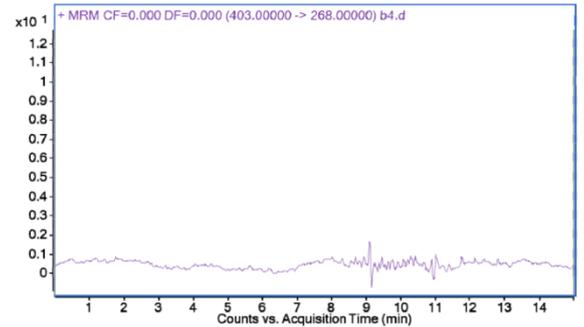
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 9634 в/м 15:00 27.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



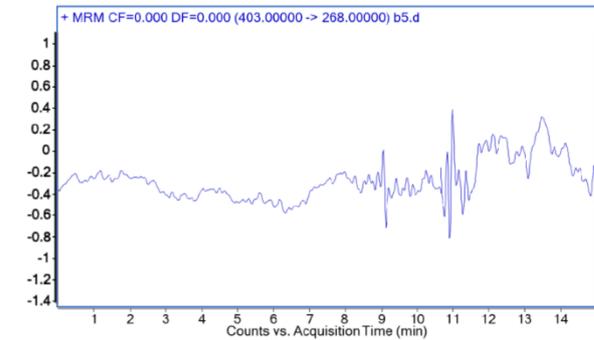
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 0598 в/л 15:00 27.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



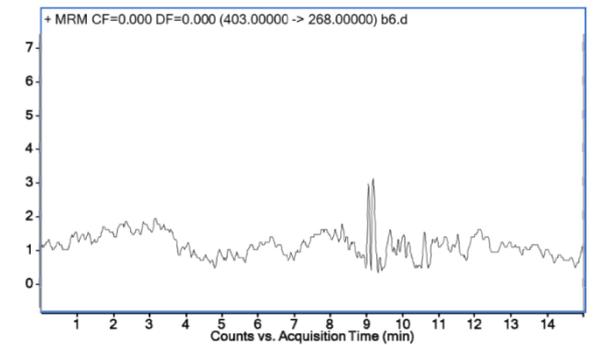
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 0598 в/л 15:00 27.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



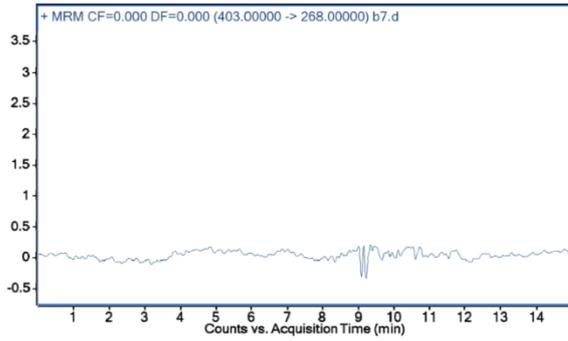
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 9554 в/м 21:00 27.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



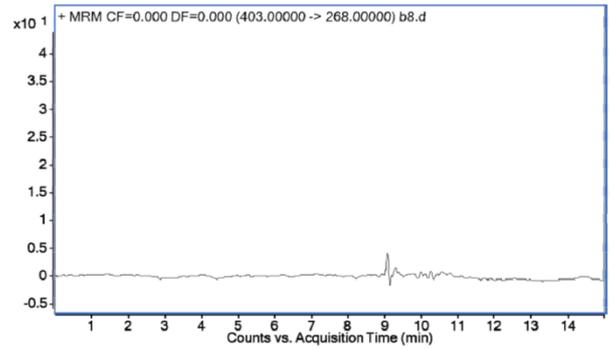
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 9340 в/л 21:00 27.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



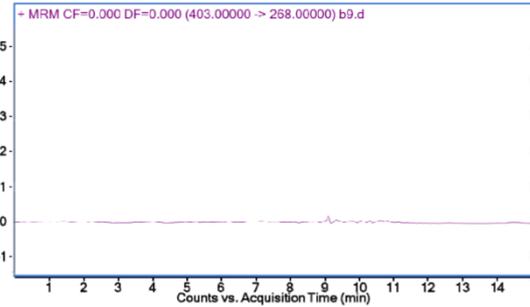
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 0602 в/л 21:00 27.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



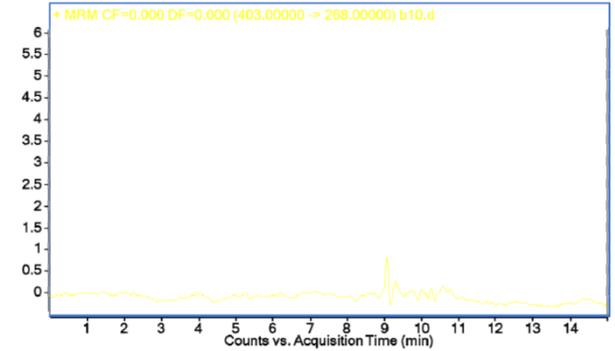
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 9634 в/л 9:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



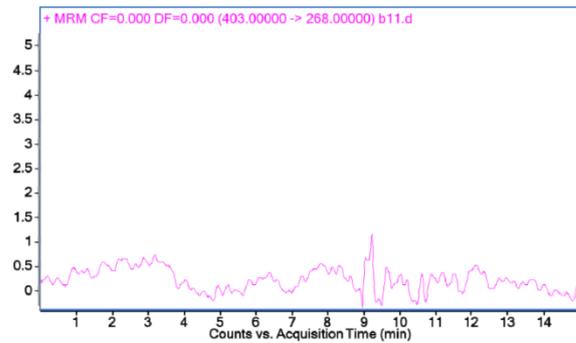
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 9554 в/л 9:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



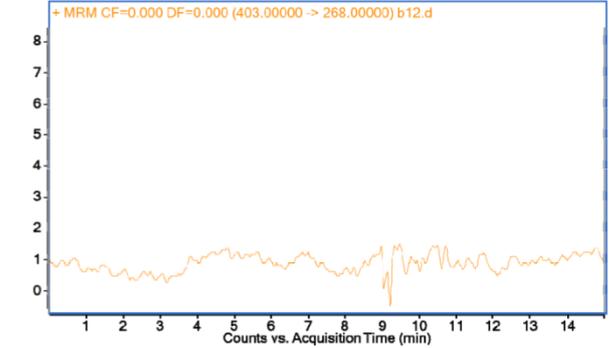
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 0598 в/л 9:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



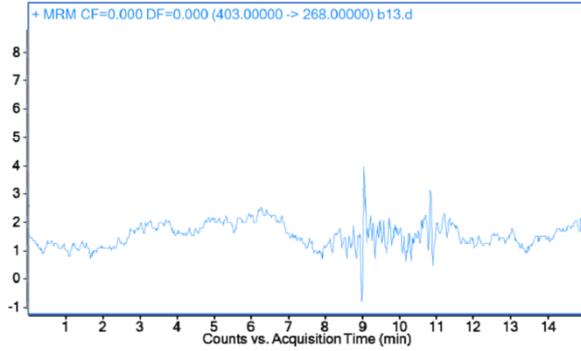
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 0602 в/л 9:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



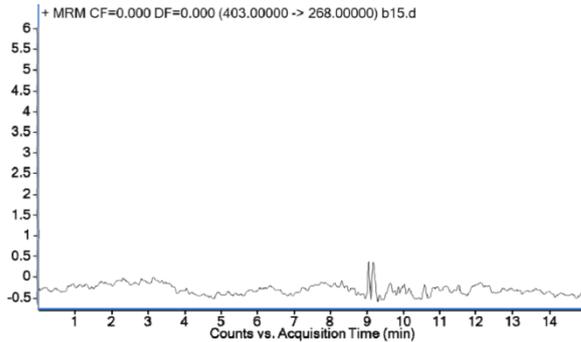
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 9552 в/л 15:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



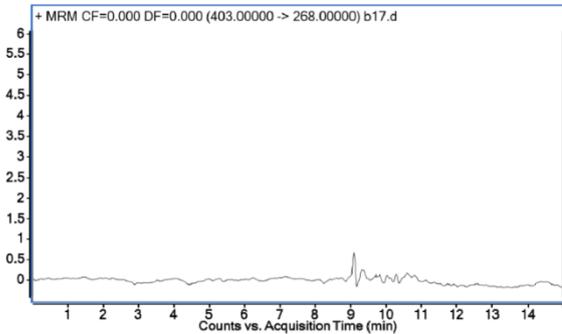
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца плазмы крови 9340 в/л 15:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



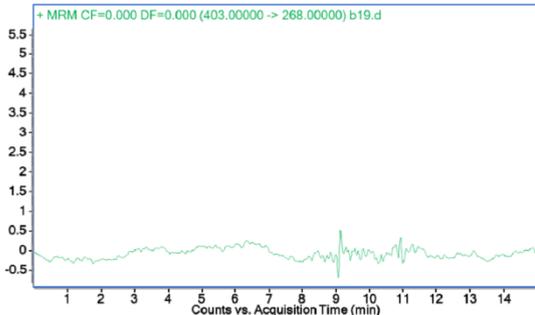
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца плазмы крови 0598 в/л 21:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



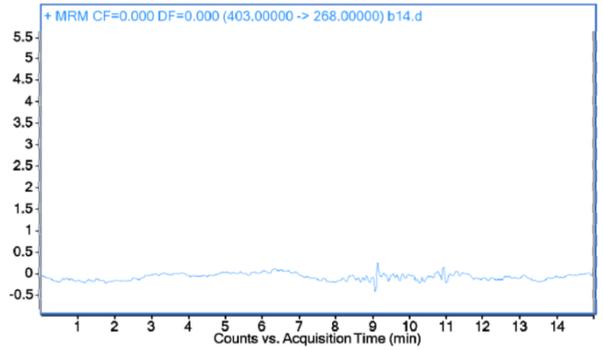
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца плазмы крови 9340 в/л 9:00 29.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



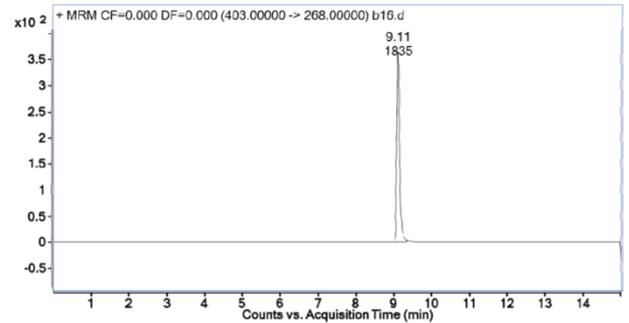
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца плазмы крови 9634 в/л 21:00 29.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



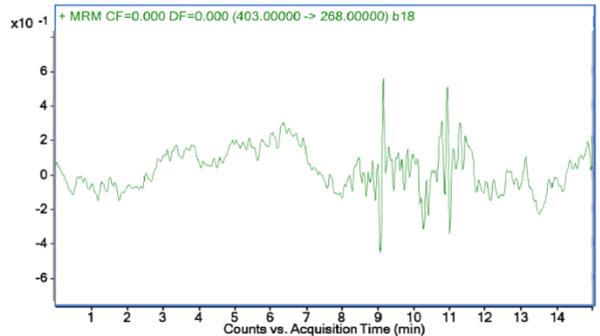
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца плазмы крови 9634 в/л 21:00 28.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



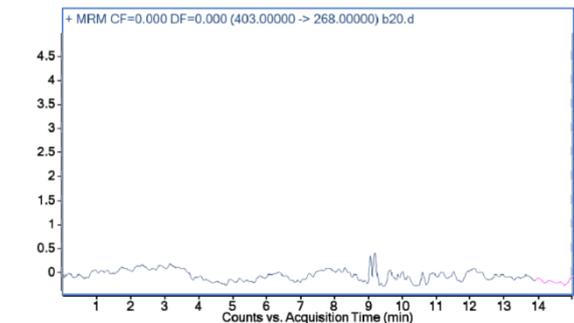
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца плазмы крови 9554 в/л 9:00 29.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» 6.4 мкг/л.



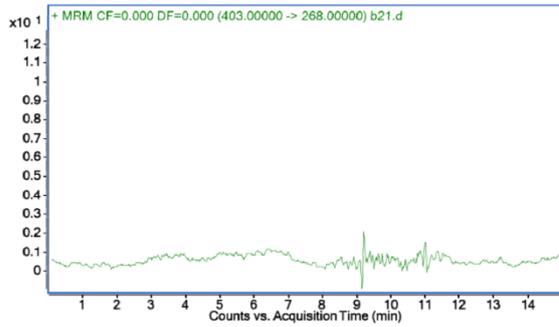
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца плазмы крови 0602 в/л 9:00 29.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



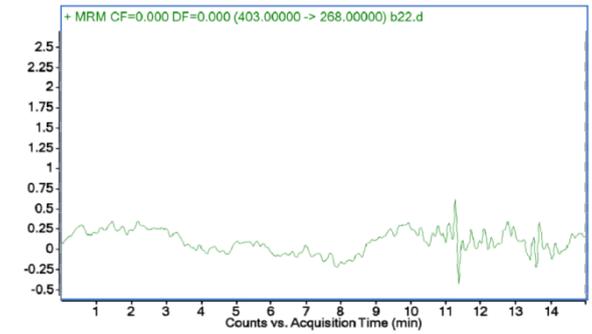
Хроматограмма по заданным реакциям (m/z 403-m/z 268) образца плазмы крови 0598 в/л 21:00 29.11.14. Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм). Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (pH 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%В, 4-10 мин 25-90%В, 10-11 мин 90-25%В, 11-15 мин 25%В.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



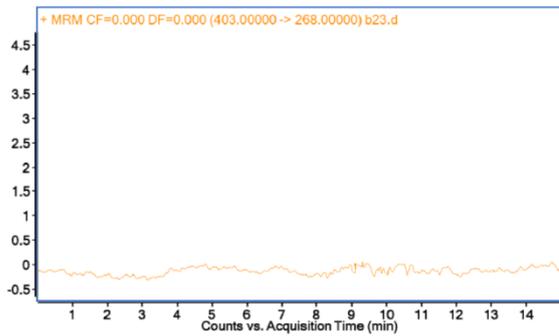
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 9552 в/л 9:00 01.12.14.  
 Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм).  
 Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%B, 4-10 мин 25-90%B, 10-11 мин 90-25%B, 11-15 мин 25%B.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



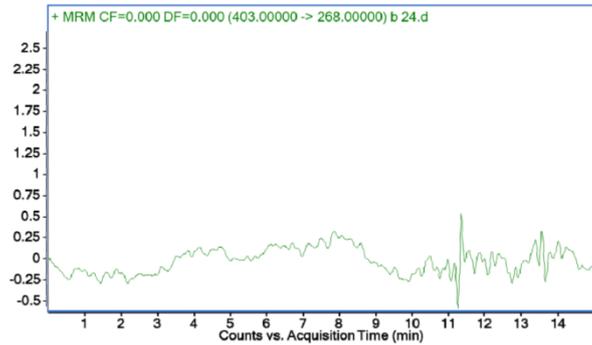
Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 9340 в/л 9:00 01.12.14.  
 Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм).  
 Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%B, 4-10 мин 25-90%B, 10-11 мин 90-25%B, 11-15 мин 25%B.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 9554 в/л 9:00 02.12.14.  
 Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм).  
 Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%B, 4-10 мин 25-90%B, 10-11 мин 90-25%B, 11-15 мин 25%B.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.



Хроматограмма по заданным реакциям ( $m/z$  403- $m/z$  268) образца плазмы крови 0602 в/л 9:00 02.12.14.  
 Колонка YMC-PackPro C-18 RS (150 × 2.1 мм, 3 мкм) с предколонкой YMC Pro C18 RS (10 × 2.1 мм, 3 мкм).  
 Подвижная фаза А: 10мМ формата аммония (рН 3.25), В: ацетонитрил. Программа градиента 0-4 мин 25%B, 4-10 мин 25-90%B, 10-11 мин 90-25%B, 11-15 мин 25%B.

Результат анализа: содержание препарата «Мирамистин» меньше 1.5 мкг/л.