

**БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВЛАСЕНКО СВІТЛАНА АНАТОЛІЇВНА

УДК 619:618.17-092:617.57/58-002.3:636.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ
ФУНКЦІЇ У ВИСОКОПРОДУКТИВНИХ КОРІВ ЗА ГНІЙНО-
НЕКРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ В ДІЛЯНЦІ ПАЛЬЦІВ**

16.00.05 – ветеринарна хірургія
16.00.07 – ветеринарне акушерство

Ветеринарна медицина

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора ветеринарних наук

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

Науковий консультант:
Рубленко Михайло Васильович,
доктор ветеринарних наук, професор,
академік НААН

Біла Церква – 2017

АНОТАЦІЯ

Власенко С.А. Патогенетичні механізми порушень репродуктивної функції у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальностями 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” та 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” (211 – Ветеринарна медицина). – Білоцерківський національний аграрний університет, Біла Церква, 2017.

Вперше, на основі клінічних досліджень, доведений негативний вплив ортопедичної патології у корів на їх відтворну функцію на всіх етапах репродуктивного циклу. Розкриті ендокринні механізми порушення фертильності високопродуктивних корів. Встановлено, що корегувальна дія продуктивності на відтворну здатність корів клінічно проявляється за середньорічних надоїв понад 7000 кг. У високопродуктивних корів збільшується частота ареактивного циклу на 34 %, ановуляції – 22, ембріональної резорбції – на 14 % та зменшується у 2,2 раза показник заплідненості. Водночас ризик виникнення післяродового парезу, залежування, субінволюції та метриту збільшується у 2,1–2,5 раза, а термін відновлення статевої циклічності вірогідно подовжується на 19–25 % і досягає $94,5 \pm 8,3$ – $121,6 \pm 14,1$ доби. Тривала анафродизія після родів зумовлюється підвищеною концентрацією у крові корів пролактину на тлі низького рівня гонадотропних гормонів. Так, у корів з продуктивністю 9000 кг уміст у сироватці крові пролактину в кінці післяродового періоду досягає $193,6 \pm 30,2$ нг/мл, що в 1,3 раза більше за показник у корів з надоєм 6000 кг та у 2,7 раза – корів з надоєм 4000 кг. Водночас концентрація фолікулостимулювального та лютеїнізуючого гормонів порівняно менша вдвічі і знаходиться на рівні $0,43 \pm 0,02$ та $0,72 \pm 0,03$ МО/л відповідно.

Ураженість кінцівок у корів української чорно-рябої молочної породи коливається в межах 17,6–46,8 %, української червоно-рябої молочної – 5,3–7,2, симентальської – 3,6–7,2, а в червоної степової не перевищує 3,6–5,8 %.

При цьому рівень продуктивності у корів цих порід не впливає на їх захворюваність. Натомість у корів голштинської породи виявлена найбільша частота ортопедичних хвороб, яка досягає 18,4–64,2 %, а за високих надоїв вона вірогідно збільшується на 17 %.

Найвищий ризик асоційованого розвитку гострого післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень кінцівок мають високопродуктивні корови після перших родів, з яких у 62,6 % випадків виникає така патологія.

Характер патології родів і післяродового періоду у корів залежить від термінів виникнення ортопедичної патології впродовж вагітності. Прояв ортопедичної патології у корів після родів зумовлює вірогідне збільшення субінволюції до 50,0–84,2 і метриту до 43,7–89,4 % та істотно знижує ефективність лікувальних заходів щодо акушерських хвороб.

Уперше встановлена коморбідність післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів. Визначена захворюваність корів, залежно від рівня їх продуктивності, віку та породи.

Визначено патогенетичну роль порушень стероїдогенезу, змін функції щитоподібної залози й рівня кортизолу у корів за гнійно-некротичних уражень кінцівок протягом вагітності, післяродового періоду та за акушерської і гінекологічної патології. В ортопедично хворих корів, порівняно зі здоровими, протягом вагітності знижується рівень прогестерону на 16,6–32,8 та естрадіолу – на 24,2–69,2 %. У післяродовий період порушення співвідношення між статевими стероїдними гормонами зумовлює перебіг інволюційних процесів у корів на тлі підвищеного в 7,6 раза рівня прогестерону і зменшених у 6,3 раза концентрацій тестостерону та на 68,5 % – естрадіолу, що є патогенетичним підґрунтям для розвитку акушерських хвороб і спільною ланкою асоційованого прояву з ортопедичною патологією. Розвиток у корів гострого післяродового метриту призводить до збільшення концентрації кортизолу в їх крові у 2,3 раза, персистенції жовтого тіла – у 7,2, а оофориту – у 6 разів. За гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців у корів, незалежно від їх репродуктивного статусу, рівень кортизолу вірогідно підвищується на 20,4–67,7 %, а за асоційованого

розвитку ортопедичної патології й післяродового метриту його показник збільшується у 2,5 раза. Ураження кінцівок супроводжуються зниженням функціональної активності щитоподібної залози, що характеризується зниженням рівня трийодтироніну з 3-го міс. вагітності до родів та впродовж післяродового періоду на 11,4–59,2 %, а також зменшенням концентрації тиреотропного гормону втричі перед родами.

Вперше визначені механізми трансформації місцевого гнійно-запального процесу в системний запальний синдром. Розкриті окремі закономірності розвитку гострої фази запальної реакції у корів за ортопедичної і акушерської патології та встановлено значимість фібриногену і цитокінів як біохімічних маркерів запалення. За фізіологічного перебігу вагітності цитокіновий профіль у корів характеризується високим рівнем у сироватці крові фактора некрозу пухлин (ФНП) – $47,7 \pm 12,8$ пг/мл, який у 2,5 раза знижується перед родами і після них. При цьому концентрації інтерлейкінів IL-1 α та IL-8 протягом гестаційного процесу є досить сталими, але із суттєвими індивідуальними рівнями. Водночас за наявності гнійно-некротичних уражень кінцівок рівень ФНП у вагітних корів нижчий у 2,3 раза, а після родів формується прозапальна цитокінемія за рахунок збільшення в 4,1 раза рівня хемотаксичного IL-1 α . За гострого і хронічного метриту формується прозапальна цитокінемія за рахунок IL-1 α та ФНП, рівні яких у крові вищі, ніж за інволюції матки в 1,5 та 8,1 раза. Водночас за коморбідного перебігу акушерської та гінекологічної патології з ортопедичною рівні в крові цитокінів суттєво підвищуються: за субінволюції – IL-1 α у 4,9 раза, ФНП – 9,8; за гострого метриту IL-1 α – у 3,3 раза. За хронічного метриту в корів зменшується у 5,8 раза рівень IL-8.

Фізіологічний перебіг гестаційного процесу в корів характеризується високим умістом загального білка в сироватці крові – $81,1 \pm 1,50$ г/л у період 3–4-го місяців вагітності, швидкоплинною фізіологічною гіпопротеїнемією – $68,6 \pm 1,29$ г/л перед родами та збільшенням показника церулоплазміну – $113,5 \pm 3,55$ і $74,5 \pm 1,57$ мг/л відповідно. За гнійно-некротичних уражень кінцівок рівень загального білка знижується на 3-му міс. вагітності в 1,1 раза, а

альбуміну на 7-му міс.та після родів – в 1,1 та 1,3 раза. При цьому протягом вагітності в ортопедично хворих корів рівень церулоплазміну вірогідно нижчий і розвивається реакція гострої фази, яка, крім гіперфібриногенемії та гіпоальбумінемії, проявляється збільшенням рівня в сироватці крові гаптоглобіну в 1,6–1,8, а після родів – у 2,3 раза.

Перебіг гестаційного процесу в корів характеризується підвищенням вдвічі рівня у плазмі крові оксиду азоту (NO) у передродовий період з наступною нормалізацією після родів – $22,3 \pm 0,97$ мкмоль/л. Однак за гнійно-некротичних уражень кінцівок його рівень у вагітних корів знижується, а в післяродовий період підвищується – $29,9 \pm 2,96$ мкмоль/л, що відображає стан ендотеліальної дисфункції. Ендотеліальна недостатність, у зв'язку з низьким рівнем NO – $14,4 \pm 1,6$ мкмоль/л, притаманна і післяродовій патології. У разі асоційованого її перебігу з ортопедичною рівень NO вищий в 1,3 раза, але в 1,2 раза нижчий за показник здорових тварин. Водночас із гнійно-некротичних вогнищ із ділянки пальців у кровообіг надходять протеолітичні ферменти медіаторного і бактеріального типу та продукти розщеплення їх субстратів з прокоагулянтними властивостями за зниженого інгібіторного потенціалу крові, що свідчить про формування системного запального синдрому. При цьому в крові із вени сафена збільшується сумарна протеолітична активність в 1,9 раза, фібринолітична – в 1,2, кількість розчинного фібрину – в 1,8 раза. Поряд з цим у синовії уражених кінцівок збільшується в 1,7 раза вміст розчинного фібрину та в 2,1 раза – α_2 -макроглобуліну.

Вперше для характеристики стану системи гемостазу та виявлення активації системи згортання крові у корів за нормальної вагітності та акушерських і гінекологічних хвороб розроблено комплекс лабораторних діагностичних скринінгових тестів та перевірено їх інформативність.

Отримані результати щодо поширеності та характеру порушень репродуктивної функції у корів внаслідок виникнення ортопедичних хвороб можна ефективно використовувати у менеджменті інтенсивного відтворення високопродуктивного молочного стада. Вперше обґрунтовано як

протипоказання для проведення гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу наявність у корів ортопедичної патології та обґрунтована необхідність проведення комплексного їх лікування.

Застосування розробленого комплексного лікування корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок та післяродовим метритом на основі антисептика декаметоксину на полімерній основі, дезагрегантів з імуномодельовальними властивостями і мазі Нітацид має високу ефективність, що проявляється у скороченні стадій гнійно-некротичного процесу в ділянці пальців до $7,6 \pm 0,4$ діб, інтенсивній регенерації тканин уже з четвертої доби, виділенні ексудату з матки до $6,9 \pm 0,2$ доби та нормалізації її морфофункціонального стану на $21,0 \pm 0,4$ добу. Повноцінне відновлення статевої циклічності у корів спостерігають через $32,0 \pm 1,7$ добу після лікування за заплідненості 70,6 %.

За матеріалами дисертаційної роботи видано 7 методичних рекомендацій, отримано два патенти України на корисну модель. Матеріали дисертаційної роботи використовують у навчальному процесі за програмою підготовки ОР “Бакалавр” та “Магістр” з дисципліни “Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології” і в програмах підвищення кваліфікації спеціалістів та підготовки ветеринарних репродуктологів на курсах післядипломного навчання “Відтворення сільськогосподарських тварин з основами сонографії”.

Ключові слова: високопродуктивні корови, репродуктивний цикл, гнійно-некротичні ураження кінцівок, акушерська та гінекологічна патологія, стероїдогенез, кортизол, тиреоїдні гормони, інтерлейкіни, фібриноген, гаптоглобін, церулоплазмін, оксид азоту, гемостаз, комплексне лікування.

Vlasenko S.A. Pathogenetic mechanisms of the reproductive function disorders in high-producing cows with purulent-necrotic lesions of the limbs. – Qualifying scientific work, manuscript.

The thesis for the degree of doctor of veterinary sciences on the specialties: 16.00.05 – “Veterinary Surgery” and 16.00.07 – “Veterinary Obstetrics” (211 – Veterinary Medicine). – Bila Tserkva National Agrarian University, Bila Tserkva, 2017.

For the first time, on the basis of clinical studies, the negative influence of orthopedic pathology in cows on their reproductive function during all stages of the reproductive cycle has been proved. The endocrine mechanisms of breeding fertility in highly productive cows are revealed. It has been established that the corrective influence of the level of production on reproductive ability of cows is clinically manifested when average annual milking productivity of cows is over 7000 kg. In high-yielding cows, the frequency of the arretractive cycle is increased by 34 %, anovulation – by 22, embryonic resorption – by 14 % and the fertility decreased by 2.2 times. At the same time, the risk of postpartum paresis, depression, uterine sub-evolution and metritis increases by 2.1–2.5 times, and the term of sexual cycle restoration is significantly lengthen (by 19–25 %) and reaches 94.5 ± 8.3 – $121.6 \pm 14,1$ days. Prolonged anaphrodesia after the delivery is due to an increased concentration of prolactin in the cows' blood with a low levels of gonadotropic hormones. Thereby, in cows with a productivity of 9000 kg, the content of blood serum prolactin at the end of the postnatal period reaches 193.6 ± 30.2 ng/ml, which is by 1.3 times more than in cows with 6000 kg and 2.7 times more than in cows with 4000 kg yearly milking productivity. At the same time, the concentration of follicle-stimulating and luteinizing hormone are relatively lower and reaches the level of 0.43 ± 0.02 and 0.72 ± 0.03 IU/L, respectively.

The spread of the extremities diseases in cows of the Ukrainian black-and-white milk breed varies in the range of 17.6–46.8 %, the Ukrainian red-white milk – in 5.3–7.2, the Simmental – 3.6–7.2, the Red-steppe breed do not exceed 3.6–5.8 %. At the same time, the level of productivity in cows of these breeds does

not affect their morbidity. Instead, the Holstein breed cows have the highest frequency of orthopedic diseases, which reaches 18.4–64.2 %, and for high-producing cows it credibly increase up to 17 %.

The highest risk of the associated development of acute postpartum metritis and purulent-necrotic limb lesions have highly productive cows after the first delivery, when in 62,6 % of the cases these pathologies are developed.

The nature of the pathologies during delivery and the postnatal period in cows depends on the timing of the occurrence of orthopedic pathology during pregnancy. The manifestation of orthopedic pathology in cows after delivery causes a credible increase in subinvolution up to 50.0–84.2 and metritis – 43.7–89.4 % and significantly reduces the effectiveness of therapeutic measures for obstetric diseases.

Co-morbidity of postpartum metritis and purulent-necrotic lesions of limbs in cows have been established for the first time. The morbidity incidence in cows was determined, depending on their level of productivity, age and breed.

The pathogenetic role of disorders of steroidogenesis and changes in the function of the thyroid gland and cortisol levels was established in cows with purulent-necrotic limb lesions during pregnancy, postnatal period and obstetric and gynecological pathology. In cows with orthopedic diseases comparing to healthy ones, during pregnancy there were found the decrease in progesterone (by 16.6–32.8) and estradiol (by 24.2–69.2 %) levels. In the postnatal period, the disturbances of the ratio between sex steroid hormones causes the course of involutional processes in cows going on the background of increased level of progesterone (by 7.6 times), the concentration of testosterone (by 6.3 times) and estradiol (by 1.69), which is a pathogenetic basis for the development of obstetric diseases and is a common link of the associated manifestation with orthopedic pathology. The development of acute postpartum metritis in cows lead to an increase in the concentration of cortisol in their blood by 2.3 times, the persistence of the yellow body – 7.2 times, and oophoritis – 6 times. For purulent-necrotic lesions in the digit region of cows, regardless of their reproductive status, cortisol levels are likely to increase by 20.4–67.7 %, and the associated rate of orthopedic pathology and

postpartum metritis increases by 2.5 times. Also, the diseases of the limbs were accompanied by a decrease in the functional activity of the thyroid gland, which was characterized by a decrease in the level of triiodothyronine from the third month of pregnancy and during the postnatal period by 11.4–59.2 %, as well as a decrease in the concentration of thyroid stimulating hormone before delivery by three times.

For the first time, mechanisms of transformation of local purulent-inflammatory process into systemic inflammatory syndrome have been established. There were revealed some regularity of the development of acute phase of inflammatory reaction in cows with orthopedic and obstetrical pathologies and the value of fibrinogen and cytokines as biochemical markers of inflammation was determined. In the physiological course of pregnancy, the cytokine profile of the cows was characterized by a high level of serum tumor necrosis factor (TNF) – 47.7 ± 12.8 pg/ml, which was reduced by 2.5 times before and after delivery. At the same time, the concentration of IL-1 α and IL-8 interleukins during the gestational process was rather stable, but with significant individual levels. At the same time, in the presence of purulent-necrotic limb lesions, the level of TNF in pregnant cows was lower by 2.3 times, and after births, pro-inflammatory cytokinemia was formed due to an increase of 4.1 times the level of chemotactic IL-1 α . For acute and chronic metritis, proinflammatory cytokinemia is formed due to IL-1 α and TNF, whose levels in the blood are higher than during the involution of the uterus in 1.5 and 8.1 times. At the same time, in the case of coinciding obstetric and gynecological pathology with orthopedic diseases the blood level of cytokines significantly increased: for sub-evolution, IL-1 α – in 4.9 times, TNF – in 9.8 times; for the acute metritis, IL-1 α – in 3.3 times. In cows with chronic metritis the level of IL-8 was reduced by 5.8 times.

The physiological course of the gestational process in cows was characterized by a high content of total protein in serum – $81,1 \pm 1,50$ g/l during the 3–4th month of pregnancy, with transient physiological hypoproteinemia – $68,6 \pm 1,29$ g/l just before the parturition and increasing of ceruloplasmin – $113,5 \pm 3,55$ and $74,5 \pm 1,57$ mg/l, respectively. For purulent-necrotic limb lesions, the level of total protein decreases by 1.1 times in the 3rd month of pregnancy, and albumin at 7th months of pregnancy and

after delivery – 1.1 and 1.3 times, respectively. At the same during pregnancy in cows with orthopedic pathology the level of ceruloplasmin was credibly lower and acute phase reaction developed. The reaction, in addition to hyperfibrinogenemia and hypoalbuminemia, was characterized by an increased serum level of haptoglobin (in 1,6–1,8 times), and after parturition (in 2,3 times).

The progress of the gestational process in the cows was characterized by an double level of nitric oxide (NO) in blood plasma in the period before parturition, followed by its normalization after delivery – $22.3 \pm 0.97 \mu\text{mol/l}$. However, for purulent-necrotic limb lesions, its level in pregnant cows was reduced, and in the postpartum period it increased – $29.9 \pm 2.96 \mu\text{mol/l}$, which reflects the state of endothelial dysfunction. Endothelial insufficiency, due to the low level of NO – $14,4 \pm 1,6 \mu\text{mol/l}$, was also characteristic for postnatal pathology. In the case of its associated orthopedic course, NO level was 1.3 times higher, but 1.2 times lower than that of healthy animals. At the same time, from purulent-necrotic foci out of digits area, the proteolytic enzymes of the mediator and bacterial type and the products of cleavage of their substrates with procoagulative properties are going to the bloodstream while having the reduced inhibitory potential of the blood. These indicate the formation of systemic inflammatory syndrome. Thus, in blood from the safenum, the total proteolytic activity increased by 1.9 times, the fibrinolytic activity – 1.2 times, the amount of the soluble fibrin – by 1.8 times. Along with this, in the synovial fluid of the affected limbs, the content of soluble fibrin increased 1.7 times and $\alpha 2$ -macroglobulin – 2.1 times.

For the first time, a complex of laboratory diagnostic screening tests was developed to determine the state of the hemostasis system and to detect the activation of the blood clotting system in cows during normal pregnancy and those with obstetric and gynecological diseases and their informative importance was checked.

The obtained results concerning the prevalence and nature of reproductive function disorders in cows due to the occurrence of orthopedic diseases can be effectively used in the management of intensive reproduction in high-yield dairy herds. For the first time, the presence of joint orthopedic and obstetric and

gynecological pathology in cows has been proved to be as contraindications for hormonal stimulation and synchronization of the excitation stage of the reproductive cycle. The necessity of conducting complex treatment of the cows.

The application of the developed complex treatment of cows with purulent necrotic lesions of the limbs and postpartum metritis on the basis of the antiseptic decamethoxin on a polymeric basis, disaggregators with immunomodulating properties and nitacyde ointment had a high efficiency, which manifested itself by reduced duration of the stages of purulent necrotic process in the digit area up to 7.6 ± 0.4 days, intensive tissue regeneration from the fourth day, excretion of exudates from the uterus to 6.9 ± 0.2 days and normalization of its morphofunctional state by 21.0 ± 0.4 days. Complete recovery of the reproductive cycles in cows was observed up to 32.0 ± 1.7 days with a fertilization rate 70.6 %.

Following the dissertation work, 7 methodic recommendations were issued and two patents of Ukraine for utility models were obtained. The materials of the dissertation work are used in the educational process under the curriculum of the Bachelor and Master Degree in discipline “Veterinary obstetrics, gynecology and biotechnology of reproduction of animals with the basics of andrology” and in veterinary medicine continuing education programs on veterinary reproduction and the courses for postgraduate students “Reproduction of the productive animals with the fundamentals of sonography”.

Key words: high productivity cows, reproductive cycle, purulent necrotic lesions of the limbs, obstetric, gynecological pathologies, steroidogenesis, cortisol, thyroid hormones, interleukins, fibrinogen, haptoglobin, ceruloplasmin, nitric oxide, hemostasis, complex treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Публікації у виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз

1. Власенко С.А. О некоторых патогенетических составных развития гнойно-некротических процессов в области пальцев у коров с разным репродуктивным статусом / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук // Ежеквартал. информ.-аналит. журнал “Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии”. – Санкт-Петербург, 2013. – № 3. – С. 34–36.

2. Власенко С.А. Статеві стероїди у крові корів протягом репродуктивного циклу за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців / С.А. Власенко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2015. – Т. 17, № 4. – С. 9–18.

3. Власенко С.А. Глюкокортикоїдна активність надниркових залоз у корів протягом вагітності та за ортопедичної, акушерської й гінекологічної патології / С.А. Власенко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2016. – Т. 18, № 1. – С. 9–17.

4. Характеристика коагуляційних процесів у корів протягом вагітності, післяродового періоду та за акушерської й гінекологічної патології / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, Т.М. Чернишенко, О.В. Горницька, Т.М. Платонова // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2016. – Т. 18, № 4. – С. 14–22.

5. Власенко С.А. Адаптаційні зміни окремих складових гомеостазу за вагітності / С.А. Власенко, О.В. Єрошенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2016. – Вип. 1 (127). – С. 5–10.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

6. Рубленко М.В. Комплексний метод лікування гнійно-некротичних уражень ділянки пальця у корів / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Наук. вісник Нац. аграр. ун-ту. – К., 2001. – № 38. – С. 54–57.

7. Харута Г.Г. Морфофункціональні передумови зниження заплідненості корів / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2001. – Вип. 16. – С. 220–224.
8. Рубленко М.В. Клініко-мікробіологічні особливості перебігу некробактеріозних уражень кінцівок у корів / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Наук. праці Полтав. держ. аграр. акад. – Полтава, 2002. – Т. 2 (21). – С. 349–352.
9. Власенко С.А. Перебіг післяродового періоду та ефективність лікування при ендометриті у корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2002. – Вип. 23. – С. 12–16.
10. Власенко С.А. Ефективність різних методів лікування гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців у неплідних корів / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2003. – Вип. 25, ч. 1. – С. 51–59.
11. Власенко С.А. Поширення гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів на різних етапах їх репродуктивного циклу / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2004. – Вип. 28. – С. 29–34.
12. Власенко С.А. Визначення концентрації статевих стероїдів у крові корів з патологіями яєчників методом імуноферментного аналізу / С.А. Власенко // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2004. – Т. 6 (№ 3). – Ч. 1. – С. 36–42.
13. Рубленко М.В. Сучасні засоби лікування хірургічної інфекції у тварин / М.В. Рубленко, В.В. Ханєєв, С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2005. – Вип. 34. – С. 124–130.
14. Харута Г. Диференціальна діагностика гінекологічних хвороб у корів / Г. Харута, С. Власенко, В. Власенко // Вет. медицина України. – 2006. – № 8. – С. 30–33.

15. Власенко С.А. Схильність до ортопедичних та акушерських хвороб корів-носіїв мутації *BLAD* / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2007. – Вип. 44. – С. 32–35.

16. Власенко С.А. Ефективність різних методів лікування корів з метритом та з ортопедичною патологією / С.А. Власенко // Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту. – Суми, 2007. – Вип. 8 (19). – С. 16–20.

17. Власенко С.А. Вміст окремих цитокінів у крові корів з акушерськими, гінекологічними та гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальця / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Наук. вісник НУБіП України. – К., 2009. – Вип. 136. – С. 289–294.

18. Власенко С.А. Перебіг вагітності, родів та морфофункціональний стан новонароджених у корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальця / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2009. – № 2 (68). – С. 22–26.

19. Власенко С.А. Ефективність комплексного методу лікування корів з гнійно-некротичними процесами в ділянці пальців із застосуванням мазі “Нітацид” за динамікою гістологічних змін / С.А. Власенко // Наук.-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2010. – Вип. 11, № 1. – С. 144–152.

20. Власенко С.А. Гістологічна характеристика запально-регенеративного процесу за виразок м’якуша та шкіри міжпальцевого склепіння у корів / С.А. Власенко, Л.П. Горальський // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 3 (73). – С. 13–18.

21. Власенко С.А. Протеолітична активність крові з різних судин та її гемостазологічні властивості за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців у корів / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 4 (76). – С. 164–167.

22. Власенко С.А. Асоційований перебіг акушерських хвороб та гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів / С.А. Власенко // Вет. медицина: міжвід.

темат. наук. зб. ННЦ “Ін-т експериментальної і клінічної вет. медицини”. – Х., 2010. – Вип. 94. – С. 217–220.

23. Власенко С.А. Поширеність гінекологічних хвороб та ефективність гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу у корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців / С.А. Власенко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2010. – Т. 12, № 1. – С. 184–191.

24. Рубленко М.В. Ключові проблеми забезпечення здоров'я високопродуктивних корів / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Вет. медицина: міжвід. темат. наук. зб. ННЦ “Ін-т експериментальної і клінічної вет. медицини”. – Х., 2011. – Вип. 95. – С. 397–401.

25. Власенко С.А. Нейроендокринна регуляція репродуктивної функції і механізми взаємодії з іншими залозами внутрішньої секреції та імунною системою (огляд) / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2011. – Вип. 7 (83). – С. 5–11.

26. Метаболіти фібриногену та стан інгібіторного потенціалу в синовіальній рідині корів з гнійно-некротичними процесами у ділянці пальців / С.А. Власенко, С.В. Рубленко, В.Г. Андрієць, А.В. Яремчук // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2011. – Вип. 8 (87). – С. 28–30.

27. Власенко С.А. Продукція оксиду азоту та білків гострої фази за гестаційного процесу, метриту і ортопедичної патології у корів / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 361–369.

28. Власенко С.А. Висока продуктивність корів як сприяючий фактор для зниження відтворної здатності та розвитку післяродових акушерських хвороб і гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2013. – Вип. 11 (101). – С. 37–43.

29. Власенко С.А. Застосування антисептиків на полімерній основі та дезагрегантів з імуномодельовальними властивостями для лікування корів із післяродовим метритом за наявності ортопедичної патології / С.А. Власенко,

М.В. Рубленко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2013. – Вип. 12 (107). – С. 5–10.

30. Власенко С.А. Динаміка концентрації пролактину в крові корів після родів за різної продуктивності / С.А. Власенко // Вет. медицина: міжвід. темат. наук. зб. ННЦ “Ін-т експериментальної і клінічної вет. медицини”. – Х., 2013. – № 97. – С. 313–314.

31. Рубленко М.В. Роль судинно-тромбоцитарного гемостазу за некробактеріозних уражень кінцівок та різних методів їх лікування у великої рогатої худоби / М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко, С.А. Власенко, А.В. Березовський // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13(108). – С. 205–208.

32. Власенко С.А. Окремі показники тироїдного гомеостазу у високопродуктивних корів на різних етапах репродуктивного циклу та за акушерської й ортопедичної патології / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13 (108). – С. 59–65.

33. Комплекс сучасних фармакологічних засобів для лікування некробактеріозних уражень копитець у великої рогатої худоби / М.В. Рубленко, С.А. Власенко, В.Г. Андрієць, А.В. Яремчук, В.С. Шаганенко, А.В. Березовський // Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб. – Х., 2014. – Вип. 98. – С. 131–136.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

34. Рубленко М.В. Взаимосвязь возникновения гнойно-некротических процессов в области пальцев у коров и их репродуктивного статуса / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Современные проблемы вет. хирургии: материалы докл. Междунар. науч.-техн. конф. (14–15 октября 2004 г.). – Санкт-Петербург, 2004. – С. 47–49.

35. Харута Г.Г. Прогнозирование оплодотворяемости коров / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Simpozion stiintific internacional (1–2 octombrie 2004). – Chisinau, 2004. – С. 164–165.

36. Харута Г.Г. Відновлення статевої циклічності та

морфофункціональний стан статевих органів у корів з ортопедичною патологією під час стадії збудження / Г.Г. Харута, М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Матеріали III Міжнар. конгресу спеціалістів вет. медицини (НАУ, 4–7 жовтня 2005 р.). – К., 2005. – С. 88–89.

37. Власенко С.А. Распространённость ортопедической и акушерской патологии у коров-носителей *BLAD* / С.А. Власенко, С.С. Волков // Современные технологии с.-х. производства: материалы Междунар. науч.-практ. конф. (19–20 апреля 2007 г.). – Гродно, 2007. – С. 185–186.

38. Харута Г.Г. Прогнозування і корекція заплідненості корів / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Сучасна наука – аграрному виробництву: наук.-інформ. бюлетень Білоцерків. нац. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2008. – С. 62.

39. Ветеринарное обеспечение интенсивного воспроизводства крупного рогатого скота / Г.Г. Харута, С.С. Волков, Д.В. Подвалюк, С.А. Власенко, Ю.Н. Ордин, Б.П. Ивасенко, В.В. Лотоцкий, А.А. Бабань, И.Н. Плахотнюк, А.А. Батуревич // Известия Оренбург. гос. аграр. ун-та. – Оренбург, 2011. – № 2 (30). – С. 85–87.

40. Власенко С.А. Гемостазиологические и протеолитические свойства крови из разных сосудов при гнойно-некротических процессах в области пальцев у коров / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук // Актуальные проблемы вет. хирургии: материалы Междунар. науч. конф. (Ульяновская ГСХА, 6–7 октября 2011 г.). – Ульяновск, 2011. – С. 36–42.

41. Метаболиты фибриногена и состояние ингибиторного потенциала в синовиальной жидкости коров с гнойно-некротическими процессами в области пальцев / М.В. Рубленко, С.А. Власенко, С.В. Рубленко, В. И. Андриец, А.В. Яремчук // Мониторинг распространения и предотвращения особо опасных болезней животных и птиц: сб. материалов IV Междунар. конф. – Самарканд, 2011. – С. 187–190.

42. Власенко С.А. Патогенетичне обґрунтування та фармакозабезпечення лікування корів за метриту / С.А. Власенко [Електронний ресурс] // Аграрна

наука – виробництву “Сучасні проблеми вет. медицини”: тези Держ. наук.-практ. конф. (8 листопада 2012 р.). – Біла Церква, 2012. – Режим доступу: <http://www.btsau.net.ua/sites/default/files/visnyky/vet%208-2012.pdf>.

43. Власенко С.А. Возникновение акушерской патологии у высокопродуктивных коров при гнойно-некротических поражениях в области пальцев / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию со дня рождения и 50-летию науч.-практ. деятельности доктора ветеринарных наук, профессора Г.Ф. Медведева. – Горки: БГСХА, 2013. – С. 199–204.

44. Власенко С.А. Поширеність післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців у корів різних порід / С.А. Власенко // Зб. тез XII Міжнар. наук.-практ. конф. – К., 2013. – С. 89–90.

45. Власенко С.А. Залежність концентрації фолікулостимулювального та лютеїнізуючого гормонів у крові корів від рівня продуктивності / С.А. Власенко // Матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (16–17 травня 2013 р.). – Тернопіль, 2013. – С. 209–211.

46. Власенко С.А. Перебіг післяродового періоду у корів за виникнення ортопедичної патології під час вагітності / С.А. Власенко // Зб. матеріалів XIII Міжнар. науково-практ. конф. професорсько-викладацького складу та аспірантів “Проблеми вет. медицини та якості і безпеки продукції тваринництва”. – К., 2014. – С. 112–113.

47. Власенко С.А. Зміни вмісту статевих стероїдів у крові вагітних корів за ортопедичної патології / С.А. Власенко [Електронний ресурс] // Основні напрями забезпечення вет. благополуччя тваринництва: тези доповідей Міжнар. наук.-практ. конф. (6 листопада 2014 р.). – Біла Церква, 2014. – Режим доступу: http://www.btsau.net.ua/sites/default/files/tezy/tezy_fvm_2014.pdf.

48. Власенко С.А. Ендокринні механізми розвитку акушерської патології у корів за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців / С.А. Власенко [Електронний ресурс] // Основні напрями забезпечення вет. благополуччя тваринництва: тези доповідей Міжнар. наук.-практ.

конф. (19 листопада 2015 р.). – Біла Церква, 2015. – Режим доступу: http://www.btsau.net.ua/sites/default/files/tezy/tezy_fvm_listopad_2015.pdf.

49. Власенко С.А. Ефективність лікування корів з післяродовим метритом за ортопедичної патології / С.А. Власенко // Матеріали XIII Міжнар. конгресу спеціалістів вет. медицини (8–9 жовтня 2015 р.). – Бровари, 2015. – С. 63–65.

50. Єрошенко О.В. Клініко-патогенетичне значення оксиду азоту за субклінічного маститу у корів / О.В. Єрошенко, С.А. Власенко // Матеріали XIII Міжнар. конгресу спеціалістів вет. медицини (8–9 жовтня 2015 р.). – Бровари, 2015. – С. 67–69.

51. Власенко С. Гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців у вагітних корів як сприяючий фактор розвитку післяродової патології / С. Власенко // Матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (20–21 жовтня 2015 р.). – Тернопіль, 2015. – С. 126–128.

52. Власенко С. Вікова схильність корів до асоційованого розвитку післяродового метриту та ортопедичних хвороб / С. Власенко // Матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (20–21 жовтня 2016 р.). – Тернопіль, 2016. – С. 202–204.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

Патенти

53. Власенко С.А. Пат. 90664 України, МПК 2014.01. Спосіб лікування корів з післяродовим метритом та гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців / С.А. Власенко, М.В. Рубленко; заявники та патентовласники. – и 2013 13927; заявл. 02.12.2013; опубл. 10.06.2014, Бюл. №11.

54. Власенко С.А. Пат. 70645 України, МПК А 61 Д 9/00. Спосіб лікування гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів / С.А. Власенко, М.В. Рубленко; заявники та патентовласники. – и 2011 12430; заявл. 24.10.2011; опубл. 25.06.2012, Бюл. № 12.

Методичні рекомендації

55. Рекомендації з використання сонографії у відтворенні тварин / Г.Г. Харута, Д.В. Подвалюк, С.А. Власенко, В.В. Власенко, А.Й. Краєвський,

С.С. Волков, М.В. Вельбівець, О.А. Хіцька, В.Д. Недвига, О.М. Недвига, І.В. Адрузов, В.В. Лотоцький, О.Ю. Пилипенко, Б.П. Івасенко, В.Г. Харута. – Біла Церква, 2005. – 70 с.

56. Власенко С.А. Методи визначення показників гемостазу у тварин: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук. – Біла Церква, 2007. – 14 с.

57. Методичні рекомендації щодо синхронізації статевої охоти, овуляції та осіменіння корів / Г.Г. Харута, В.В. Власенко, С.А. Власенко, С.С. Волков, Д.В. Подвалюк, М.В. Вельбівець, Ю.М. Ордін, Б.П. Івасенко, І.М. Бабак, В.В. Лотоцький, А.О. Бабань, І.М. Плахотнюк, Е.Г. Оруджов, С.П. Головаш, В.В. Паюл. – Біла Церква, 2007. – 28 с.

58. Клінічні методи діагностики генетичних хвороб: методичні рекомендації / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко, В.В. Лотоцький, О.А. Бабань. – Біла Церква, 2008. – 23 с.

59. Власенко С.А. Асоційований перебіг ортопедичної патології та акушерських хвороб у високопродуктивних корів: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2008. – 22 с.

60. Власенко С.А. Комплексне лікування корів за метриту із застосуванням антисептиків на полімерній основі та дезагрегантів: методичні рекомендації для спеціалістів і магістрів з ветеринарної медицини / С.А. Власенко, М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2015. – 25 с.

61. Власенко С.А. Система лікувальних та профілактичних заходів при акушерських та ортопедичних хворобах у високопродуктивних корів: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, Г.Г. Харута. – Біла Церква, 2017. – 25 с.

Навчальні посібники

62. Тлумачний словник клінічних термінів ветеринарної медицини / В.М. Власенко, В.І. Левченко, М.В. Рубленко, А.В. Березовський, М.І. Цвіліховський, Г.Г. Харута, Л.Є. Корнієнко, Л.А. Тихонюк,

М.Г. Ільніцький, С.А. Власенко, С.І. Пономар, М.В. Вельбівець, С.С. Волков. – К.: Урожай, 2008. – 280 с.

63. Словник термінів з відтворення тварин / Г.Г. Харута, М.В. Вельбівець, С.С. Волков, С.А. Власенко, Б.П. Івасенко, Ю.М. Ордін, В.В. Лотоцький, О.А. Бабань, І.М. Плахотнюк, В.В. Власенко, М.І. Харенко, А.Й. Краєвський, Є.Ф. Станішевський; за ред. Харути Г.Г. – К.: Центр учбової літератури, 2010. – 100 с.

64. Відтворення сільськогосподарських тварин: навчальний посібник / Г.Г. Харута, М.В. Вельбівець, С.С. Волков, С.А. Власенко, Д.В. Подвалюк, Б.П. Івасенко, Ю.М. Ордін, І.М. Бабак, В.В. Лотоцький, В.В. Власенко, О.А. Бабань, І.М. Плахотнюк. – Біла Церква: БНАУ, 2011. – 328 с.

65. Акушерство, гінекологія та штучне осіменіння сільськогосподарських тварин: навчальний посібник / Г.Г. Харута, С.С. Волков, І.М. Плахотнюк, С.А. Власенко, М.В. Вельбівець, Б.П. Івасенко, В.В. Лотоцький, О.А. Бабань, І.М. Бабак, Ю.М. Ордін, Д.В. Подвалюк. – К.: Аграрна освіта, 2013. – 445 с.

Статті

66. Харута Г.Г. Прогнозування і корекція заплідненості корів / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Аграрна наука – виробництву: наук.-інформ. бюл. завершених наук. розробок. – Біла Церква, Білоцерків. держ. аграр. ун-т, 2001. – Вип. 1. – С. 43.

67. Власенко С. Між продуктивністю і здоров'ям / С. Власенко, М. Іванків // The ukrainian Farmer. – 2012. – № 6. – С. 113–114.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень	25
Вступ	26
Розділ 1. Огляд літератури	40
1.1. Здоров'я та репродуктивний потенціал високопродуктивних корів	40
1.2. Нейрогуморальна система регуляції відтворної функції й механізми взаємодії з ендокринними залозами та імунною системою	44
1.3. Репродуктивна функція у високопродуктивних корів та її порушення	55
1.4. Ортопедична патологія та фактори її розвитку в корів	74
1.5. Висновок з огляду літератури	85
Розділ 2. Вибір напрямів досліджень, матеріал та методи виконання роботи	87
Розділ 3. Поширеність та етіологічні взаємозв'язки акушерської, гінекологічної і ортопедичної патології у корів, залежно від рівня їх продуктивності, віку та породи	108
3.1. Частота виникнення і причини порушення відтворної функції та ортопедичної патології у корів залежно від рівня їх продуктивності	108
3.2. Асоційований розвиток післяродового метриту та ортопедичних хвороб у корів різного віку	118
3.3. Поширеність післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів різних порід	120
3.4. Частота <i>BLAD</i> -носійства та захворюваність на ортопедичну і акушерську патологію у корів	122
Розділ 4. Порушення відтворної функції у корів з гнійно-некротичними ураженнями пальців у різні періоди репродуктивного циклу	127
4.1. Вплив гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців на перебіг вагітності і родів у корів та морфофункціональний стан новонароджених телят	127

4.2. Поширеність післяродових хвороб та ефективність лікування корів за асоційованого прояву субінволюції, метриту і хвороб кінцівок	132
4.3. Причини неплідності та ефективність гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу в корів за гнійно-некротичних уражень кінцівок	143
Розділ 5. Патогенетичні механізми порушень відтворної функції у корів за розвитку гнійно-некротичних уражень кінцівок	154
5.1. Ендокринні порушення за ортопедичної, акушерської та гінекологічної патології	154
5.1.1. Динаміка статевих стероїдних гормонів у крові корів за гнійно–некротичних уражень кінцівок протягом репродуктивного циклу	155
5.1.2. Глюкокортикоїдна активність надниркових залоз у корів протягом вагітності, після родів та за метриту, ортопедичної і гінекологічної патології	162
5.1.3. Стан гіпофізарно-тиреоїдної активності у високопродуктивних корів за різного фізіологічного статусу та акушерської й ортопедичної патології	167
5.2. Цитокіновий статус та реакція гострої фази за гестаційного процесу, післяродової патології і гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів	179
5.2.1. Зміни цитокінового статусу	180
5.2.2. Динаміка оксиду азоту і білків гострої фази	185
5.3. Протеїназно-інгібіторний і коагуляційний потенціали крові та синовії ділянки ураженої кінцівки	194
5.4. Стан системи гемостазу	200
Розділ 6. Обґрунтування комплексу сучасних фармакологічних засобів для лікування некробактеріозних уражень пальців у великої рогатої худоби	207

Розділ 7. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування корів за асоційованого розвитку післяродового метриту і гнійно-некротичних уражень кінцівок	220
7.1. Мікробіологічний моніторинг дослідних корів	220
7.2. Методологічна схема та фармакологічне забезпечення комплексного лікування корів	223
7.3. Клінічні показники та гістологічна характеристика уражених тканин кінцівок у корів за комплексного лікування	232
7.4. Перебіг післяродового метриту та відновлення відтворної функції у корів за комплексного лікування	263
Розділ 8. Аналіз і узагальнення результатів досліджень	266
Висновки	305
Пропозиції виробництву	314
Список використаних джерел	316
Додатки	383

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

АТ-III – антитромбін-III

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

Е – естрадіол

ІЛ – інтерлейкін

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МСМ – молекули середньо маси

П – прогестерон

ПЧ – протромбіновий час

ПРФ – продукти розщеплення фібрину/фібриногену

РФ – розчинний фібрин

РКМФ – розчинні комплекси мономерного фібрину

СФА – сумарна фібринолітична активність

Т – тестостерон

Т₃ – трийодтиронин

Т₄ – тироксин

ТТГ – тиреотропний гормон

ТЧ – тромбіновий час

Ф – фібриноген

ФХІІ – фактор Хагемана

Ф ХІІІ – фібіриназа

ФНП – фактор некрозу пухлин

ФПН – фетоплацентарна недостатність

ФСГ – фолікулостимулювальний гормон

α_1 -ІІІ α_1 – інгібітора протеїназ

α_2 -М – α_2 -макроглобулін

BLAD – дефіцит адгезивності лейкоцитів

СІ-І – швидкореагуючий інгібітор

NO_x – оксид азоту

t-РА – активність тканинного активатора плазміногену

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Молочне скотарство має стратегічне значення для розвитку аграрного сектору економіки України. Сучасні умови світової ринкової конкуренції зумовлюють його розвиток за векторами збільшення продуктивності корів і технологічного удосконалення їх утримання та експлуатації. Країнами-лідерами за молочною продуктивністю стали Ізраїль – 11291 кг молока на корову, США – 9219, Данія – 8288, Канада – 7968, Фінляндія – 7706 кг, інноваційні технологічні розробки яких широко впроваджуються в усьому світі.

Світовий ринок молока досить динамічний і цілком залежить від ресурсної реакції виробників на ціновий запит та інноваційного забезпечення його виробництва [1]. На сьогодні найбільшими експортерами молочної продукції є країни Океанії та Європи, які досягнули відповідно 38,8 та 30 % її загальносвітового обсягу продажу. Україна у 2007 році займала у цьому списку одинадцяте місце, виробляючи 1,8 % світового молока. На жаль, останнім часом вона не лише втратила свої експортні позиції, а й майже удвічі збільшила споживання імпортованих молочних продуктів, переважно з Білорусі й Польщі. Це пов'язано, насамперед, із невизначеністю земельного ринку, відсутністю державних програм підтримки виробників, високою собівартістю та низькою якістю молока. Результатом цієї ситуації стало скорочення чисельності поголів'я великої рогатої худоби. За даними Держстату, станом на 1 серпня 2014 року воно складало 4925 тис. голів, що на 3,2 % менше, ніж у 2013 році. При цьому кількість корів зменшилася на 2,1 % – до 2457,9 тис. голів, а тому для відродження галузі молочного скотарства стратегічним завданням є збільшення маточного поголів'я з одночасним забезпеченням зростання його продуктивного потенціалу [2]. Однак рівень відтворення молочного стада обмежений фізіологічними параметрами статевої функції корів, оскільки одноплідність, терміни вагітності та післяродової інволюції дозволяють лише щорічне подвоєння чисельності поголів'я. Проте і цей показник є лише

теоретичним, адже вихід телят в Україні, останнім часом, не перевищував 60–69 голів на 100 корів. Причиною цього є негативний вплив на фертильність різноманітних екзо- та ендогенних факторів.

Зокрема, фундаментальними роботами А.П. Студенцова, В.С. Шипілова, О.Н. Преображенского, Г.В. Зверєвої, Д.Д. Логвинова, С.П. Хомина, І.Г. Мороза, В.А. Яблонського, В.І. Завірюхи, М.В. Косенка, Г.Г. Харути [3–9] доведена етіологічна роль у виникненні неплідності корів антропогенного тиску та невідповідності умов утримання фізіологічним потребам тварин, незбалансованої годівлі, порушень експлуатаційного режиму, незадовільного санітарно-гігієнічного стану приміщень, порушень технології штучного осіменіння, відсутності регулярного моціону, неповноцінного запуску тощо. При цьому, безпосередньою головною причиною зниження інтенсивності відтворення є акушерські і гінекологічні хвороби, які призводять до довготривалої неплідності або навіть повної втрати статевої функції у корів.

У сучасних наукових дослідженнях А.Г. Нежданова, М.І. Полянцева, В.Д. Місайлова, К.Г. Дашукаєвої, Р.Г. Кузьміча, Г.М. Калиновського, М.І. Харенка, В.А. Яблонського, В.Й. Любецького, В.П. Кошового, О.В. Глаза, А.Й. Краєвського, В.Ю. Стефаніка, Я.С. Стравського, М.М. Желавського, І.Н. Medvedev, S.Yu. Zavalishina, M. Amadori, F. Fusi, D. Bilato et al. [10–25] окреслена патогенетична роль у їх виникненні акушерських і гінекологічних хвороб, ендокринних та імунних розладів, порушень обміну речовин і окисно-відновних процесів, дестабілізації оксидного окиснення ліпідів, вітамінної й мінеральної недостатності, ендотоксикозів тощо. У деяких повідомленнях [23, 24] вказується на участь у гестаційних процесах факторів гемокоагуляції, а в розвитку акушерської патології – претромботичного стану, коагулопатії і дисбалансу окремих прозапальних медіаторів. Проте донині залишаються не розкритими закономірності розвитку акушерських хвороб на рівні медіаторних сигналів, білків гострої фази, клітинних реакцій та інших гомеостатичних систем.

Водночас із застосуванням сучасних технологій та формуванням високопродуктивного стада перед спеціалістами з'явилися нові гострі проблеми, пов'язані із значним погіршенням стану здоров'я корів. Підвищену захворюваність тварин більшість учених [25–28] пов'язують саме з інтенсивною лактацією, під час якої значна кількість основних речовин виводиться з організму, що призводить до його виснаження. Вони вважають, що такі корови мають високий рівень обміну речовин та чутливу нейрогуморальну регуляційну систему, які реагують навіть на незначні порушення умов утримання та годівлі, насамперед, зниженням імунної реактивності.

Встановлено [29], що найбільш ризикованим періодом щодо розвитку різноманітних хвороб є сухостійний та післяродовий періоди. Не менше 50 % корів після родів мають суттєві проблеми зі здоров'ям і вибраковуються у перші 60 днів лактації. У цей період 7,3–20 % корів хворіють на кетоз, у 50 % тварин спостерігають анемію та гіповітамінози, у 95 – порушення колоїдного стану сироватки крові, 100 – диспротеїнемію, 46,7 – гіпоглікемію, 49,2 – гіпокальціємію, 76,3 – гіперфосфатемію, 26,7 – гіпомагніємію, у 6–90 % – недостатність Натрію, Магнію, Феруму, Купруму, Цинку, Йоду [25, 30–35]. Водночас у високопродуктивних корів значно збільшується ризик ацидозу рубця і зміщення сичуга, у 5,5 % тварин діагностують ураження органів дихання, у 49,7–55,1 – міокардіодистрофію, 40–90 – гепатоз, у 65–70 % – остеодистрофію [36, 37].

Для ветеринарного забезпечення високопродуктивних корів за сучасних технологічних умов гострою проблемою стали хвороби з особливими механізмами виникнення і розвитку, які сучасною наукою визначені як поліморбідність та асоційований прояв. Поліморбідна хвороба (гр. *poly* – багато, *morbus* – хвороба) або множинна патологія – поєднання декількох хвороб, які мають початкову загальну чи подібну етіологію та взаємозалежні патогенетичні ланки і синдроми. Дослідженнями В.І. Левченка, І.П. Кондрахіна, В.В. Сахнюка, В.В. Влізла, І. Хрустальнової, М.Р. Сімонова [37–40] визначені основні закономірності розвитку таких хвороб у

високопродуктивних корів. Так, за продуктивності більше 6 тис. кг встановлений зв'язок між ожирінням, кетозом та вторинною остеодистрофією, токсико-гепато-серцевим та гепато-серцево-остеодистрофічним синдромами, румінітом – гнійним гепатитом – D-гіповітамінозом, зміщенням сичуга – гепатозом – кетозом, гепатодистрофією – ацидозом рубця, гепатодистрофією і гіпофункцією щитоподібної залози, дисфункцією щитоподібної залози й субклінічним кетозом, гепаторенальним синдромом та вторинною остеодистрофією.

У свою чергу множинна внутрішня патологія у високопродуктивних корів здебільшого стає передумовою і для розвитку ортопедичних, акушерських, гінекологічних хвороб та їх асоційованого прояву [41–45].

Загалом, проблема ортопедичної патології є достатньо нагальною, оскільки у високопродуктивних корів її рівень збільшується до 18–80 % [46, 47]. При цьому молочна продуктивність стада знижується на 40–50 %, а передчасно вибраковують до 37 % корів, що сумарно зумовлює втрати у тваринництві на рівні 100–200 млн грн щороку.

У роботах відомих ветеринарних хірургів, зокрема А.Ф. Бурденюка, І.С. Панька, В.Б. Борисевича, В.А. Молоканова [48–51], визначені ключові аспекти ортопедичних хвороб у молочному скотарстві, розроблена клінічна класифікація їх нозологічних форм, встановлена етіологічна роль технологічних (у тому числі відсутність моціону), імунних та метаболічних факторів, обґрунтована лікувально-профілактична ефективність ножних дезінфекційних ванн, антигістамінної й новокоїнотерапії, місцевого застосування гідрофобних антисептичних емульсій і мазей. Останні дослідження М.В. Рубленка, Н.М. Хомин, В.І. Козія, Л.Г. Улько та інших [52–59] підтверджують, що зазначена проблема не лише не втратила своєї нагальності, а ще й створила низку нових гострих питань. Зокрема, окреслена моделювальна роль мікробних та грибкових збудників у розвитку запального й регенеративних процесів, встановлена залежність патогенетичного ланцюга від цитокінової прозапальної реактивності та гемостатичних зрушень. Деякі

наукові дані дозволяють визначити механізми розвитку хвороб опорно-рухової системи за ацидозу рубця, кетозу, порушень обміну речовин, остеодистрофії [53, 54, 57]. Гепатоз зумовлює дисбаланс, що призводить до порушення метаболізму кісткової тканини і деструктивно-дистрофічних процесів у кістково-суглобовому апараті [38, 57]. Зниження активності лужної фосфатази впливає на зміни концентрацій Кальцію та неорганічного Фосфору в сироватці крові, внаслідок чого виникають порушення у кістках і рухова дисфункція [50]. На фоні остеодистрофічних порушень спостерігають надмірне прогинання суглобів кінцівок, розвивається лонгоз сухожилків та зв'язок, які контролюють суглобові кути у статиці. Розвиваються набуті зміни постави кінцівок, переважно тазових, що супроводжується локомоторними порушеннями. У такому випадку ураження копитець (пододерматит, ламініт, виразка м'якуша) у корів опосередковуються пролонгуючим остеотендинітом пальцевих згиначів унаслідок остеомаліяції [50]. Деякі вчені пов'язують розвиток ламініту з хронічним ацидозом рубця, у патогенезі яких головну роль відіграє гістамін [60, 61]. Цікавим є встановлений патогенетичний зв'язок між маститом та пододерматитом. Доведено [41], що циркулюючі імунні комплекси, які утворюються внаслідок гнійно-катарального маститу, призводять до виникнення імунокомплексного дифузного пододерматиту, нерідко з наступною деформацією копитець і вимушеним вибракуванням високопродуктивних корів.

Ветеринарна практика підтверджує існування у високопродуктивних корів клінічно вираженого асоційованого зв'язку між проявом акушерських хвороб та ортопедичної патології. Зокрема, післяродовий метрит найчастіше розвивається у корів із гнійно-некротичними ураженнями в дистальній ділянці кінцівок, що виникли перед родами або у перші тижні пуерперію. Окрім того, за значного ураження стада ортопедичними хворобами відмічають різке падіння його репродуктивного рівня через низьку заплідненість, довготривалу післяродову анафродизію та загальне збільшення чисельності неплодних корів. Це свідчить про існування етіологічних зв'язків та певних патогенетичних

закономірностей асоційованого прояву порушень репродуктивних процесів і хвороб кінцівок. Проте ця проблема не розглядається цілісною і системною, а тому розрізненість лікувальних та превентивних заходів значно знижує їх ефективність.

Таким чином, у сучасних технологічних умовах молочного тваринництва існує гостра проблема ефективного забезпечення здоров'я та низького рівня відтворення високопродуктивного стада. Вона пов'язана, насамперед, із високим показником лактації корів, що істотно змінює гормональний, метаболічний та імунний статус, підвищеною схильністю до внутрішніх, акушерських, гінекологічних і ортопедичних хвороб, які мають поліморбідний та асоційований характер; скороченням терміну експлуатації і значним передчасним вибракуванням корів. При цьому, найбільш поширеною причиною зниження репродукції корів є асоційований розвиток ортопедичних та акушерських хвороб. У зв'язку із зазначеним вище, вивчення їх етіологічних взаємозв'язків, спільних пускових та патогенетичних механізмів є актуальним, оскільки дозволить встановити діагностично-прогностичні критерії асоційованого перебігу ортопедичної, акушерської й гінекологічної патології, розробити відповідні лікувально-профілактичні заходи, підвищити рівень забезпечення здоров'я і репродуктивної функції корів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства і біотехнології репродукції тварин і кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету, а також держбюджетних тем: “Розроблення СОУ методів прогнозування і корекції відтворної функції корів” (№ договору 109с/30, № державної реєстрації 0106U007555), “Розробити та впровадити методи синхронізації овуляції та осіменіння корів” (№ договору 1/31, № державної реєстрації 0106U007555), “Розробка методів діагностики акушерських і гінекологічних хвороб у корів і кобил сонографією” (№ договору 1/22, № державної реєстрації 0101V003651), “Розробити діагностичні критерії і

лікувально-профілактичні заходи при множинній внутрішній, акушерській та хірургічній патології у жуйних” (№ договору 1/41, № державної реєстрації 010U007956); галузевої програми наукових досліджень “Наукове забезпечення епізоотичного благополуччя, біологічної безпеки, здоров’я тварин і ветеринарно-санітарної якості продукції тваринництва”, затверджених НААН України та Державною ветеринарною та фітосанітарною службою України за темою “Розробити систему підвищення заплідненості корів, профілактики ембріональної смертності та гестозів, профілактично-лікувальних заходів щодо симптоматичної неплідності та асоційованого перебігу акушерської, гінекологічної та хірургічної патології високопродуктивних корів”; госптем: “Впровадження закінчених наукових розробок із забезпечення ефективного відтворення стада корів ТОВ НВА «Перлина Поділля»” (№ договору 16), “Впровадження системи лікувально-профілактичних заходів за асоційованого прояву акушерських, гінекологічних та ортопедичних хвороб у високопродуктивних корів ДП «Чайка»” (№ договору 26), в яких дисертантка особисто виконувала дослідження щодо визначення поширеності і причин асоційованого прояву ортопедичної, акушерської та гінекологічної патології у корів, розробляла і впроваджувала комплекс лікування хворих тварин.

Мета роботи – клініко-експериментально обґрунтувати етіологічні критерії та патогенетичну роль ендокринних, флогогенних і гемостазіологічних факторів за асоційованого розвитку акушерської, гінекологічної та ортопедичної патології, на підставі чого розробити комплексне їх лікування і відновлення репродуктивної функції у корів.

Для досягнення мети були окреслені наступні **завдання**:

- визначити поширеність та етіологічні взаємозв’язки асоційованого прояву акушерських, гінекологічних і ортопедичних хвороб у корів, залежно від рівня їх продуктивності, віку, породи та *BLAD*-носійства;
- провести моніторинг відтворної функції у корів за гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців на різних етапах репродуктивного циклу та

визначити вплив ортопедичної патології на перебіг вагітності, родів, післяродового періоду і морфофункціональний стан новонароджених телят;

– встановити терміни і повноцінність відновлення статевої циклічності в ортопедично хворих корів після родів та причини їх неплідності;

– вивчити вплив гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів на ефективність їх лікування за післяродового метриту та проведення гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу;

– провести бактеріологічні дослідження біоматеріалу від корів за післяродового метриту і гнійно-некротичних уражень кінцівок;

– дослідити стероїдогенез, глюкокортикоїдну активність наднирникових залоз і тиреоїдний гомеостаз у корів протягом репродуктивного циклу та за асоціації акушерських і гінекологічних хвороб з ортопедичною патологією;

– дослідити цитокіновий статус, реакцію гострої фази та гемостаз у корів за гестаційного процесу, післяродової патології і гнійно-некротичних уражень кінцівок;

– вивчити протеїназно-інгібіторний і коагуляційний потенціал крові та синовії ділянки ураженої кінцівки у корів з різним репродуктивним статусом;

– дослідити особливості коагуляційних процесів та метаболізму фібриногену у корів протягом вагітності, післяродового періоду і за акушерської, гінекологічної та ортопедичної патології;

– клініко-експериментально обґрунтувати комплексне лікування корів з післяродовим метритом і гнійно-некротичними ураженнями кінцівок та визначити його ефективність за клініко-морфологічними, гемостазіологічними, гістологічними і репродуктивними показниками.

Об'єкт дослідження – порушення репродуктивної функції корів за гнійно-некротичних уражень кінцівок.

Предмет дослідження – етіологічні фактори, стан нейроендокринної регуляції, медіаторів запалення і системи гемостазу за гестаційного процесу й асоційованого перебігу акушерської, гінекологічної та ортопедичної патології у корів.

Методи дослідження – клінічні, ультразвуковий, морфологічні (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів), біохімічні (вміст гемоглобіну, показники гемостазу, загальний білок, гаптоглобін, церулоплазмін, оксид азоту), генетичні (ПЛР діагностика *BLAD*), імунологічні (циркулюючі імунні комплекси), імуноферментний аналіз (визначення вмісту гормонів і цитокінів), бактеріологічні, гістологічні, біостатистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі клініко-експериментальних досліджень встановлено поширеність і характер порушень відтворної функції у високопродуктивних корів та сприятливі фактори для асоційованого розвитку у них ортопедичної, акушерської і гінекологічної патології. Визначено зміни фертильності та захворюваність корів на післяродовий метрит та ураження кінцівок за різних продуктивності, породи і віку. Розкриті ендокринні механізми післяродової анафродизії у високопродуктивних корів. Обґрунтовано недоцільність гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу у корів з ортопедичною патологією.

Вперше патогенетично обґрунтовано коморбідність післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів. З'ясовано роль порушень стероїдогенезу, змін функції щитоподібної залози й рівня кортизолу в крові корів, які виникають за ортопедичних хвороб у генезі акушерської та гінекологічної патології. Визначені патогенетичні критерії цитокінового статусу та динаміки оксиду азоту і білків гострої фази в ортопедично хворих корів за вагітності, післяродового періоду та акушерських хвороб.

Доведено, що зміни протеїназно-інгібіторного і коагуляційного потенціалу крові корів та синовії ділянки ураженої кінцівки відображають механізми трансформації місцевого гнійно-запального процесу в системний запальний синдром. Обґрунтовано клініко-прогностичні критерії рівнів фібриногену, гаптоглобіну, церулоплазміну, цитокінів, оксиду азоту як біохімічних маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції. Визначена динаміка коагуляційних процесів протягом гестаційного і післяродового

періодів у корів та характер їх порушень за розвитку акушерських, гінекологічних і ортопедичних хвороб.

На основі результатів досліджень розроблено та впроваджено комплексне лікування корів з післяродовим метритом і гнійно-некротичними ураженнями кінцівок із застосуванням декаметоксину, дезагрегантів з імуномодельовальними властивостями та мазі Нітацид, що дозволяє істотно скоротити терміни регенерації ушкоджених тканин, відновлення морфофункціонального стану матки і статевої циклічності.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати щодо поширеності та характеру порушень репродуктивної функції у корів внаслідок виникнення ортопедичних хвороб можна ефективно використовувати в менеджменті інтенсивного відтворення високопродуктивного молочного стада.

Практикуючим спеціалістам ветеринарної медицини доведена недоцільність проведення у корів з хворобами кінцівок гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу та обґрунтована необхідність проведення комплексного лікування, спрямованого як на ортопедичну, так і акушерську й гінекологічну патологію, що достовірно збільшує результативність проведених терапевтичних заходів.

Розроблені клініко-лабораторні діагностично-прогностичні критерії стану ендотеліальної функції і гемостазу у корів за акушерської, гінекологічної й ортопедичної патології та їх асоційованого перебігу.

Застосування розробленого комплексного лікування корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок та післяродовим метритом на основі антисептика декаметоксину на полімерній основі, дезагрегантів з імуномодельовальними властивостями та мазі Нітацид має високу ефективність, що проявляється у скороченні стадій гнійно-некротичного процесу в ділянці пальців до $7,6 \pm 0,4$ діб, інтенсивній регенерації тканин уже з четвертої доби, виділенні ексудату з матки до $6,9 \pm 0,2$ доби та нормалізації її морфофункціонального стану на $21,0 \pm 0,4$ добу. Повноцінне відновлення

статевої циклічності у корів спостерігають через $32,0 \pm 1,7$ доби після лікування за заплідненості 70,6 %.

За матеріалами дисертаційної роботи розроблені методичні рекомендації: “Методичні рекомендації щодо синхронізації статевої охоти, овуляції та осіменіння корів” (схвалені секцією вет. медицини науково-методичної ради Мінагрополітики України, 2007), “Методи визначення показників гемостазу у тварин” (затверджені науково-методичною комісією Державного департаменту вет. медицини Мінагрополітики України, 2007), “Клінічні методи діагностики генетичних хвороб” (схвалені науково-технічною радою Департаменту ринків тваринництва з Головною державною племінною інспекцією, 2008), “Асоційований перебіг ортопедичної патології та акушерських хвороб у високопродуктивних корів” (затверджені науково-методичною комісією Державного департаменту вет. медицини Мінагрополітики України, 2008), “Рекомендації з використання сонографії у відтворенні тварин” (схвалені секцією вет. медицини науково-методичної ради Мінагрополітики України, 2010), “Комплексне лікування корів за метриту із застосуванням антисептиків на полімерній основі та дезагрегантів” (затверджено науково-методичною комісією Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України, 2015), “Система лікувальних та профілактичних заходів при акушерських та ортопедичних хворобах у високопродуктивних корів” (затверджено науково-методичною комісією Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України, 2017).

Отримано два патенти України на корисну модель: “Спосіб лікування гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів” (2012) і “Спосіб лікування корів з післяродовим метритом та гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців” (2014).

Матеріали дисертаційної роботи використовують у навчальному процесі за програмою підготовки ОР “Бакалавр” та “Магістр” з дисципліни “Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології” на кафедрах Білоцерківського національного аграрного

університету, Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Житомирського національного агроекологічного університету, Харківської державної зооветеринарної академії, Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету. Результати досліджень використовують у програмах підвищення кваліфікації спеціалістів та підготовки ветеринарних репродуктологів на курсах “Відтворення с.-г. тварин з основами сонографії” Інституту післядипломного навчання керівників і спеціалістів ветеринарної медицини БНАУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно виконано весь обсяг клініко-експериментальних досліджень, проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх аналіз та узагальнення. Біохімічні дослідження частково виконані в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (провідний наук. співробітник Т.М.Платонова), бактеріологічні – в лабораторії кафедри мікробіології і вірусології (завідувач професор В.В.Рухляда) та в лабораторії кафедри лабораторної діагностики Інституту післядипломного навчання керівників і спеціалістів ветеринарної медицини БНАУ (завідувач професор В.М. Івченко), гістологічні – на кафедрі анатомії і гістології Житомирського національного агроекологічного університету (завідувач професор Л.П. Горальський), гормональні та генетичні – в лабораторії новітніх методів досліджень БНАУ (завідувач професор В.В. Сахнюк).

Апробація матеріалів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися, обговорювалися і були схвалені на міжнародних, державних наукових і науково-практичних конференціях, семінарах, симпозіумі: “Проблеми неінфекційної патології тварин” (м. Біла Церква, 2000, 2003, 2005, 2008, 2010), “Сучасні проблеми ветеринарного обслуговування свійських тварин” (м. Київ, 2001), “Сонографія у тваринництві” (м. Біла Церква, 2001), “Здобутки і перспективи ветеринарного акушерства” (м. Львів, 2002), “Наукові пошуки молоді на початку ХХІ століття” (м. Біла Церква, 2003, 2004), “Современные проблемы ветеринарной хирургии” (г. Санкт-Петербург, 2004), “Актуальні проблеми та інновації в тваринництві, ветеринарній медицині і харчових

технологіях” (м. Львів, 2004), виставці “Агро-2004” (м. Київ, 2004), “Новітні методи досліджень біологічних об’єктів” (м. Біла Церква, 2004), “30 лет высшего ветеринарного образования в Республике Молдова” (г. Кишенев, 2004), “Наукові пошуки молоді у третьому тисячолітті” (м. Біла Церква, 2005, 2006, 2008, 2009, 2010), Міжнародному конгресі спеціалістів ветеринарної медицини (м. Київ, 2005), “Здобутки і перспективи розвитку ветеринарної медицини” (м. Суми, 2005), “Проблеми неінфекційної патології тварин” (м. Львів, 2006), “Наукові та практичні аспекти ветеринарної медицини в Україні” (м. Біла Церква, 2006), “Молочные реки” (АТЗТ “Агро-Союз”, с. Майське Синельниківського р-ну Дніпропетровської обл., 2006), “Современные технологии сельскохозяйственного производства” (г. Гродно, 2007), “Сучасні проблеми ветмедицини з питань фізіології та патології відтворення тварин” (м. Кам’янець-Подільський, 2007), “Вплив фізичних факторів на біологічні об’єкти” (м. Біла Церква, 2007), III всеукраїнській нараді-семінарі завідувачів кафедр та провідних викладачів факультетів ветеринарної медицини аграрних ВНЗ III–IV рівнів акредитації (м. Біла Церква, 2007), “Аграрна наука – виробництву: Сучасні проблеми ветеринарної медицини” (м. Біла Церква, 2004, 2006, 2007, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2016), “Сучасні проблеми ветеринарної медицини” (м. Кам’янець-Подільський, 2008), “Проблеми фізіології та патології відтворення тварин” (м. Київ, 2009), VII та XIII міжнародних конгресах спеціалістів ветеринарної медицини (м. Бровари, 2009, 2015), “ДНК-технології у тваринництві і рослинництві” (м. Біла Церква, 2009), семінарі-навчання фахівців з тваринництва сільськогосподарських підприємств (круглий стіл) (м. Золотоноша, 2009), “Сучасні проблеми та перспективи розвитку ветеринарної хірургії” (м. Біла Церква, 2010), “Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини” (м. Львів, 2010, 2012, 2015), “Инновационные методы диагностики, профилактики и лечения незаразных болезней животных” (г. Оренбург, 2010), “Актуальные проблемы ветеринарной хирургии” (г. Ульяновск, 2011), “Актуальні проблеми збереження біоресурсів, селекція та відтворення тварин” (м. Київ, 2011), “Мониторинг распространения и

предотвращения особо опасных болезней животных и птиц” (м. Оренбург, 2011), виставці-ярмарці “Агро-2011” (м. Київ, 2011), “Сучасний стан і перспективи розвитку вітчизняної ветеринарної хірургії” (м. Біла Церква, 2012), “Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва” (м. Київ, 2013), “Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных” (г. Горки, 2013), “Роль науки у підвищенні технологічного рівня і ефективності АПК України” (м. Тернопіль, 2013), “Організація ефективного відтворення великої рогатої худоби у господарствах України” (с. Чубинське Київської обл., 2013), “Інноваційне забезпечення діагностики, лікування та профілактики неінфекційної патології тварин”(м. Біла Церква, 2014), загальних зборах Відділення ветеринарної медицини НААН з питань “Наукове ветеринарне забезпечення розвитку високопродуктивного молочного скотарства в Україні” (м. Київ, 2014), “Стан і актуальні проблеми відтворення тварин” (м. Житомир, 2014), “Інноваційні технології та інтенсифікація розвитку національного виробництва” (м. Тернопіль, 2015), “Основні напрями забезпечення ветеринарного благополуччя тваринництва” (м. Біла Церква, 2015), “Ультразвукова діагностика вагітності та патології репродуктивної системи у продуктивних тварин” (м. Львів, 2015), “Інноваційні технології та інтенсифікація розвитку національного виробництва” (м. Тернопіль, 2016), “Відтворення молочного скотарства” (м. Київ, 2017).

Структура та обсяг дисертації. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи”, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків та пропозицій виробництву, списку використаних джерел і 5 додатків. Основний текст дисертації викладений на 315 сторінках комп’ютерного друку, вона ілюстрована 40 таблицями та 70 рисунками. Список використаних джерел включає 587 найменувань, у тому числі 200 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Здоров'я та репродуктивний потенціал високопродуктивних корів

Здоров'я – це стан організму, за якого існує відповідність структури і функції, а також здатність регуляторних систем підтримувати сталість його внутрішнього середовища (гомеостазу) [62].

За Е. Візнером та З. Віллером, поняття “здоров'я” і “хвороба” охоплюють усілякі форми існування організмів у зовнішньому середовищі, в основі яких лежить їх неоднакова спроможність адаптуватися до певних умов [63]. За сучасним визначенням [64], у ветеринарній медицині здоров'я або норма чи фізіологічний стан – це така форма життєдіяльності, за якої структура і функції організму відповідають одна одній, а витончена система регуляції цього зв'язку на різних рівнях дає змогу повністю реалізувати генетичний потенціал тварин певного виду в конкретних умовах навколишнього середовища. З огляду на це, спроможність до адаптації, іншими словами – здоров'я, специфічна для тварин кожного виду, формувалася в еволюційному розвитку та генетично закріплювалася.

Сучасне молочне скотарство базується на використанні високопродуктивних корів, що дозволяє забезпечити зростаючі потреби суспільства у кількості молока та знизити його собівартість. У зв'язку з цим, селекція спрямована на відбір корів, насамперед, за показниками молочної продуктивності. На сьогодні найкращою у світі породою вважається голштинська, яка характеризується найвищим генетичним потенціалом продуктивності і комплексом якостей пристосованості тварин до умов промислових технологій. Рекордні надої цих корів за 305–365 днів лактації коливаються в межах 17–25 тис. кг за вмісту жиру в молоці 2,8–5,1 % [65].

Використання голштинів у виведенні української молочної чорно-рябої породи дозволило забезпечити її генетичним потенціалом молочної

продуктивності 6–8,5 тис. кг та жирністю молока 3,5–4,0 % [66]. Також продовжується селекційне удосконалення за допомогою ДНК-технологій і таких корисних господарських ознак, як підвищений вміст жиру, білка, сиротворних компонентів, підвищений метаболізм тощо [67].

Поряд з цим, численні повідомлення науковців [27, 38, 68–70] вказують на те, що на фоні значних селекційних досягнень у корів високопродуктивних порід спостерігають зниження імунної реактивності та резистентності до стресу, низький рівень репродукції, високу захворюваність і, відповідно, короткий термін експлуатації. Встановлено [71], що термін використання високопродуктивних корів за сучасних технологій скорочується до 2–3 лактацій. При цьому основними причинами передчасного вибракування генетично цінних самок є хвороби дистального відділу кінцівок [46, 60, 61, 72], метрит [73,74] та запалення молочної залози [22]. В основі цих патологій лежить імунодефіцит метаболічного походження, який супроводжується нумеративною атрофією та апоптозом клітин лімфоїдної тканини кісткового мозку, лімфовузлів і селезінки, лімфоцитів та інших лімфоїдних структур [27, 75].

Існують також думки, що імунодефіцитні стани у високопродуктивних корів більше пов'язані з генетично детермінованою недосконалістю адаптивної реакції у голштинської породи до стрес-факторів, зокрема кормового та біологічного походження [76]. Загалом, стрес – це стан організму, що характеризується посиленням функцій його органів і систем для забезпечення гомеостазу за дії на нього надзвичайних подразників. Під впливом стрес-факторів в організмі розвивається адаптаційний синдром, в якому задіяні, пов'язані між собою, нервова, нейрогуморальна, імунна та метаболічна системи. Залежно від характеру дії подразника та генетично зумовленої спроможності організму до реагування на нього, цей синдром спричинює або стимуляцію і включення компенсаторних механізмів, або передумови для виникнення хвороб на тлі розвитку декомпенсації.

Такі біологічні та генетичні особливості високопродуктивних корів як високий енергетичний обмін, підвищений рівень перетворення енергії корму в молоко є основними факторами зниження їх стрес-резистентності [28, 69]. Так, результатом аліментарного стресу стає порушення імунної системи, що виражається супресією Т-незалежної імунної відповіді [77]. Саме на такому підґрунті можна знайти пояснення схильності голштинських корів до багатьох хвороб, зокрема уражень кінцівок [51, 57, 61], акушерських та гінекологічних хвороб [25, 78, 79], маститу [22]. Водночас окремі дослідники [77, 80] вважають, що імунна недостатність у голштинів має, у першу чергу, первинне походження, тобто генетично зумовлену нездатність організму реалізувати ту чи іншу ефекторну ланку імунної відповіді.

Первинні імунодефіцити (ПІД) називаються ще вродженими і є ознаками спадкових хвороб, які у більшості випадків мають аутосомний рецесивний тип спадковості. Обмеженість відбору тварин для селекції лише за показниками продуктивності призвела до появи, накопичення та подальшого розповсюдження мутаційних генів у популяціях великої рогатої худоби. На сьогодні відомі та марковані 34 генетичні хвороби. Серед них первинний імунодефіцит зумовлюють комбіновані ПІД (за Т-клітинних порушень відбуваються й розлади функцій В-клітин), синдром Чедіака-Хігасі, селективний Ідбч-дефіцит, спадковий паракератоз (А-46) і дефіцит адгезії лейкоцитів (*BLAD*) [81]. *BLAD*-мутація виникла в бугая Осборндейл Айвенго з Нідерландів і, завдяки рецесивному характеру спадковості та використанню штучного осіменіння, набула значного поширення у світі. Так, у США її носіями є 15–17 % племінних бугаїв та 6 % корів, у Німеччині – 13,8, Данії – понад 22, Франції – 10, Польщі – 5, Чехії – 4, Росії – 5,7, Україні – 4 %.

Численні дослідження [41–44] вказують на виражену схильність високопродуктивних корів до асоційованого виникнення ортопедичних хвороб та акушерської патології, зокрема гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців, метриту й маститу, що стає основною причиною їх вибракування. Більшість авторів стверджують [29, 43, 44, 82–85], що загальними

патогенетичними ланками в зазначеній асоціації є негативний енергетичний баланс, ацидоз рубця, кетоз, гіпокаліємія, зміщення сичуга, гіповітаміноз В, а головним етіологічним фактором ураження копитець, матки та молочної залози – змішана неспецифічна мікрофлора, у т.ч. *Fusobacterium necroforum* [44, 45, 86, 87].

Поряд з цим, є дані [88] про існування взаємних механізмів виникнення маститу, акушерських і гінекологічних хвороб. До них відносять спільні системи крово- і лімфообігу, що сприяє поширенню мікрофлори, запальні рефлекторні сигнали, ендокринні розлади. Також дехто із дослідників [89] виділяє, як окрему патологію з єдиним патогенетичним ланцюгом, асоціацію мастит – метрит – гіпогалактію. Встановлено [89, 90], що за субклінічного маститу у 48,4 % корів також діагностують гіпофункцію яєчників, у 10,2 % – метрит, у 9,8 % – кістоз яєчників. Значні втрати у високопродуктивних стадах пов'язані з післяродовим парезом (молочна лихоманка), клінічні ознаки якого реєструють у 5–7 % корів [91, 92]. Насамперед, це захворювання зумовлюється гіпокальцемією, за якої концентрація іонізованого кальцію в крові нижча 4 мг%, хоча розвиток хвороби має поліетіологічну природу та складний патогенез. Післяродовий парез є наслідком антагонізму між високою продуктивністю, технологічною недосконалістю та фізіологічними потребами організму корови. В генезі зазначеної патології лежить високий, неадекватний до потреб організму, рівень енергетичного та протеїнового живлення у сухостійний період, який призводить до порушень вуглеводного, білкового й мінерального обмінів, а також ожиріння і в кінцевому результаті – до ендокринних розладів. Після родів у крові таких корів підвищується рівень паратгормону і глюкози та знижується вміст кальцитоніну, Кальцію й інсуліну [93, 94]. Факторами ризику розвитку післяродового парезу вважають породу, вік, кількість родів, вгодованість і молочну продуктивність, а його клінічний прояв спостерігають у чотири рази частіше в корів після третього розтелення. Враховуючи, що кількість високопродуктивних корів старше семи років у господарствах України незначна, післяродовий парез у них реєструють рідше,

ніж у США чи Західній Європі. Однак, за результатами окремих досліджень [85, 92, 95], 55–66 % поголів'я корів усе ж таки хворіє на парез, але в субклінічній формі, що зумовлює зниження продуктивності, патологічні роди, зокрема затримання посліду, метрит, кістоз яєчників, низьку заплідненість, мастит, дисплазію сичуга, кардіопатію та стає причиною вибракування корів.

Причиною неплідності високопродуктивних корів можуть стати функціональні порушення печінки та гепатоз. Слід зазначити, що за гепатозу майже кожна корова залишається неплідною, її надій зменшується на 500 кг і більше та виникає післяродовий метрит. Встановлено також високий корелятивний зв'язок між гепатозом і виникненням фолікулярного кістозу [96]. Інші вчені [83, 97, 98] визначили, що загальною патогенетичною ланкою затримання посліду, гнійного ендометриту та хірургічної інфекції є кетоз і вторинна кетонемія.

Отже, у високопродуктивних корів існують складні взаємозумовлюючі проблеми зі здоров'ям і виражений підвищений ризик розвитку хвороб, що мають поліморбідний або асоційований характер. Саме на їх тлі виникають різноманітні порушення фертильності та можлива повна втрата репродуктивної функції.

1.2. Нейрогуморальна система регуляції відтворної функції й механізми взаємодії з ендокринними залозами та імунною системою

Відтворна функція у корів регулюється нейрогуморальною системою за вертикальною чотириступеневою моделлю, що включає кору головного мозку, гіпоталамус, гіпофіз та яєчники з маткою. Нейроендокринна регуляція є специфічним і найскладнішим типом регуляції, яка інтегрує нервові та гуморальні сигнали й забезпечує динамічний гуморальний гомеостаз за принципом зворотних зв'язків, тобто шляхом саморегуляції [99].

Координаційна роль у цій біологічній моделі відведена центральній нервовій системі та гіпоталамусу, в яких відбувається аналіз і синтез аференції й формуються адаптаційні сигнали до екзо- і ендоподразників. Гіпоталамус за

допомогою гормональних рецепторів обробляє інформацію щодо концентрації статевих гормонів у крові й надсилає до нейросекреторних клітин сигнали для їх збудження або гальмування [100]. Чимало фізіологічно активних речовин мозку регулюють та моделюють синтез і секрецію гіпоталамічних гормонів. Найважливішими з них є нейромедіатори (норадреналін, серотонін, дофамін, гамма-аміномасляна кислота), а також опіоїди, оксид азоту, нейропептиди (галанін і нейропептид γ), цитокіни [101–104]. Встановлено [105], що в регуляції останніх активну участь беруть ендорфіни та енкефаліни – ендогенні опіоїдні пептиди.

Аденогіпофіз виробляє вісім гормонів, серед яких у регуляції репродуктивної функції безпосередню участь беруть лютеїнізуючий (ЛГ) і фолікулостимулювальний (ФСГ) гормони та пролактин. Крім того, нейрогіпофіз виділяє окситоцин [99, 101, 106, 107]. Для забезпечення нормальної секреції гонадотропінів потрібна стабільна частота викиду (цирхоральний ритм) гіпоталамічного рилізінг-гормону (G_n -РГ). Зміна частоти його викиду відображається не лише на кількості ЛГ і ФСГ, а й їх співвідношенні. ФСГ та ЛГ є глікопротеїдами, які через відповідні мембранні рецептори в клітинах яєчника регулюють внутрішньояєчникові морфо-функціональні процеси. Відповідно до послідовного домінування одного із гонадотропних гормонів формуються фолікулярна та лютеїнова фази оваріального циклу [101, 108]. ФСГ стимулює ріст фолікулів та перетворення первинних фолікулів на вторинні й третинні, зумовлює проліферацію гранульозних клітин. Слід зазначити, що розвиток фолікула залежить від рецепторної забезпеченості до ФСГ, яка, у свою чергу, активується естрогенами. Таким чином, ФСГ зумовлює активацію гормоносинтезувальної функції фолікулярних клітин і підвищення концентрації естрогенів у крові.

Встановлено [109–111], що на синтез ФСГ гіпофізом впливають також активін та інгібін, які виробляються гранульозними і лютеїновими клітинами яєчників за принципом зворотного зв'язку. Таким чином визначається можливість підконтрольності функції гіпофіза яєчковим структурам. Поряд з

цим, активін регулює зв'язок між внутрішньоклітинними та позаклітинними біохімічними антагоністами, впливає на лютеолізис і диференціацію клітин, у тому числі імунних.

Експериментально доведено [112], що від концентрації ФСГ залежить кількість домінуючих фолікулів у яєчнику, що успішно використовують для викликання суперовуляції у корів-донорів шляхом введення екзогенного гормону. Максимальна концентрація естрогенів та ФСГ перед овуляцією провокує вивільнення великої кількості (пікова величина) ЛГ. Саме передовуляторне підвищення ЛГ і ФСГ запускає механізми активації колагеназ у стінці фолікула та наступний її розрив [113].

ЛГ є основним регулятором синтезу оваріальних стероїдів. Рецептори до цього гормону локалізуються на лютеальних клітинах, а його вплив реалізується через активацію аденілатциклази та внутрішньоклітинного підвищення цАМФ, що у свою чергу активує ферменти, які забезпечують синтез прогестерону. Під дією ЛГ в яєчниках збільшується кількість холестерину. Одночасно збільшується активність цитохрому Р-450, який відщеплює його боковий ланцюг, перетворюючи в холестерол. Подальша дія ЛГ стимулює експресію та синтез 3 β -гідроксистероїдної дегідрогенази і 17-гідроксилази, які продовжують конверсію холестерину в прегнанолон [101]. Після овуляції фолікулярні клітини зернистого шару під дією ЛГ інтенсивно розмножуються і перетворюються в лютеоцити, які формують жовте тіло [114].

Пролактин також є гіпофізарним гормоном, основна функція якого полягає в забезпеченні лактації. Стимулятором секреції пролактину є тиротропін-релізинг-фактор, що може частково пояснити феномен гіперпролактинемії за первинного гіпотиреозу, а основним інгібітором – дофамін. Збільшення пролактотропних ендокриноцитів забезпечується впливом естрогенів плаценти й яєчників, синтез яких посилюється під час вагітності [99]. Основна роль пролактину – ріст і розвиток молочної залози та регуляція лактації. Це забезпечується шляхом стимуляції синтезу лактальбуміну, жирів і вуглеводів молока. Цей гормон також бере участь у лютеогенезі й синтезі

прогестерону, впливає на водно-сольовий обмін, підвищує утворення жиру з вуглеводів, підсилює ефекти альдостерону та вазопресину [101]. Рецептори до пролактину знаходяться на апікальній та латеральних мембранах епітеліальних клітин ендометрію, активність яких регулюється естрогенами. Крім того визначено [115, 116], що пролактин стимулює аніон-трансфузію клітин, пригнічує продукцію гонадотропних гормонів. Це гіпотетично може пояснити механізми розвитку “лактаційної гіпофункції яєчників” у високопродуктивних корів.

Яєчники, як органи-мішені в регуляторній моделі, виділяють гормони системної дії: прогестерон, тестостерон, естрадіол та їх похідні. Всі вони хімічно споріднені і взаємозв’язані в єдиному ланцюзі стероїдогенезу. Рецептори до оваріальних гормонів мають більшість органів і тканин в організмі [117]. Встановлена експресія естрогенних α -рецепторів у вентромедіальних й аркуатному ядрах гіпоталамуса, гіпофізі, печінці, нирках, надниркових залозах, кістковому мозку, на макрофагах, CD8-лімфоцитах, B-лімфоцитах, а естрогенних β -рецепторів – у супраоптичних і паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, корі головного мозку, мозочку, легенях, кишковнику, сечовому міхурі, лімфоїдній тканині. Водночас експресія обох рецепторів виявлена в яєчниках, матці, тимусі, молочній залозі та кістках.

Естрогени зумовлюють статеве дозрівання і формування статевих ознак самки, індукують усі зміни гомеостазу та в ЦНС під час стадії збудження статевого циклу, забезпечують механізми овуляції, підготовки до родів і післяродової інволюції. Естрогени як стимулюють, так і гальмують виділення гонадотропінів. Відома [118] їх стимулювальна дія на синтез нуклеїнових кислот і білків та експресію 17 β -гідроксистероїддегідрогенази, що зумовлює прискорення андрогенотворної ланки стероїдогенезу. У матці під дією естрогенів проходить інтенсивна проліферація та підвищується її ригідність. Також естрогени стимулюють проліферативні процеси і в молочній залозі, хоча деякі дослідники [119] зазначають, що їх дія залежить від комбінацій концентрацій прогестерону та пролактину.

Наявність рецепторів до естрогенів у кістковій тканині свідчить про їх активну участь у регуляції кісткового метаболізму [120, 121]. Зокрема, естрогени стимулюють розвиток скелета та прискорюють фази росту і закриття епіфізів довгих трубчастих кісток у період статевого дозрівання, а також зменшують резорбцію кісткової тканини, попереджуючи остеопороз, що вказує на антагонізм з паратиреоїдним гормоном. Однак утворення кісткової тканини або її регенерацію естрогени не стимулюють. Під їх впливом у печінці посилюється синтез ензимів і α_2 -глобулінів, які забезпечують транспортування тироксину, феруму і купруму. За високої концентрації естрогенів підвищується згортання крові аж до ймовірного тромбоутворення через стимуляцію синтезу факторів II, VII, IX, X та зменшення кількості в крові антитромбіну-III і пригнічення агрегації тромбоцитів. Водночас під впливом естрогенів у кишечнику послаблюється абсорбція речовин та перистальтика, знижується толерантність до глюкози, прискорюється перехід рідини із судин у міжклітинний простір, зменшується об'єм плазми з компенсаторною затримкою в тканинах натрію та води (можливість виникнення значних набряків) [101, 122]. Естрадіол виражено стимулює рецептори ангіотензину-II типу 1 у серці, що зумовлює тимчасову тахікардію [123]. Прослідковується його певний вплив на обмін речовин у шкірі, де виявлені відповідні рецептори в кератиноцитах, пігментацію шкіри, розвиток хлоазми [124].

Основний яєчниковий андроген андростендіон є продуктом секреції текальних ендокриноцитів. У периферійних тканинах андростендіон конвертується в тестостерон. Він є анаболіком, стимулює ріст кісткової та м'язової тканин, зумовлює розвиток вторинних статевих ознак і разом з естрадіолом впливає на щільність кісток [101]. Тестостерон необхідний для нормального функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи (ГГЯС) і забезпечення овуляції. Малі дози тестостерону стимулюють синтез гонадотропних гормонів гіпофіза, великі – блокують його функцію. Підвищена концентрація вільного тестостерону гальмує процеси ароматизації андрогенів в естрогени, що може зумовлювати порушення дозрівання фолікулів [125]. У

світлі сучасних наукових поглядів важлива роль в ендокринній регуляції відводиться не лише андрогенним гормонам, а й продуктам їх метаболізму. Якісна та кількісна зміна у їх співвідношенні є своєрідним механізмом модифікації андрогенного сигналу в регулювальні центри – гіпоталамус і гіпофіз. Активність статевих стероїдів безпосередньо регулюється сексстероїдозв'язувальним глобуліном (ССЗГ), який синтезується в печінці та є найважливішим транспортним білком крові для тестостерону й естрадіолу [101]. Під впливом естрогену його концентрація в крові збільшується в 5–10 разів, а тестостерону – знижується вдвічі. Встановлено [126] певний зв'язок між концентрацією ССЗГ в крові та функціональним станом щитоподібної залози, зокрема відомо про підвищення синтезу ССЗГ за гіпертиреозу та його зниження за гіпотиреоїдних станів. Швидкість метаболізму тестостерону прямо корелює із кількістю вільного та зв'язаного з ССЗГ гормону і в комплексі з іншими показниками визначає рівень андрогенності організму.

На місці Граафоваго міхурця, що овулював, утворюється тимчасова ендокринна залоза – жовте тіло, яке продукує прогестерон [127]. Деякі дослідники [8, 9] вважають, що саме ця ендокринна структура відіграє головну роль у регулюванні функції гонад та інших систем організму. Лютеогенез починається з того, що епітеліальні клітини зернистого шару фолікула інтенсивно розмножуються і, накопичуючи ліпохромни, перетворюються в лютеїнові клітини. Формування жовтого тіла забезпечується одним із найвищих рівнів кровообігу. Ангіогенез жовтого тіла контролюється основними факторами росту: фактором росту фібробластів, епідермальним фактором росту, фактором росту тромбоцитів, інсуліноподібним фактором росту-1, а також такими цитокінами, як фактор некрозу пухлин та інтерлейкінами-1, 6 [101].

Прогестерон інактивує механізм зворотного зв'язку і секреція гонадотропінів контролюється лише супресивним впливом естрадіолу. Це зумовлює зниження рівня гонадотропінів у середині фази жовтого тіла до мінімальних значень. Зазначений гормон пригнічує ріст і розвиток нових

фолікулів, а також бере участь у підготовці ендометрію до імплантації ембріона, знижує збудливість міометрію, пригнічує вплив естрогенів на ендометрій у секреторній фазі циклу, стимулює розвиток децидуальної тканини і ріст альвеол у молочній залозі.

Залози внутрішньої секреції функціонально взаємодіють за горизонтальним типом. Це забезпечує, крім їх автономної дії, узгодженість регуляції між усіма системами та органами, що є основою для адаптивних змін гомеостазу організму. Однак горизонтальний зв'язок в ендокринній системі вивчений недостатньо, без пояснення патогенетичного каскаду, найчастіше – як складова окремих синдромів.

Встановлено функціональний зв'язок між яєчниками та наднирковими залозами [128]. Основною функцією ангіотензивної системи надниркових залоз є регуляція синтезу альдостерону [129]. Відомо, що естрогени підвищують базальну та стресіндуковану секрецію кортикостероїдів і адренкортикотропного гормону. Одним із можливих механізмів посилення естрогенами секреції гормонів стресу є порушення механізму негативного зворотного зв'язку [130]. Локалізація мРНК-рецепторів естрогенів у нейронах гіпокампа свідчить про те, що ці гормони можуть моделювати активність гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи (ГГАС) також за механізмами зворотного зв'язку. Естрогени модулюють і активність ангіотензивної системи на різних рівнях ГГАС, стимулюючи активність ангіотензиноперетворного фактора в надниркових залозах, аденогіпофізі та гіпокампі. Активація ангіотензиноперетворного ферменту в цих структурах може бути одним з важливих чинників індукованого естрадіолом вивільнення АКТГ і кортикостероїдів, зокрема кортикостерону [129]. Інші дослідники [131] зазначають, що в опосередкованому впливі естрадіолу на кору надниркових залоз важливу роль відіграє модуляція ефектів агоністів, зокрема гормонів аденогіпофіза та гіпоталамуса. Цікавим є повідомлення про те, що 17β -естрадіол збільшує експресію мРНК білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу в корі надниркових залоз. Це може свідчити про існування

гіпоталамо-гіпофізарнонезалежного гонадокортикального зв'язку та безпосередню участь естрогенів у стресадаптаційній системі [132]. Певну, до кінця ще не визначену, роль у цьому відіграє і пролактин [133].

Прикладом синергічної дії гормонів є послідовна активізація різних ланок ендокринної системи під час стресу, яка спрямована, насамперед, на підвищення неспецифічної резистентності організму. Зокрема, посилення секреції адреналіну, глюкокортикоїдів, соматотропіну зумовлює ліполітичну і гіперглікемічну дію. За інших умов глюкокортикоїди і соматотропіни можуть діяти як антагоністи, тому що перші стимулюють катаболізм білків, а другим властива анаболічна дія. Структурною ланкою цього взаємозв'язку визнаний лептин [134].

Лептин – гормон, який індукується специфічним геном O_b адипоцитів (ген ожиріння). За структурою він є поліпептидом і належить до цитокінів [135]. За сучасними уявленнями лептин подає сигнал у гіпоталамус через активацію специфічних лептинових рецепторів у різних ділянках мозку: гіпоталамусі, мозочку, корі, гіпокампі, таламусі, судинних сплетіннях ендотелію мозкових капілярів та майже у всіх тканинах [136]. Лептин є багатофункціональним гормоном жирової тканини, який бере участь у посиленні печінкового глюкогенезу і захопленні глюкози скелетними м'язами, підвищенні швидкості ліполізу, регулюванні енергетичного гомеостазу та посиленні термогенезу [137]. Він збільшує кількість інтерферону, інтерферозалежну продукцію синтази оксиду азоту макрофагами, має прозапальні властивості, сприяє активації фагоцитарної функції, синтезу ейкозаноїдів та прозапальних цитокінів моноцитами, моделює активність Т-хелперів, гальмує синтез кортизолу і може спонукати прогресування раку [135, 138]. Водночас лептин здатний індукувати системну запальну реакцію, оксидативний стрес, метаболічний синдром та остеоартроз [139–141]. На взаємозв'язок лептину з рецепторами можуть впливати глюкокортикоїди, статеві та тиреоїдні гормони, що сприяє розвитку резистентності до лептину на рівні центральної нервової системи. Відомий також модулювальний вплив

лептину на рівень інсуліну в крові [142]. Деякі дослідники [143] вказують, що лептину належить певна патогенетична роль і в розвитку гормональної дисфункції яєчників.

Ще однією залозою, функціонально пов'язаною з гонадами, є щитоподібна (ЩЗ). Її гормоносинтезувальними одиницями є два типи клітин – фолікулярні, які секретують основні тиреоїдні гормони тироксин (T_4) і трийодтиронін (T_3), та парафолікулярні, що продукують кальцієрегулювальний поліпептидний гормон – кальцитонін [101]. Тиреоїдні гормони утворюють регуляторну систему, під контролем якої знаходяться численні метаболічні процеси в організмі тварини. Тобто адекватний рівень синтезу, секреції та рецепції цих гормонів є необхідним для підтримання гомеостазу і перебігу фізіологічних процесів. Під регуляторним контролем тиреоїдних гормонів знаходяться синтез мітохондріального та загальноклітинного білка, синтез РНК в ядрі й цитоплазмі, енергетичний обмін клітин і багато інших процесів [144].

Клінічними дослідженнями доведено [101, 145], що стрес, імунні порушення, інфекційні захворювання, а також розлади в гіпоталамо-гіпофізарній системі призводять до порушення біосинтезу як тиреоїдних, так і статевих стероїдних гормонів. Інші дослідники [101] доводять, що тотожність структури α -субодиниці ЛГ, ФСГ та тиреотропного гормону дозволяє цим гормонам взаємно впливати на секрецію один одного і, в кінцевому результаті, моделювати гормональну функцію як яєчників, так і ЩЗ. За гіпотиреозу відмічають підвищення концентрації тиротропного гормону (ТТГ) і збільшення рівня естрогенів на фоні зниження прогестерону, що може призвести до гіперпроліферативних процесів у матці та яєчниках. З іншого боку, після тироїдоектомії, внаслідок гіпотиреозу, знижується кількість ССЗГ, що призводить до різкого звільнення тестостерону та розвитку гіперандрогенії [146]. Підтверджує існування такого взаємозв'язку і вплив тиреоїдних гормонів на білоксинтезувальну функцію печінки через активацію ферментативних систем і стимулювання синтезу ССЗГ. У той же час відмічають властивість тиреоїдних гормонів підсилювати специфічну відповідь тканин-мішеней на

статеві гормони, а також впливати на активність ключових ферментів метаболізму статевих стероїдів. У свою чергу, статеві гормони впливають на концентрацію тиреоїдних гормонів і ТТГ у периферійній крові, на вміст тироксиназв'язувального глобуліну та функціональний стан ЩЗ.

Гормони ЩЗ потрібні для забезпечення синтезувальної функції молочної залози, овуляції, запліднення та імплантації бластоцисти. Зниження секреції тиреоїдних гормонів пригнічує статеву функцію та лактацію [147, 148], а підвищена концентрація T_3 і T_4 чинить інгібуючу дію на рівень пролактину [149]. Існує також припущення, що ТТГ і ТЗГ модулюють синтез прогестерону лютеоцитами зрілого жовтого тіла [150]. Можливо підтвердженням цього є те, що з порушенням рівня тиреоїдних гормонів також асоціюється звичне переривання вагітності в ранні терміни [147].

За розвитку метаболічного синдрому (інсулінрезистентність, цукровий діабет, ожиріння, гіпертензія та атеросклероз) певну роль відіграють низькі рівні ТТГ, соматотропіну, T_3 і T_4 на фоні підвищеної концентрації адренокортикотропного гормону, кортизолу, альдостерону і тестостерону. З іншого боку, встановлено [151], що метаболічний синдром є причиною розвитку патологій щитоподібної залози.

Гормоном, який також має певне значення для фертильності, є соматотропний [152]. Він справляє безпосередньо оваріальну (стимуляція стероїдогенезу, фолікулогенезу, овогенезу, індукція овуляції) та екстрагонадальну (забезпечує секрецію епітеліальних клітин в яйцепроводах, бере участь у плацентогенезі, активує плацентарний стероїдогенез, стимулює лактогенез) дію. Враховуючи такий гонадотропний ефект, розроблено метод синхронізації овуляції в корів соматотропним гормоном [153]. Для нього важлива пермісивна дія інсуліну, оскільки за дефіциту останнього не реалізується стимуляційний вплив соматотропіну на процеси росту. Також інсуліну властивий подібний ефект і стосовно естрогенів [154].

Наявні гендерні особливості імунної системи самки і самця зумовлюються імуномодельовальними властивостями оваріальних гормонів. Це

особливо виражено у періоди репродуктивного циклу, що супроводжуються різкими дисгормональними змінами [155]. У цей час значно підвищується ймовірність аутоімунних процесів або ендокринних хвороб аутоімунного генезу [156]. Стероїдні гормони діють як безпосередньо на органи і тканини імунної системи рецепторно-опосередкованим шляхом, так і через вплив на кісткову тканину, ендокринні структури, макрофаги, моноцити, нейроендокринні тканини.

У разі дефіциту естрогенів змінюється співвідношення CD_{4+}/CD_{8+} , підвищується рівень CD_{8+} , CD_{3+} , CD_{5+} , активність природних кілерів, кількість та активність В-лімфоцитів, причому їх імуномодельючий вплив дозозалежний [101]. У високих концентраціях вони блокують розвиток Т-клітин, пригнічують Т-цитотоксини, активують Т-хелпери, що збільшує продукцію антитіл. На рівні місцевого імунітету естрогени підвищують рівень IgM і транспорт IgA та IgM через епітелій слизової оболонки статевого тракту. Водночас низька концентрація естрогенів супроводжується підвищенням продукції В-лімфоцитів.

Вплив прогестерону на імунну реактивність відбувається опосередковано через глюкокортикоїдні рецептори. Загалом його дія вважається імуносупресивною: Т-супресія, протизапальні ефекти через моноцити, цитокіни Т-клітинного генезу, особливо ІЛ-1, ФНП, ІЛ-2, лімфоцитопенія. Є повідомлення [156] про збільшення кількості лейкоцитів і Т-клітин та деполаризацію природних кілерів. Також у тканинах стимулюється секреція ІЛ-1, неповних цитокінів, трансформаційного фактора росту, природних кілерів та пригнічується продукція хемокінів.

Таким чином, сучасні наукові джерела вказують на ендокринні процеси не лише як на активний механізм збереження сталості гомеостазу, а й безумовного адаптивного модератора усіх фізіологічних реакцій. Проте, їх порушення найчастіше розглядаються у площині окремих регулювальних систем, без урахування гормонального взаємовпливу, що обмежує детальний

аналіз і визначення пускових ендокринних факторів у спільному патогенетичному ланцюзі асоційованих хвороб.

1.3. Репродуктивна функція у високопродуктивних корів та її порушення

Для корів із середнім рівнем продуктивності (3500–5000 кг) нормативним є вихід 100 телят на 100 корів [8, 11]. Причому, за сприятливих умов утримання та годівлі телиці вже у 8–10 міс. статеві дозрівають, а в 15–18 – досягають маси тіла 350–420 кг і вважаються фізіологічно зрілими та допускаються до осіменіння [4, 8]. Заплідненість телиць повинна становити 70–90 %, а корів – не менше 70 %. Фізіологічною тривалістю безперервної лактації є 305 діб, інтервал між родами та наступною вагітністю не повинен перевищувати 85 діб, а міжотельний період – 365 діб [9].

Для корів симентальської породи вважаються оптимальними: вік першого отелення – $29,5 \pm 8,1$ міс., сервіс-період – $99,2 \pm 1,6$ діб, індекс осіменіння – 2,0–2,5. Для української молочної чорно-рябої породи ці показники дещо зростають: $30,1 \pm 4,0$ міс., $103,7 \pm 1,7$ діб та 2,4 відповідно [157]. Статева зрілість у телиць голштинської породи настає, як правило, в 11 міс. Деякі дослідники вважають, що її прояв більше пов'язаний з досягненням певної маси тіла (270 кг), аніж з віком тварин. Тому, на їхню думку, технологічне прискорення приросту телиць може забезпечити більш раннє осіменіння у 13–15 міс. [158, 159]. Однак інші вчені вважають, що вагітність телиць віком менше 15 міс. негативно впливає на реалізацію репродуктивного потенціалу, призводить до високої ймовірності патологічних родів, післяродових ускладнень та передчасного вибракування цих тварин [160–162]. Водночас подовження терміну вирощування телиць і віку першого отелення понад 25–27 міс. призводить до зниження рентабельності молочного тваринництва на 7,7–12,0 %. Тому оптимальним віком досягнення фізіологічної зрілості та осіменіння телиць вважається 15–18 міс. [3, 4].

На репродуктивну функцію в корів негативно впливають численні екзогенні фактори, в дії яких вбачають антропогенний та технологічний стрес [163, 164]. У високопродуктивних корів дуже динамічний енергетичний баланс, а тому його порушення зумовлюють розлади в жировому обміні й стероїдогенезі та призводять до зниження молочної продуктивності і оваріальних дисфункцій та патологій матки [165–167].

Репродуктивні процеси значною мірою залежать від вітамінного, макро- та мікроелементного забезпечення [20, 21, 26, 31, 169]. Так, за дефіциту каротину спостерігають низький рівень прогестерону в лютеальній фазі та аритмічні статеві цикли. Дефіцит вітамінів А та Е спричиняє ембріональну загибель, аборт, затримання посліду. Причому, у фолікулі та жовтому тілі перетворення β -каротину у вітамін А стимулює синтез білків і гормонів. Під впливом вітаміну D посилюються процеси клітинної проліферації й диференціації в яєчниках. Він впливає на функцію аденогіпофіза та підтримує процеси імплантації ембріона й утворення плаценти, тому D-гіповітаміноз супроводжується порушенням статевої циклічності, розвитком гіпофункції та гіпотрофії яєчників [18, 31, 72, 169, 170].

Значну роль у репродуктивних процесах відіграють антиоксиданти, вітамін Е і його синергісти, у тому числі селен [171]. Останній бере участь в імунних реакціях, обміні тиреоїдних гормонів, зниженні рівня кортикостероїдів, простагландину $F_{2\alpha}$ і стимулює виділення ФСГ, АКТГ і ЛГ. Дефіцит вітаміну Е та селену призводить до розвитку гестозу, затримання посліду, імунодефіцитного стану, гіпотрофії новонароджених, післяродового парезу й метриту, анестральних циклів [69, 172].

За нестачі Фосфору або Кобальту відмічають затримання статевого дозрівання телиць, Купруму – анеструс і гальмування виділення гонадотропних гормонів, Марганцю – анестральний статевий цикл, зниження синтезу естрогенів, аборт і мертвонародженість, Цинку – атрофію яєчників та матки й анафродизію, Йоду – гіпоплазію яєчників, аборт, метрит, мертвонародженість і

вроджену неплідність [3, 18, 31, 169, 173]. На репродуктивну функцію корів також негативно впливає й екологічне неблагополуччя [174].

Ризик порушення відтворної функції істотно зростає у корів з розладами імунної системи та зниженою загальною резистентністю [175, 176]. Особливості сучасних технологій створюють умови для розвитку стаціонарних інфекційних хвороб з субклінічним перебігом або проявом варіабельних неспецифічних ознак. Серед таких інфекційних хвороб поширеним є хламідіоз, який стає причиною плацентиту, абортів у другій половині вагітності, затримання посліду, народження мертвих або нежиттєздатних телят, метриту, цервіциту, сальпінгіту, вагініту та довготривалої неплідності [177]. Некробактеріоз спричиняє гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців, післяродовий метрит з ускладненим перебігом і часто стає причиною вибраковування корів після родів [178]. Ембріональну смертність, аборт та мертвонародженість зумовлює збудник вірусної діареї. Причиною абортів, затримання посліду, метриту і вульвовагініту може стати герпес-вірус інфекційного ринотрахеїту [177, 179, 180]. Подібна акушерська патологія є також клінічним проявом дії інших інфекційних збудників, у тому числі *Haemophilus somnus* та *Coxiella burnetii* [181]. Попереднім підтвердженням зазначеної інфекції у стаді є значна поширеність абортів, запальних процесів у геніталіях корів, неплідності, артритів, кон'юнктивітів. Рівень відтворення молочного стада значно знижується за асоційованого розвитку інфекційних хвороб [182].

У високопродуктивних корів значно частіше виникають ановуляція, відсутність виражених ознак тічки та загального збудження, постлібідна метрорагія [9, 183, 184]. Встановлено [6, 9, 185, 186], що головною причиною цього є низька продукція статевих стероїдів або порушення їх співвідношення. Зокрема, ановуляція пов'язана з низьким рівнем прогестерону в попередньому циклі та низькою концентрацією естрогенів у поточному [6, 187, 188]. Водночас у корів, які не запліднилися, відзначали зниження рівнів ФСГ, естрадіолу, кортизолу та зростання показника прогестерону. Характерною ознакою

затримки овуляції є постлібідна метрорагія, яка виникає у 10 % корів внаслідок гіпоестрогенемії, через що заплідненість не перевищує 11 % [9, 189]. Деякі дослідники вважають [190], що неповноцінний перебіг стадії збудження можуть зумовлювати травмування і запалення тканин у ділянці пальців або гострий серозний мастит.

Встановлено [191, 192], що у високопродуктивних корів істотно зростає ембріональна смертність: до 19–28,5 % взимку і 43–55 % у літній період. Існує думка, що запліднення відбувається у 85 % корів, але через загибель ембріонів вагітними залишаються лише 30–45 % корів [193]. У корів голштинської породи існує генетично зумовлене відносне скорочення терміну вагітності до $280,7 \pm 0,8$ діб. При цьому, якщо вагітність настала взимку, то її протяжність збільшується до $283,2 \pm 1,3$ діб, а весною – зменшується до $278,4 \pm 1,4$ діб. Перспектива розвитку ембріона також залежить від стану статевих органів у корів перед осіменінням, морфологічної якості жовтого тіла та рівня прогестерону [9, 194, 195].

Зміни імунобіологічної реактивності організму корів під час вагітності відіграють важливу роль у системі мати – плід. Для її першої половини характерним є посилення імуносупресивних механізмів, які запобігають відторгненню плода як чужорідного агента [196]. Також встановлено [197, 198], що тільність у корів супроводжується різної сили функціональними змінами системи лімфоцитів, інтралейкоцитарної мікробіцидної системи, деяким пригніченням гуморальної ланки імунітету, стимулюванням хелперної та дисфункцією супресорної ланки імунітету. Під час родів і відразу після них імунodefіцит поглиблюється до рівня, який вважається преморбідним синдромом післяродової патології [199].

Функціонування системи мати-плацента-плід базується на динаміці плацентарної проникності (бар'єра). Її основною морфологічною структурою є судинне плетиво центральних стовбурових та периферійних ворсин котиледонів і стінок крипт карункулів з їх епітеліальним покривом [200], а рівень обміну регулюється плацентарним гемостазом [201, 202]. Сутність цього

гістофункціонального бар'єра полягає у властивості плаценти диференційовано пропускати речовини з крові матері у кров плода. Зокрема, через нього не проходять крупномолекулярні сполуки, більшість мікроорганізмів, паразити та їх яйця.

Внутрішнє середовище матки заповнюється муциномістким секретом [203]. Це вказує на існування параплацентарного обміну, що здійснюється через амніотичну рідину, позаплацентарні ділянки плодової оболонки та ендометрій і має важливе значення у підтриманні гомеостазу плода. Плацента інтенсивно виділяє моноамінооксидазу – інтегральний флавіномісткий білок мітохондріальних мембран, який бере участь в обміні біогенних амінів [204] та перешкоджає надмірному накопиченню серотоніну, що призводить до скорочення гладеньких м'язів і відторгнення плаценти [202].

Плацентарна (ПК) та кордова кров (КК) відрізняються від крові матері за низкою показників системи коагуляції, механізмами перенесення кисню, імунологічних і реологічних характеристик, системи кровотворення та вмістом білкових компонентів [205–207]. Знижується в'язкість ПК за рахунок фетального варіанта фібриногену та зменшення концентрації імуноглобулінів, особливо Ig M та Ig A. Загалом її система коагуляції характеризується зниженим вмістом майже усіх факторів ФП – XII (крім XIII і IX), фібриногену, а також інгібіторів гемостазу: АТ-III, протеїну С, кофактора II гепарину [208].

Інтенсивну систему перенесення Оксигену зумовлюють структурно-функціональні елементи еритроцитів та фетальний гемоглобін, що має підвищену спорідненість з Оксигеном. Однією з унікальних відмінностей є те, що ПК багата на незрілі стовбурові клітини [209]. Для неї характерний значно більший рівень γ -глобулінів і більш низький α і β -глобулінів за меншого вмісту загального білка. Серед модельованих білків, притаманних лише плацентарному кровообігу, відомі: еритропоетин, що належить до групи цитокінів; білок-інгібітор коагуляції крові; феритрин, який бере участь в обміні і транспорті Феруму; глутатіон-S-трансфераза, яка відіграє важливу роль у функціонуванні еритроцитів плода; 3315-глікопротеїд з функціями

імуносупресора; транспорин, який забезпечує транспортування прогестинів; лактодоерин та інші [210, 211].

ПК містить білки із групи фетальних: фактор ранньої вагітності, раково-ембріональний антиген, α -фетопротеїн. Їх функція остаточно не вивчена, але відомо, що вони знаходяться в тісному зв'язку як із процесами гестації, так і з канцерогенезом [201, 212]. Характерним також є високий уміст плацентарних білків – гормонів і факторів росту (хоріонічний соматотропін, гонадотропін, тиреотропін, плацентарний лактоген, лептин, пролактин, гастрин-релізінг пептид, фактор росту стовбурових клітин, інтерлейкіни, ендорфіни та енкефаліни, нейропептид Y із судинозвужувальним ефектом, нейропептид дельта-сну, що має вегетотропну дію з неспецифічним регулювальним впливом на вегетативну нервову систему) [204, 208, 213]. У ПК підвищений рівень речовин антиоксидантної системи: каротиноїдів, аскорбінової кислоти, токоферолів, тіаміну, піридоксину, нікотинової кислоти. Такий рівень антиоксидантів зумовлює збільшення резистентності плазми ПК до Ca^{2+} -індукованого пероксидного окиснення ліпідів [214]. Як орган з інтенсивним метаболізмом, плацента багата на різні ферменти, частина з яких знаходиться і в ПК. Зокрема, в ній містяться мембранозв'язані ферменти: фосфатази, гуанілатциклаза, ароматаза, трансферази, аденілатциклаза, ЦАПФ-фосфодіестераза, а також гіалуронідаза і глутатіонтрансфераза, які відіграють важливу роль у процесах детоксикації шкідливих речовин [207, 215].

Основною патогенетичною ланкою, що спричиняє усі подальші ускладнення вагітності, є розвиток фетоплацентарної недостатності (ФПН), причини якої досить поліфакторні, але недостатньо вивчені [216, 217]. Загалом питання ФПН у корів дотепер знаходиться лише на початковому етапі визначення та вивчення. За твердженнями деяких авторів [218–220] морфогістологічна оцінка плацентарної та ворсинкової тканини визначає ступінь патологічного стану фетоплацентарної системи (ФПС). Гостра плацентарна недостатність характеризується інфарктами й відшаруванням плаценти, що призводить до загибелі плода та абортів. При цьому вважається, що виключення

з кровообігу понад 10 % площі плаценти стає для плода станом ризику, а більше 30 % – призводить до його загибелі. Хронічна плацентарна недостатність діагностується часто і зумовлює гіпотрофію плода [217, 221]. Як правило, остання виникає за локальних плацентитів й деструктивних судинних порушень. Встановлено [222], що порушення кровообігу призводить до мікротромбоутворень, спазму артерій, утворення набряку і гіпоксичного стану плаценти. Водночас ворсинчастий занос призводить до ексудативного запалення тканин дитячих плацентом та зростання кількості кінцевих ворсинок з некротичними й дистрофічними змінами [223].

У ветеринарному акушерстві також існує певна невизначеність таких понять, як токсикоз вагітних і гестоз. У гуманній медицині під гестозом (пізній токсикоз вагітних, прееклампсія) розуміють симптомокомплекс, що виникає за патологічного перебігу вагітності і включає в себе тріаду симптомів: стійке підвищення артеріального тиску, протеїнурію, виникнення набряків [224–227]. Наукові дослідження, які стосуються гестозу в корів, менш численні, але за результатами подібні до медичних. Зокрема, гестозом вважають синдром поліорганної функціональної недостатності [228, 229]. Вона характеризується генералізованим судинним спазмом з порушенням перфузії внутрішніх органів (плацента, нирки, печінка, серце, центральна нервова система), що зумовлено гравідарною дизадаптацією. Клінічно гестоз проявляється артеріальною гіпертензією, протеїнурією, набряками, залежуванням, прееклампсією, еклампсією [230, 231]. Деякі автори [232–234] вважають, що головною патогенетичною ланкою гестозу є ендотоксикоз, який виникає у 40–70 % високопродуктивних корів і нетелей. Сприятливими умовами для його розвитку вважають функціональну недостатність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниково-маткової системи (ГГЯМС), неповноцінну годівлю, інфекційні хвороби, вплив на організм самки стрес-факторів і токсикантів. Групу ризику складають корови, які перенесли гінекологічні хвороби та мають патологію печінки, серця, легень, рубця, нирок, підшлункової залози, що супроводжуються порушенням обміну речовин, кетозом, активізацією процесів вільнорадикального окиснення

ліпідів, високим рівнем ендогенної інтоксикації, гормональним та імунним дисбалансами [24, 230, 235].

Виділяють два шляхи розвитку гестозу. Перший пов'язаний з поліорганною дисфункцією, метаболічним синдромом і порушеннями гемостазу, а другий – з ендокринними розладами, що призводять до порушення та дифузно-перфузної недостатності плаценти. У корів за гестозу надмірно підвищується протеолітична активність крові, зростає рівень МДА та розвивається претромбічний стан і коагулопатія [235, 236].

Після 230-го дня вагітності розпочинається підготовка організму самки до родів. У стромі материнської частини плаценти проходить склероз, колагеноз, гіаліноз стінок судин, облітерація лакун та проліферація адвентиції. Перед родами колагенові волокна під дією естрогенів та простагландинів набухають і розпушуються [237]. За 2–3 тижні до родів змінюється біосинтез та метаболізм стероїдів. Збільшується концентрація кортикостероїдних гормонів, що стимулює активність 17α -гідролази і продукцію естрогенів, та зменшується концентрація прогестерону. У свою чергу, низький рівень прогестерону провокує синтез $PgF_2\alpha$ [6, 238]. Концентрація кортизолу до родів збільшується майже вдвічі [239]. Водночас істотне підвищення рівня загальних естрогенів стимулює накопичення в матці контрактильних білків (актину і міозину), глікогену, макроергічних фосфорних сполук, змінює біоенергетичні процеси, відновлює рецепторну чутливість клітинних структур міометрію до окситоцину і, у такий спосіб, усуває прогестеронову блокаду рецепторів.

Одночасно розпочинається активна енергозалежна акумуляція Ca^{2+} в мітохондріях міометрію [240]. З цим процесом, ймовірно, пов'язане деяке зменшення загального кальцію в крові перед родами [241]. На ригідність матки мають вплив і численні іони. Зокрема, високі концентрації Na^{2+} пригнічують її скорочення, а збільшення позаклітинного Mg^{2+} , навпаки, стимулює [242]. Водень має функцію вторинного месенджера, впливає на рН та регулює кальцієвий гомеостаз у клітині. Передбачається, що в регуляції активності міометрію певну опосередковану роль відіграє ендометрій. А саме, виділення

його стромальними клітинами NH_3 (за стимуляції ацетилхоліном) корегує пасивне H^+ - і Ca^{2+} -транспортування у плазматичні мембрани міоцитів [243]. Звідси випливає, що забезпеченість організму самки в цей період макро- і мікроелементами та активність систем, що забезпечують їх обмін (вітаміни D, B, альбуміни й глобуліни, органічні кислоти тощо), вкрай важливі для фізіологічного перебігу родів [9, 12, 18, 244].

У 61–71 % корів роди розпочинаються ввечері, а народження плода відбувається вранці [245]. Це, ймовірно, пов'язано з формуванням родової домінанти на тлі гальмування функцій кори головного мозку та підвищення активності підкірки й спинного мозку. Як індуктор родів виступають зміни в гіпоталамо-гіпофізарній системі та імпульси, що надходять від плода, матки і плаценти [3, 12].

Тривалість розкриття шийки матки у корів голштинської породи становить $523,3 \pm 15,7$ хв за перейм впродовж 15 с з паузами між ними 7,3 с. Після розриву плодових оболонок виділення навколоплідної рідини та появи потуг, виведення плода проходить впродовж $82,8 \pm 3,2$ хв із переймами та потугами 63,8 с й паузами 79,2 с. Тривалість послідової стадії відбувається у межах 305,8 хв [246]. Традиційною в акушерстві нормою вважається продовженість першої стадії 6–24 год, а другої та третьої – до 6 год кожна [8, 11]. Тривалість родів у корів скорочується з їх кратністю. У нетелей вони більш тривалі – підготовча стадія $25,3 \pm 0,65$ год, виведення плода – $139,1 \pm 9,3$ хв, а послідова – $424,5 \pm 27$ хв [247]. Також роди подовжуються у зимово-весняний період, за ожиріння, відсутності моціону та осіменіння телиць старше вісімнадцятимісячного віку [4, 9, 18]. Водночас третя стадія може значно скорочуватися у разі сумісного утримання новонародженого з матір'ю [248].

Більшість дослідників вказують на підвищений ризик виникнення патологічних родів саме у високопродуктивних корів. Встановлено [245], що за низької продуктивності ускладнені роди реєструють лише у 2 % корів. За надоїв більше 3,5 тис. кг ймовірність розвитку патологій зростає в 6–10 разів. У

корів найчастіше відмічають слабкість родової діяльності [249], тазове передлежання плода – у 7 %, родовий травматизм – у 28,5–89,4 %, мертвонародженість – у 5,7 % , а найбільш поширеною патологією стає затримання посліду, яке виникає, за різними повідомленнями, у 6,7–66 % [4, 46, 246, 250, 251].

Розвиток родових порушень, у більшості випадків, зумовлюється патологічним перебігом вагітності. Так, частота ускладнених родів у корів за параплегії й остеомалаяції досягає 58 %, за гестозу – 48, вивороту піхви – 39, передчасних перейм – 11, абортів в анамнезі – 75 % [9, 11, 237, 241]. У корів з ендотоксикозом у 10–40 % випадків виникають патологічні роди, у тому числі у 3,8–66,6 % корів через слабкість перейм і потуг та затримання посліду [246, 251, 252].

За сучасною концепцією патогенетичними факторами порушення відділення посліду є міцне з'єднання або зрощення материнської й дитячої частин плаценти внаслідок макроморфологічних та гістологічних змін у ній і збереження активного плацентарного кровообігу, що порушує процеси відокремлення ворсинок хоріона з крипти та знижує скоротливу функцію матки [7, 8, 253, 254]. У деяких випадках послід не виділяється через механічні перешкоди у родовому каналі (звуження цервікального каналу, неоплазії, перекручування або інвагінація рогу матки тощо) [8].

Особливістю процесу плацентації у деяких корів є наявність великих плацентом за зменшення їх загальної кількості (<50). У такому разі ворсинки котиледонів більш розгалужені та проникають глибше у крипти карункулів для компенсації сумарної площі плаценти, проте вивільнення їх під час родів ускладнене [255]. За іншими даними [256], порушення роз'єднання материнської й дитячої частин плаценти може бути зумовлене тромбозом вен пуповини після народження плода, що призводить до уповільнення кровотоку, збереження кров'яного тиску у ворсинках хоріона та розвитку набряку в криптах. Часто відділення посліду ускладнюється зрощенням плацентом внаслідок інфільтрації ворсинок, зміни полімеризації кислих

мукополісахаридів, розростання хоріального епітелію. Причиною цих процесів є переважно запальні процеси за гінекологічної патології в анамнезі або ускладнень попередніх родів і пуерпального періоду [237, 256].

Безумовно головним фактором у патогенезі затримання посліду є атонія матки, за якої кровоносні судини недостатньо стискаються, тургор тканин залишається високим і розділення плаценти унеможлиблюється [241, 255]. Родові дистогії можуть з'являтися внаслідок порушень обмінних процесів, що виникали ще за вагітності на ґрунті енергетичного дефіциту, метаболічного ацидозу, активації катаболічних процесів, вітамінної недостатності, мікро- і макроелементозів, імунодепресії тощо [11, 16, 20, 241, 252, 255, 257–260]. До зниження скорочувальної здатності матки також призводять і порушення кальцієвого та фосфорного обмінів [4, 7, 9, 11, 252, 246, 258]. У корів із затриманням посліду виявляють підвищений на 17 % рівень Кальцію, що можливо є результатом інтенсивної його мобілізації з кісток, та знижену на 26–29 % концентрацію Фосфору за їх співвідношення 2,2–2,6:1 проти нормативного 1,5:1. Пряму дію на м'язовий тонус має також глюкоза, яка є основним енергетичним джерелом, забезпечує активний транспорт іонів Na і K через клітинні мембрани та підсилює синтез ацетилхоліну. Встановлено, що у крові корів з патологічними родами рівень глюкози був нижчим на 10–35 % [241]. Також відмічають зменшення загальної суми амінокислот на 5 %, зокрема гліцину, проліну, цитруліну на 7, тирозину – на 4 % [262]. Низка досліджень [19, 20] свідчить про порушення структурних елементів та функціональної активності клітин міометрію за активації пероксидного окиснення ліпідів. Деякі автори [257] вказують, що ризику підвищеної окиснювальної модифікації зазнають також нейтрофіли і моноцити, що негативно впливає на імунні процеси.

Після родів в організмі корови відбуваються активні інволюційні процеси, які тривають до 25–30-го дня [3, 8, 17]. Перебіг пуерперію цілком залежить від інтенсивності скорочень матки протягом першої доби. Контракційний індекс в послідову стадію та через 3 і 6 год після розтєлення

досягає $175,6 \pm 2,9$, $157,5 \pm 4,3$ та $70,6 \pm 2,8$ мм²/хв, а до 48-ї години різко знижується до 7,1 мм²/хв і залишається на цьому рівні до 5-ї доби. Скорочення матки призводить до ретракції її м'язів, здавлювання дрібних і середніх кровоносних судин з наступною їх облітерацією та гіалінозом, зниження кровопостачання у статеві органи, дистрофії та подальшої дегенерації тканин плацентарного комплексу. Об'єм кров'яного потоку та індекс пульсації в судинах матки протягом першого тижня після родів знижується з 4312 до 1443 мл/хв [263]. У результаті цих процесів матка у корів після родів зменшується з 9–12 кг у 18–20 разів і на кінець пуерперального періоду складає 400–600 г [264]. Інтенсивна ретракція матки забезпечує своєчасну евакуацію лохий назовні, що попереджує інтоксикацію організму самки продуктами їх розпаду та розвиток мікроорганізмів. Виділення лохий припиняється на 14–16-ту добу, відновлення крижово-сідничних зв'язок відбувається на 3–6-ту добу, вульви – 6-ту добу, а припинення вібрації середніх маткових артерій відбувається через 50 год після родів [3, 11, 246, 264].

Найбільш динамічно післяродова інволюція проходить у корів з продуктивністю 4–6 тис. кг [265]. Водночас з відновленням морфо-функціонального стану матки в яєчниках активується фолікулогенез, що супроводжується стимуляцією щитоподібної залози та синтезу гіпофізарних гонадотропних гормонів.

Через порушення інволюційних процесів у корів виникають різноманітні патології післяродового періоду, але найчастіше – субінволюція матки та післяродовий метрит. Більшість дослідників [20, 241, 253, 264, 266] вважають, що послідовний прояв фетоплацентарної недостатності, затримання посліду та післяродового метриту є клінічними складовими єдиного патогенетичного ланцюга.

Під субінволюцією матки розуміють порушення інволюційних процесів у її тканинах, що зумовлено, насамперед, зниженням скорочувальної функції. Внаслідок цього у порожнині накопичуються лохії, які піддаються розкладанню, відбувається всмоктування токсичних продуктів та розвивається

ендотоксикоз. Гостра післяродова субінволюція матки виникає у 46–75 % корів [241, 264]. Інші автори [8, 11, 14, 246] визначають її поширеність у межах 28–30 % з сезонним коливанням, зокрема, найбільшою частотою прояву в зимово-весняну пору року. У високопродуктивних корів значно збільшується ймовірність розвитку субінволюції. Так, за надою 4000–6000 кг захворюваність складає 31,6–36,2 %, 4000–4500 кг – 41,3–49,9, 5000–5500 кг – 59,5–71,8, а вище 6000 кг вона досягає 75,6–84,4 %. Клінічними ознаками субінволюції є атонія матки, незначне виділення кров'янистих лохий у першу добу після родів, збереження вібрації середньої маткової артерії та розслаблення поперечно-крижових зв'язок понад 4 діб [264]. Морфологічні зміни протягом перших трьох днів характеризуються слабкою ретракцією м'язів та уповільненням атрофічно-дистрофічних процесів у тканинах матки (пікноз ядер клітин покривного епітелію, дифузна клітинна інфільтрація компактного шару ендометрію, набряк м'язових волокон, некротичні процеси в епітелії маткових залоз). Через тиждень відмічають дистрофію та десквамацію покривного епітелію, розволокнення і дистрофію м'язів, а в подальшому – відсутність епітеліальної вистилки, некроз залозистого епітелію та набряк міометрію. Тобто, зазначені зміни свідчать про відсутність повноцінного захисного тканинного бар'єру. Притому, у перші дні після родів у хворих корів порушується формування в цервікальному каналі захисного слизового корка, що є сприятливим фактором для проникнення мікрофлори в порожнину матки [24, 267]. Саме відсутність цервікального корка вважається ранньою клінічною ознакою субінволюції, що дозволяє з високою точністю прогнозувати перебіг пуерперію.

За фізіологічного перебігу післяродового періоду протягом перших двох днів у 90 % корів матка вільна від бактерій. За її субінволюції в лохіях визначають переважно епідермальний стафілокок та гемолітичні стрептококи, а через 6–7 діб ще й золотистий стафілокок та ешерихії [264]. Тобто, субінволюція матки стає патогенетичною основою розвитку запального процесу в статевих органах (цервіцит, метрит, сальпінгіт, оофорит). В іншому разі, вона набуває підгострого та хронічного перебігу, для яких притаманні

ендотоксикоз, множинна внутрішня патологія, глибокі морфологічні деструкції у тканинах матки (атрофія й кістоз маткових залоз, фіброматозне переродження, рубцювання тощо), гормональні порушення, яєчникова патологія (персистенція жовтого тіла, кістоз, атрофія) [253, 266, 268–270], або ж стає підґрунтям для розвитку метриту [271].

Післяродовий метрит є найбільш поширеною акушерською хворобою у корів. Дані літератури щодо захворюваності досить різні, а тому їх потрібно розглядати у зв'язку з комплексом сприятливих факторів. Серед високопродуктивного стада післяродовий метрит виникає у 40,7–56,2 % корів [272]. За розвитку порушень обміну речовин, що призводять до ацидозу і кетозу, його частота збільшується до 73–87 % [273]. У великих господарствах цей показник може сягати 76 %. Зарубіжні джерела [274–276] свідчать, що поширеність метриту в молочних корів залежить від пори року і коливається від 20 до 65 %. Висока продуктивність визнана сприятливим фактором для виникнення післяродового запалення матки. Серед корів із середнім надоєм хворіють 30–40, а з високим – 70–80 % [13, 14, 20, 24]. За іншими повідомленнями [277], навпаки, найчастіше хворіють саме низькопродуктивні (1500–2000 кг) тварини, а визначальною передумовою для розвитку післяродового метриту є вгодованість, нижча від середньої.

Встановлені зв'язки між виникненням запального процесу в матці та гепатопатіями, кетозом, недостатнім енергетичним забезпеченням, порушеннями обміну речовин і фосфорно-кальцієвого співвідношення, низьким рівнем каротину, гіповітамінозами та нестачею мікроелементів, у тому числі Купруму, Цинку, Феруму, Марганцю, Кобальту [9, 16, 18, 20, 21, 31, 241, 278–284]. Поряд з цим, гіпокінезію, скорочення або відсутність сухостійного періоду [4, 8, 16, 20], наявність жовтого тіла в яєчнику на час родів та у післяродовому періоді [277] також вважають істотними чинниками розвитку метриту.

Гострий післяродовий метрит виникає у 72 % корів з патологіями II стадії родів, у 76,3 % – після затримання посліду та у 7,2 % корів з нормальними

родами. До того ж, у 58,1 % корів запалення матки є ускладненням субінволюції [4, 9, 20, 272]. Домінуючою формою метриту є гнійно-катаральна, яку діагностують у 90 % випадків, тоді як катаральна виникає у 7–8 % хворих корів, а фібриозна – у 2 % [14, 285].

Видовий склад мікрофлори, що спричинює запалення матки в більшості випадків поліморфний. Переважно виділяється кишкова паличка, протей, стрепто- і стафілококи, коринебактерії, псевдомонади, грибки [272, 286]. Деякі дослідники [287] зазначають провідну роль *E. coli*. Причому, видовий склад мікроорганізмів може змінюватися протягом перебігу захворювання та за різних форм метриту. За катарального метриту виділяли *E. coli*, *S. auerus*, *B. subtilis* та незначну кількість *Pr. vulgaris*, *Streptococcus latris*, *Micrococcus flavus* [288]. З переходом у гнійно-катаральну форму домінуючими збудниками стають стафіло-, стрептококи та анаеробні грамнегативні коки, які були віднесені до роду *Veillonella* [289]. Інші автори [290] зазначають, що за гострого перебігу запалення матки збудниками є мікробні композиції з *St. pyogenes* (40,2 %), *S. aureus* (18,3 %), *S. epidermidis* (11,9 %), *S. xylosus* (28 %), *S. hyicus* (1,3 %), до яких приєднується транзитрна флора (0,12 %): *P. auruginosa*, *P. vulgaris*, *Bacteroides spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, грибки роду *Candida*, *Bacillus spp.*, *Fusobacterium spp.* Інший мікробний пейзаж у порожнині матки може складатися з таких культур як: ешерихії, стафілококи, протей, стрептококи, сальмонели, бацили, гриби. При цьому найчастіше виділяли патогенні для лабораторних тварин культури ешерихій та стафілококів, а представників нормальної мікрофлори, зокрема лакто- та біфідобактерій у жодному випадку не виявляли.

Таке різноманіття даних, напевно, пов'язане з особливостями мікробного біоценозу в кожному стаді корів [291]. Встановлена також етіологічна роль грибкової інфекції, зокрема грибів ряду *Candida*, *Aspergillus*, *Mucos* [285, 292]. Особливу увагу віддають також і мікоплазмозу, який в асоціації з *St. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus pyogenes* та *Protoeus vulgaris* виявляли у 90,4 % хворих корів. Відома [181] клінічна специфічність післяродового метриту

гемофільозної етіології, прояв якого у 83,3 % випадків припадає на травень–червень, що не притаманно для запалення матки іншого мікробного походження.

В останні роки в літературі дедалі більше стає повідомлень щодо провідної ролі в етіогенезі післяродового метриту у корів латентної інфекції. Зокрема, є дані [293], що в господарствах, де виявлена генітальна форма хламідіозу, майже в усіх корів після родів розвивається запалення матки. Подібна інформація є й про етіологічну роль збудників інфекційного ринотрахеїту та вірусної діареї [179, 182]. У молочних стадах Європи та США зареєстровані випадки гнійного виразкового ендометриту, асоційованого з герпесвірусом⁴ великої рогатої худоби [294].

Патогенез метриту досить складний та своїми взаємозумовленими ланками трансформує локальне запалення в системну патологію. Насамперед слід зазначити, що післяродове запалення матки розвивається на тлі вторинного імунного дефіциту. Відмічають знижений рівень В-лімфоцитів і Т-клітин [295]. Також на 9 % зменшується кількість Е-РУК та ЕАС-РУК, на 11 % – збільшується О-лімфоцитів. Зниження на 10 % рівня теофілінрезистентних і на 5 % теофілінчутливих клітин призводить до зменшення імунорегулювального індексу та недостатньої активності Т-хелперної ланки імунітету. Розвиток післяродового метриту супроводжується пригніченням бактерицидної, лізоцимної і фагоцитарної активності крові на тлі зростання рівня циркулюючих імунних комплексів [272, 296]. Кількість крупно- та середньомолекулярних циркулюючих комплексів зменшується на 68,6 і 44,7 % на фоні підвищення вшестеро дрібномолекулярних [297]. В усіх хворих корів виявляють активацію процесів аутоімунізації, про що свідчить продукція аутоантитіл до карункулярного антигену, у 80 % – до антигенів слизової оболонки невагітної матки та у 40–60 % – до антигенів вагітної матки [298].

На особливу увагу заслуговує проблема ендотоксикозу, який розвивається у хворих корів. Ендотоксини продукуються, насамперед, мікрофлорою, а також внаслідок розкладу лохий, залишків посліду тощо.

Поступово в патологічний процес залучаються печінка й нирки, порушуються їх функції нейтралізації та виведення токсичних речовин, що, у свою чергу, призводить до генералізації патологічного процесу [253, 283, 299]. У зв'язку з цим, у зарубіжній літературі метрит, який виникає на 3–5-ту добу після родів, називають токсичним. За інтоксикації у крові підвищується вміст речовин з низькою та середньою молекулярною масою, концентрація яких за норми незначна. Це підвищення відбувається за рахунок сіалових кислот і токсичних пептидних компонентів, які утворюються в процесі протеолізу пошкоджених тканин, а також внаслідок активації ферментів протеолітичних систем крові [296]. Зазначені поліпептиди інгібують еритропоез, фагоцитарну активність лейкоцитів і проліферацію фібробластів, пригнічують синтез гемоглобіну, запускають низку імунологічних реакцій, спричинюють вторинну імунодепресію, змінюють проникненість клітинних мембран, порушують трансмембранний транспорт ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -залежну АТФ-азу) та мікроциркуляцію. Крім того, низько- та середньомолекулярні речовини пригнічують тканинне дихання, порушують окиснення й фосфорилування, проявляють цитотоксичну дію, активують пероксидне окиснення ліпідів, інгібують лактатдегідрогеназу та знижують антиоксидантний захист [283, 296].

Загальні зміни у крові характеризуються зниженням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, зменшенням умісту протеїну (альбуміну на 14 і бета-1-глобуліну на 68 %), нейтрофілією з простим регенеративним зрушенням ядра та підвищенням активності ЛДГ, МДГ, ЛФ, АССТ, АлАТ [24, 272, 292, 300].

Важливе місце в патогенезі метриту займає гіпоксія тканин матки. Встановлено [301], що у процесі розвитку гнійно-катарального метриту величина pO_2 крові хворих корів зростає і стає у 2–3 рази більшою, ніж у здорових, а величина споживання кисню органами слизової оболонки матки значно зменшується. Показники про- та антиоксидантної активності сироватки крові свідчать про домінування прооксидантних факторів. Таким чином, в ендометрії розвивається виражений оксидативний стрес, що призводить до

структурних пошкоджень внаслідок безпосередньої або опосередкованої дії вільних радикалів і вторинних продуктів та індукованих ними процесів [302].

Також визначена провідна роль у патогенезі метриту протеїназно-інгібіторного дисбалансу та коагулопатії із значним підвищенням у плазмі крові рівнів фібриногену, РФ, ПДФ та ФХІІІ, що вважається наслідком розвитку ДВЗ-синдрому в корів за гестозу [303].

У 50 % корів гострий післяродовий метрит набуває хронічного перебігу [14] і стає причиною порушень репродуктивної функції у 23 % неплодних самок [304]. У високопродуктивних корів через порушення обміну речовин показник розвитку хронічного запалення матки збільшується до 60–80 % серед самок, які мали післяродовий метрит. На тлі хронічного перебігу поглиблюється пригнічення реактивності неспецифічного імунітету в усіх його ланках і розвивається вторинний імунодефіцит [305].

Мікробний пейзаж умісту матки за хронічного запалення подібний до гострого метриту – *E. coli*, *Staph. aureus*, *epidermidis*, *pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cor. vaginalis*, *Prot. vulgaris*, *Candida albicans*, *Cryptococcaceae* та *Enterobacteriaceae* [306]. Інші повідомлення [307] вказують на те, що основними патогенними бактеріями є *Actinomyces pyogenes*, грамнегативні анаероби та *E. coli*.

Хронічний метрит може продовжуватися декілька місяців і клінічно проявлятися виділенням незначної кількості гнійного або катарально-гнійного ексудату. Він супроводжується хронічною інтоксикацією, провокує розвиток поліморбідної внутрішньої патології, маститу, атонії передшлунків. Встановлено, що у хворих корів порушується мікробіоценоз кишечника, що призводить до його дисфункцій [308]. Тривалий запальний процес у матці та накопичення ексудату в її порожнині зумовлюють незворотні дегенеративні зміни в ендометрії, а саме розростання сполучної та фібринозної тканин, розплавлення маткових залоз, розвиток фіброматозу, аденоміозу, індурації матки, кістозу яєчників, оваріальної дисфункції з повною втратою репродуктивної спроможності [14, 26, 304, 309, 310].

Мікрофлора з матки може потрапляти в яйцепроводи та яєчники, спричинюючи сальпінгіт й оофорит, а через виділення назовні ексудату – вестибуловагініт. Таким чином, інфекційний процес може поширюватися на всі органи статевого апарату. В окремих випадках шийка матки закривається, внаслідок чого в її порожнині накопичується гній і розвивається піометра [311]. Наслідком цієї патології є повна морфологічна деструкція тканин матки із стоншенням її стінки та загрозою перфорації.

За хронічного метриту спостерігають зниження гормональної активності яєчників. Насамперед, через порушення синтезу P_gF₂-альфа слизовою, у гонадах не відбувається своєчасний і повноцінний лютеолізіс, внаслідок чого в 2,2 раза підвищується рівень прогестерону та гальмується виділення ФСГ гіпофізом [6, 18, 306, 312]. Як результат, в яєчниках не відновлюється повноцінний фолікулогенез, концентрація 17 β -естрадіолу зменшується в 1,7 раза, а тому настає анафродизія [306, 313].

У високопродуктивних корів досить поширеною формою запалення матки залишається також і субклінічна форма ендометриту, яку діагностують у 49 % випадків після гострого метриту та у 53–77 % неплодних самок [8, 11, 314]. Більшість дослідників [315, 316] стверджують, що саме хронічний метрит часто трансформується у прихований. У матці відбувається зернисте переродження епітелію маткових залоз, закупорка їх каналів та атрофія, проліферація лімфоїдних клітин з наявністю окремих фібробластів і дифузною інфільтрацією лімфоцитами. У подальшому дифузно розростається сполучна тканина, а стінки судин гіалінізуються, зростає токсичний тканинний індекс. За таких змін у матці порушуються умови для імплантації ембріонів, а тому хворі корови за ритмічних статевих циклів багаторазово і безрезультативно осіменяються [317, 318].

Акушерська патологія стає підґрунтям для гормональних розладів, довготривалого відновлення статевої циклічності, низької заплідненості та розвитку гінекологічної патології, що сумарно призводить до значного

зниження репродуктивного потенціалу високопродуктивних корів [16, 20, 241, 265, 319–321].

1.4. Ортопедична патологія та фактори її розвитку в корів

У сучасних умовах молочного скотарства ортопедична патологія у корів набула гострого проблемного характеру і, незважаючи на широкий науковий аналіз, залишається гальмівним фактором для рентабельності виробництва молока. Серед хвороб кінцівок найбільша частка припадає на гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців. Їх негативними наслідками є зниження продуктивності до 10 % і більше, значні витрати на лікування, втрата відтворної здатності та вимушене вибракування корів, що може досягати 16–27 % [49, 53, 54, 60, 322].

Дані щодо поширеності хвороб кінцівок неоднозначні і мають відмінності, що відображає специфічність етіологічних чинників. Повідомлення зарубіжних джерел [323–326] свідчать про нагальність проблеми ортопедичної патології в усіх країнах. Так, у Нідерландах рівень ураження кінцівок у корів досягає 5–10 %, водночас у деяких стадах спостерігали як відсутність хворих, так і 85 % тварин з кульгавістю. У Туреччині ортопедична патологія виникає у 4–65 % корів, Англії – 22–59, Іспанії – 29, Норвегії – 2, США (Штат Флоріда) – 31, а в Таїланді – у 5–55 %.

Дані про ортопедичну захворюваність корів в Україні досить розбіжні й різнобічні і, як правило, обмежуються певними регіонами або окремими господарствами: 10–17,6 % [327], 18,7–19,7 [328], 80 [49], 100 % [54, 329]. Така значна розбіжність напевно пов'язана з різним комплексом специфічних кожній фермі етіологічних факторів та сприятливих умов для розвитку хвороб кінцівок.

Подібну неоднозначність мають повідомлення й щодо частоти виникнення окремих нозологічних форм ортопедичної патології. Так, у корів чорно-рябої породи найчастіше виникають флегмони вінчика, тканин склепіння міжпальцевої щілини і м'якуша (36,2 %). Виразкові процеси в цих ділянках

розвиваються у 24,2 % випадків, а ламініт і пододерматит – у 24,2 % [330]. За іншими даними [331], домінуючою патологією є гнійний пододерматит, який діагностували у 33,3 % хворих корів. При цьому, гнійно-некротичний процес у 75,6 % випадків локалізувався у ділянці підошви латерального пальця і тільки в 24,3 % – медіального пальця тазових кінцівок. В іншому дослідженні [54] встановлено, що найбільш поширеними патологіями в ділянці пальців у високопродуктивних корів були деформації рогу ратиць (54,2 %), хронічний ламініт (23,9 %), міжпальцевий дерматит (13,3 %), папіломатозний пальцевий дерматит (11,0 %), виразки підошви (7,8 %) та гострий ламініт (1,5 %). Водночас серед корів симентальського поголів'я реєстрували 41 % випадків виразки м'якуша, 34 – виразки шкіри міжпальцевого склепіння, 8 – пододерматит, 8 % – виразки вінчика, міжпальцевий дерматит і хворобу Мортелларо та у небагатьох тварин діагностували флегмону вінчика, артрит, тилому, рани [332].

Таким чином, загальна структурна картина частоти виникнення ортопедичної патології досить неоднозначна. Це означає, що їх розвиток залежить від наявності низки етіологічних чинників у кожному конкретному господарстві.

Сприятливі умови для виникнення гнійно-некротичних уражень створюють екзо- та ендофактори, які призводять до структурних змін копитцевого рогу і шкіри, втрати тканинної резистентності, зниження імунної реактивності та інфікування. На сьогодні активно розробляють методи моніторингу хвороб кінцівок у корів, які включають аналіз ризиків на рівні технологічних умов ферми, загального здоров'я стада та індивідуальної схильності [333].

Існує одностайна думка [60, 330, 334], що висока продуктивність у корів супроводжується підвищенням ймовірності виникнення у них ортопедичної патології. Так, за продуктивності 5–7 тис. кг молока кількість хворих тварин більша на 10–20 %, ніж за продуктивності 4–5 тис. кг [335]. За іншими даними

[336], вірогідним критерієм збільшення захворюваності є підвищення надоїв на 1000 кг.

Встановлена також і породна схильність до хвороб кінцівок. Найбільш сприйнятливими виявилися корови голштинської, голштино-фризької та симентальської порід [49, 332, 335, 337]. Пояснюється це спадково зумовленою у них рихлою структурою рогу копитець, морфологічними особливостями заплесна, величиною кута між поверхнею і дорсальною стінкою пальців та слабкістю зв'язок [61]. У цих популяціях також проявляються і спадкові анатомічні аномалії кінцівок [338].

Ризик виникнення хвороб кінцівок збільшується з віком корів [331]. Ця залежність підтверджується і даними про підвищення рівня захворюваності у корів після третіх родів [339]. Сприятливим фактором також є і значна вага тіла, за якої збільшується функціональне навантаження на дистальний відділ кінцівок [340]. Так, за ваги понад 600 кг частота гнійного пододерматиту збільшується на 10 % [331].

Щодо сезонного прояву ортопедичних хвороб, то повідомлення досить суперечливі. Одні дослідники [330, 331] вказують на те, що 72 % усіх випадків уражень пальців відбуваються весною, а інші [337] відмічають зимовий сезон як найбільш критичний період року. Водночас є дані [49, 336] про відсутність виражених сезонних коливань у динаміці прояву уражень пальців. Це питання, ймовірно, потребує додаткової аналітичної інтерпретації з урахуванням технологічних умов на фермі та характеру уражень.

Деякі дослідження вказують на певну кореляцію частоти хвороб пальців із лактаційним періодом та репродуктивним статусом корів. Зокрема, зареєстровано збільшення частоти виразкових уражень на 5–7-му місяцях лактації [339]. За іншими даними [336], 73–77 % корів хворіють у перші 1–3 тижні після розтелення. При цьому зазначають, що ризик папіломатозного пальцевого дерматиту збільшується у корів-первісток та у тих, які народжували взимку [341]. Також встановлено [326], що серед лактуючих корів поширеність гнійно-некротичних уражень у ділянці копитець на 9 % більша, ніж у

сухостійних корів, а на стан тазових кінцівок певний вплив справляють гнійні мастити, вагініти, ендометрити та кісти яєчників [342]. Однак механізми взаємозв'язку розвитку ортопедичної патології та репродуктивного статусу корови залишаються недостатньо обґрунтованими і дискусійними.

Вагомими факторами виникнення хвороб пальців є структурна якість копитцевого рогу та їх травматичні ушкодження. У зв'язку з цим прослідковується виражений вплив умов утримання і годівлі на поширеність ортопедичної патології. Так, відсутність активного моціону призводить до уповільнення периферійного лімфо- і кровообігу, недостатнього стирання рогу чи його надмірного росту, утворення деформацій, тріщин і заломів [343]. За пасовищного типу утримання захворюваність на ортопедичну патологію зменшується в 1,3–2,8 рази [342], але випасання корів понад 8 год на добу, навпаки, підвищує ризик виникнення пальцевого дерматиту в 1,6 рази порівняно із використанням пасивного моціону на вигульних майданчиках [323]. Істотне збільшення кульгавих корів спостерігалось також після зміни прив'язного утримання на безприв'язне [344].

Найчастіше травматогенними чинниками під час пересування корів виступають крупноструктурні бетонні доріжки, нерівні тверді поверхні із щебенем, металічними, скляними, дерев'яними предметами, слизькі ділянки, обмежена площа для руху, залізобетонна щілинна підлога [53, 61, 339, 345]. Також кінцівки пошкоджуються внаслідок зіткнення з гнойовими транспортерами, у коротких стійлах, вузьких боксах, за значної скупченості корів. Доведено [323], що в стаді до 45 корів травматизм кінцівок менший в 1,6 рази порівняно з групами у 60–80 голів. Зростання травматизму кінцівок спостерігають також у разі утримання корів без підстилки. Травмуються переважно тазові кінцівки у вигляді проколів у ділянці аксіального краю задньої половини підошовної ділянки м'якуша та каудальної третини міжпальцевого склепіння. На копитцях грудних кінцівок місце травми здебільшого розміщується на межі підошовної та центральної ділянок м'якуша. Вкрай небезпечними є проколи тканин задньої половини підошовного відділу

м'якуша, оскільки в ній розташована ділянка сухожилка глибокого пальцевого згинача. Подібна травма ускладнюється його некрозом, запаленням пальцевої сухожилкової піхви та копитцевого суглоба [345]. Також доволі часто виникають поверхневі й глибокі рани вінчика в ділянці міжпальцевої щілини.

Ризик розвитку пододерматиту збільшується за відсутності системного ортопедичного догляду, який повинен включати в себе регулярну обрізку, розчистку, дезінфекційну обробку копитець, ранню діагностику та своєчасне лікування хворих корів [345–348]. Як наслідок, у корів подовжується, викривлюється і тріскається роговий черевик, нерівномірно розподіляється маса тіла, розтягуються сухожилки, деформуються суглоби.

До втрати структурної цілісності копитцевого рогу призводить дія певних мікрокліматичних факторів та технологічних умов утримання. Зокрема, підвищена вологість та загазованість повітря, струменевий гарячий гідрозмив підлоги, тривале перебування ратиць у воді, гноївці чи на вологій холодній підлозі зумовлюють мацерацію рогового шару, розпушування епідермісу шкіри міжкопитцевої щілини і вінчика, зниження їх бар'єрної функції та мікротравми. Такий ріг стирається на 83 % швидше, що також збільшує ймовірність механічного пошкодження тканин пальців й інфікування [337, 349]. І, навпаки, за високої температури навколишнього середовища, низької вологості повітря, сухого прибирання підлоги копитцевий ріг втрачає фізіологічну вологість та еластичність, через що швидко тріскається і кришиться.

У свою чергу, несвоєчасне видалення гноївки з підлоги призводить до тривалої дії кислого середовища на ріг та шкіру ратиць, внаслідок чого відбуваються деструктивні зміни в їх поверхневих шарах. До того ж, у таких умовах можлива активна контамінація грибами роду *Aspergillus flavus*, *Penicillium commune*, *Cladosporium spp.* та *Candida albicans*, які мають кератолітичні властивості та сприяють розвитку пододерматиту [350]. Хоча останнє питання залишається досить дискусійним, оскільки кератолітична дія грибків може відігравати фізіологічну роль у стиранні копитцевого рогу.

Останнім часом все більше досліджень спрямовані на вивчення механізмів розвитку стресу в молочних корів та визначення його ролі в ураженнях кінцівок. Застосування сучасних високотехнологічних моделей утримання і годівлі, наявність різних конструктивних недоліків у проектуванні та будівництві тваринницьких приміщень, постійна модернізація, спрямована на здешевлення виробництва молока, призводять до загального дискомфорту корів і створення різних стресових ситуацій.

Зокрема, нерідко відмічають штучно зумовлене скорочення періоду відпочинку корів: за прив'язного утримання на бетонній підлозі без достатньої підстилки; цілодобового режиму доїння; частоті роздачі кормів; ветеринарних обробок в умовах відсутності засобів ефективної фіксації тварин; довготривалого стояння у проходах молочного залу [54]. Причому, за значної скупченості корів на обмеженій площі у тварин швидко розвивається ще й тепловий стрес [351].

Збільшення кількості корів у групах та постійне їх перегрупування породжують загострення ієрархічної ситуації в стаді, підвищують агресивність тварин у боротьбі за місце годівлі й відпочинку. Встановлено [352], що у корів з низьким соціальним статусом час відпочинку менший на 4,9 год, ніж у корів, які займають домінуюче місце в групі. При цьому ризик кульгавості у них збільшується удвічі і досягає 82 %.

Провідна роль у створенні підґрунтя для хвороб кінцівок належить неповноцінній годівлі. Використання висококонцентратного раціону зумовлює надлишкове надходження в організм білка, порушення кислотно-лужної рівноваги та розвитку ацидозу, за якого знижується буферна ємність крові, підвищується проникність кровоносних і лімфатичних судин у периферійних ділянках тіла, у тому числі й у дистальних відділах кінцівок. Таким чином створюються умови для виникнення асептичного пододерматиту [49]. Водночас на тлі недостатнього енергетичного забезпечення раціону в корів розвивається остеодистрофія, збільшується в крові активність лужної фосфатази та вміст кетонових тіл. Зазначені зміни призводять до підвищення рівня вологи та

концентрації SH-груп у копитцевому розі, зменшення в ньому вмісту γ -кератозів, зниження його щільності та інтенсивності росту [53]. Також встановлено [325], що порушення травлення в рубці є одним із важливих факторів розвитку ламініту у високопродуктивних корів. Збільшення у структурі раціону концентратів на 12 % спричиняє зростання кількості тварин з ламінітом у 2,4–2,9 раза [54], оскільки згодовування великої кількості зернових супроводжується надходження в організм гістидину – попередника гістаміну.

У той же час зазначають [353, 354], що недостатнє надходження в організм корови метіоніну, гістидину та цистеїну порушує кератинізацію рогу, а дефіцит кальцію, цинку, купруму, селену, магнію, вітамінів А, D, Е і біотину зумовлює структурну неповноцінність копитцевого рогу. Недостатність йоду супроводжується змінами в синтезі аміногліканів, що спричинює патологічні процеси в кістковій, хрящовій і сполучній тканинах. У свою чергу, низький рівень вітаміну С за гіпоглікемії зумовлює значні розлади в продукції колагену [355].

У разі згодовування надмірної кількості концентратів за одночасної нестачі грубих кормів у раціоні в організмі корів виникають значні метаболічні розлади, що призводять до розвитку множинної внутрішньої патології (гепато-, міокардіо-, остеодистрофія) та ендотоксикозу [59]. У свою чергу, збільшення кількості молекул середньої маси та маломовного діальдегіду в плазмі крові супроводжується значним підвищенням рівня уражень кінцівок у корів [54].

Цікавим є повідомлення [61], що пусковим механізмом некробактеріозу є порушення рубцевого травлення та хронічний ацидоз. Автори стверджують, що за порушення балансу в раціоні соковитих, грубих і концентрованих кормів рН вмісту рубця та кількість в ньому оцтової кислоти знижуються, а рівень масляної, молочної і пропіонової кислот, навпаки, підвищується. Це провокує кислотне пошкодження слизової рубця, а мікротравми сприяють інтенсивній колонізації фузобактерій, кількість яких збільшується в рази. При цьому мікроби проникають через слизову оболонку в кров'яне русло, що призводить до наступної маніфестації інфекційно-запального процесу в тканинах пальців.

Гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців можуть виникати під дією як банальної, так і специфічної мікрофлори. За флегмонозних процесів були виявлені асоціації *Stafilococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* [330]. Також мікробний пейзаж можуть формувати стрептококи, диплококи та досить патогенні мікроорганізми – *Clostridium pyogenes* [356]. В 6–30 % патматеріалів із ділянок уражених пальців були ізольовані *Streptococcus fecalis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Dichelobacter nodosus*, *Clostridium septicum*, *Clostridium oedematiens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* [328].

У зарубіжних літературних джерелах [357] головну етіологічну роль за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців надають асоціації *Fusobacterium necrophorum* та *Dichelobacter nodosus*. Останні повідомлення [326, 358, 359] розкривають виражену патогенну роль спірохетних збудників, зокрема *Treponema spp.*, за папіломатозного пальцевого дерматиту, причому донині залишається невідомим середовищний резервуар спірохет, за рахунок якого підтримується висока захворюваність у молочному стаді. Є окремі повідомлення [360] про виділення *Treponema denticola*, *Treponema pedis*-подібної та *Treponema phagedenis* з перегною та фекалій корів. Інші дослідники [361] ідентифікували спірохети в асоціації з невідомою бактерією, близькою до *Bacteroides spp.* і вважають останню безпосередньо пов'язаною з вогнищами папіломатозного пальцевого дерматиту. У групі специфічних збудників особливе місце посідає *Fusobacterium necrophorum*, яка спричинює некробактеріоз – факторну інфекційну хворобу, що характеризується гнійно-некротичними ураженнями тканин дистального відділу кінцівок, шкіри, слизових оболонок та внутрішніх органів. Уражується 7–60 % загального поголів'я великої рогатої худоби. За поширеністю хвороба займає третє місце після лейкозу та туберкульозу [362]. Особливо вразливими стають корови після родів [363].

Розвиток некробактеріозу супроводжується лихоманкою, анорексією, порушенням функцій шлунково-кишкового тракту, різким зниженням продукції молока. Протягом хвороби корови втрачають до 30–40 % ваги тіла і

не додають одну тунну молока [362]. Злоякісний перебіг некробактеріозу характеризується прогресуванням некротичних уражень у ділянці вінчика, м'якуша, шкіри міжпальцевого склепіння. У гнильний процес залучаються рогові структури, що призводить до спадання рогового чохла й уражень суглобів та кісток. Подальше прогресування патології може призвести до генералізації некробактеріозу, уражень внутрішніх органів та загибелі тварини [364]. *F. necroforum* належить до споро- і капсулонеутворюючих, грамнегативних, облігатних анаеробів. Хоча збудник відносно нестійкий, однак тривалий час може зберігатися в об'єктах зовнішнього середовища. Під дією прямих сонячних променів він гине через 12 год, а за мінусової температури виживає до 40 діб. Фузобактерії здатні зберігатися та розмножуватися у перегної досить довго.

У зовнішнє середовище збудник виділяється зі слиною, сечею та фекаліями хворих тварин, а зараження проходить за типом ранової інфекції через ушкоджені шкіру або слизові оболонки [365]. Доведено [364], що фузобактерії живуть у рубці у більшій половині клінічно здорових корів, а тому джерелом збудника некробактеріозу можуть бути не лише хворі, а й здорові тварини. Також існує припущення, що пусковим механізмом розвитку некробактеріозу є порушення функції рубця та хронічний ацидоз, а основними факторами, які сприяють високій захворюваності, виступають значна концентрація поголів'я в фермерських приміщеннях та завезення у стадо заражених селекційно цінних тварин [365].

Інші дослідники [366] дотримуються позиції, що некробактеріоз є факторною інфекцією, а тому пусковим механізмом його розвитку є не горизонтальна передача збудника від хворої до здорової тварини, а дія стресу на тлі зниженої природної резистентності. Таким чином, боротьба з цією хворобою, згідно з теорією епізоотичного процесу, повинна базуватися на профілактиці технологічними методами і без застосування специфічних вакцин.

Водночас було встановлено [367], що крім основних збудників некробактеріозу (*Fusobacterium necrophorum*, *Dichelobacter nodosus*) в його

етиології певну роль відіграє й гнійно-ранова інфекція. Так, асоціація *C. perfringens*, *A. pyogenes* і *S. aureus* підсилює вірулентність *F. necroforum* та *D. nodosus* завдяки дії своїх ферментів, які дозволяють значно швидше долати захисні бар'єри організму тварини і спричинюють тяжкі ураження кінцівок та внутрішніх органів, часто призводячи до летальних випадків. Також встановлений [368] асоційований розвиток некробактеріозу із герпесвірусною інфекцією та інфекційним ринотрахеїтом, які вважаються потужними імунодепресантами.

Таким чином, виникнення та розвиток гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців залежить від характеру і місця локалізації травми, стану тканинної резистентності й загальної імунної реактивності та виду збудника (асоціації), який інфікував ділянку тканинного дефекту [56, 61, 349]. На початку запалення поверхня пошкоджених тканин інтенсивно покривається фібрином, який швидко піддається мікробному розкладанню. При цьому, продукти його розпаду та мікробні токсини зумовлюють сильне подразнення і провокують запальну гіперреакцію у вигляді значного набряку тканин, порушення лімфо- і кровообігу, що призводить до дистрофічних та некротичних процесів.

Етіопатогенезу гнійно-некротичних уражень різних нозологічних форм притаманні певні клініко-морфологічні особливості [349]. Виразки на м'якуші довго не загоюються і часто ускладнюються ламінітом, пододерматитом, оститом та артритом. Водночас ламініт і пододерматит можуть супроводжуватися ерозіями, виразками, відшаруванням рогу та ексунгуляцією. За гнійно-некротичної флегмони м'якуша можливе ураження сухожилкових піхв, кісток пальців та човникового блока. Пальцевий тендовагініт найчастіше виникає внаслідок переходу патологічного процесу з м'якуша, човникової сумки або копитцевого суглоба. У свою чергу, ураження копитцевого суглоба відбувається, переважно, через поширення гнійно-некротичного процесу з пальцевої синовіальної піхви та за виразок тканин міжпальцевого склепіння. У разі виникнення некробактеріозу [356] утворюються ерозії і виразки шкіри міжпальцевого склепіння, вінчика, м'якуша, суглобів, які згодом набувають

типових ознак гнійно-некротичних вогнищ. Особливою клінічною рисою стає прояв чітко виражених грануляційних бар'єрів, які певний час обмежують поширеність некрозу, проте згодом під дією ферментів руйнуються, що зумовлює прогресування уражень.

За гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців спостерігають значні порушення вуглеводного та білкового обміну. У хворих корів відмічають переважно анаеробний процес окиснення вуглеводів, що зумовлює накопичення молочної кислоти за одночасного зниження рівня піровиноградної і підсилення пероксидного окиснення ліпідів. Унаслідок цього у крові в 1,7–2,3 рази збільшується кількість малонового діальдегіду [336]. Також у сироватці крові хворих збільшується рівень глікопротеїдів, глікозаміногліканів, сіалових кислот [369]. Про розвиток ацидозного стану та зниження антиоксидантної активності свідчить і зниження рівня церулоплазміну в 1,9–2,9 рази [336]. Водночас поява у крові значної кількості циркулюючих імунних комплексів вказує на розвиток імунопатологічних реакцій [41]. У хворих корів виявлено [336] високий ступінь сенсibiliзації до антигенів тканин копитець. Про це інформує підвищений в 1,8–2,9 рази титр антитіл до кератину та збільшення у 2,3–2,7 рази товщини складки шкіри в реакції гіперчутливості уповільненого типу.

Загалом, гнійно-некротичні процеси в ділянці пальців розвиваються на тлі депресивного стану як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету. Так, відмічають [335, 343] зниження фагоцитарної та лізоцимної активності удвічі, пригнічення системи комплементу на 18,8 %. Спостерігають лімфо- та моноцитоз, еозинофілію на фоні зниження кількості Т- і В-лімфоцитів і збільшення їх О-популяції. Синтез імуноглобулінів М і G також пригнічується на 24,7 та 20,4 % відповідно.

Зміни морфологічних та біохімічних показників крові в ортопедично хворих корів характерні для інтоксикаційного стану: зниження рівня еритроцитів в 1,2–1,4 рази, гемоглобіну – на 5–6 %, загального білка – на

8–10 %, α - і γ -глобулінів, збільшення концентрації сечовини, креатиніну й активності АСТ та АЛТ [331, 332, 345, 370].

Значних порушень зазнає і система гемостазу, хоча їх характер, певним чином, залежить від виду і гемолітичної активності мікрофлори [330]. Насамперед, відмічають пригнічення активності протромбінового комплексу: скорочення часу згортання крові на 18 %, подовження протромбінового часу на 53 %, збільшення рівня фібриногену в 1,6 раза на тлі зниження активності ФХІІІ та зростання вмісту вільного гепарину.

Отже, зазначені численні зміни в організмі корови дають підстави для розгляду гнійно-некротичних уражень кінцівок не лише, як обмежений місцевий патологічний процес, а й як системну хворобу, у патогенетичний ланцюг якої залучаються інші функціональні системи та органи, що створює підґрунтя для розвитку асоційованих захворювань.

1.5. Висновок з огляду літератури

Аналіз даних джерел фахової літератури дозволяє окреслити сучасні положення стосовно актуальності та вирішення проблем здоров'я і репродуктивної здатності високопродуктивного молочного стада.

Рівень відтворення високопродуктивних корів знижений до 56–75 телят на 100 корів. Основними причинами цього вважають низьку заплідненість, високий рівень виникнення у корів гестозу, дистоцій, затримання посліду, парезу, субінволюції матки, метриту, порушення післяродових інволюційних процесів та довготривалу анафродизію.

За високої продуктивності у корів відбувається значне погіршення стану їх здоров'я. Про це свідчить зростання щорічного вибракування з основного стада 20–35 % тварин, переважно через метрит, хвороби кінцівок та мастит. Водночас істотно збільшується і частота виникнення множинної внутрішньої патології на тлі імунодепресії та метаболічних і ендокринних розладів.

Клінічно підтверджується коморбідність ортопедичної та акушерської патологій, що проявляється у корів збільшенням захворюваності на

післяродовий метрит за значної поширеності гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців.

Дискусійним залишаються питання щодо причин довготривалої анафродизії у високопродуктивних корів після родів та оптимальний термін їх осіменіння. Немає також однозначної відповіді і на механізми негативного впливу високої продуктивності на фертильність у корів.

В етіології та патогенезі гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів встановлена роль інфекційного фактора, травматогенних чинників, ендотоксикозу, деструктивних змін у копитцевому розі та шкірі, визначені особливості запального процесу, зміни гемостазу та імунної реакції. Розроблені та впроваджені різноманітні фармакотерапевтичні і превентивні схеми. Водночас у генезі акушерських і гінекологічних хвороб розкриті ендокринні закономірності їх розвитку, патогенетична логіка морфофункціональних порушень та розроблені численні прогностичні і лікувально-профілактичні заходи.

Однак, проблема їх асоційованого розвитку на сьогодні не окреслена і не була вивчена на рівні встановлення спільних етіологічних чинників, флогогенних, ендокринних та гемостазіологічних передумов виникнення і взаємозумовлених патогенетичних ланок протягом репродуктивного циклу. Зокрема, не встановлені механізми трансформації локального гнійно-некротичного процесу в системну запальну реакцію, роль прозапальних цитокінів і білків гострої фази, ендотеліальної активності, гемостазіологічних зрушень, ендокринних розладів у розвитку акушерських, гінекологічних та ортопедичних хвороб. Також не встановлені первинні сигнали коморбідного розвитку ортопедичної і акушерської патологій. Відтак, зазначена проблема є нагальною і дотепер не має практичного вирішення через відсутність патогенетично обґрунтованого комплексного лікування.

Матеріали розділу опубліковані в наступних оглядових статтях [371–374].

РОЗДІЛ 2

ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Роботу виконували протягом 2001–2017 років на кафедрах хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин, акушерства і біотехнології репродукції тварин Білоцерківського національного аграрного університету. Біохімічні дослідження виконані в Інституті ветеринарної хірургії та фармакології БНАУ та Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, бактеріологічні – на кафедрах мікробіології і вірусології та лабораторної діагностики інфекційних хвороб Інституту післядипломного навчання керівників і спеціалістів ветеринарної медицини БНАУ, гістологічні – на кафедрі анатомії і гістології Житомирського національного агроекологічного університету, а гормональні та генетичні – в лабораторії новітніх методів досліджень БНАУ.

Клініко-експериментальні дослідження виконані в умовах молочно-товарних ферм: ННДЦ БНАУ (учгосп БДАУ), СВК ім. Щорса, ВАТ “Терезине”, СВК ім. Шевченка, КСП “Устимівське” Білоцерківського району, СТОВ “Гребінківське” Васильківського району, СТОВ “Агросвіт” Миронівського району, ПСП “Гейсиське” Ставищанського району, ДПДГ “Шевченківське” Тетіївського району, ФГ “Ніна” Обухівського району Київської обл.; АТЗТ “Агро-Союз” Новомосковського району Дніпропетровської обл.; ТОВ “Краснопільське”, СТОВ “Відродження” Шполянського району Черкаської обл.; СТОВ “Альянс” Ружинського району, Агрофірми “Брусилів” Брусилівського району Житомирської обл.; ТОВ “Українська молочна компанія”, СТОВ “Рожнівка” Ічнянського району Чернігівської обл.; ФГ “Татекс” Запорізького району Запорізької обл.; СТОВ “Нападівське” Калинівського району Вінницької обл.; СТОВ “Промінь” Генічеського району Херсонської обл. Основні етапи роботи подано на рис. 2.1.

Клініко-експериментальний етап

- Поширеність та етіологічні взаємозв'язки акушерської, гінекологічної й ортопедичної патології у корів залежно від продуктивності, віку і породи
- Вплив гнійно-некротичних уражень кінцівок на відтворну функцію на різних етапах репродуктивного циклу в корів
- VLAD-носійство у корів з акушерськими та ортопедичними патологіями



Вивчення патогенетичних механізмів

- Динаміка статевих гормонів, кортизолу та функціональна активність тиреоїдної системи
- Цитокіновий статус, реакція гострої фази
- Протеїназно-інгібіторний потенціал
- Стан гемостазу



Лікувальний етап

- Патогенетичне обґрунтування і розробка комплексного лікування
- Визначення ефективності комплексного лікування за клініко-гемостазіологічними, гістологічними та репродуктивними показниками

Рис. 2.1. Схема етапів досліджень

Матеріалом для досліджень були корови з різним репродуктивним статусом, акушерськими та гінекологічними хворобами і гнійно-некротичними ураженнями в ділянці кінцівок.

До ортопедичної патології відносили виразку шкіри міжпальцевого склепіння, флегмону вінчика, виразку м'якуша, гнійний пододерматит, гнійний артрит копитцевого суглоба та бурсити в ділянці скакального суглоба. За ортопедичного обстеження гнійно-некротичні ураження характеризувалися глибокими прогресуючими виразками шкіри міжпальцевого склепіння та м'якуша. Здебільшого виразки виявляли одночасно на обох ділянках, з відшаруванням проксимальної ділянки аксіальної стінки рогового башмака, як свідчення хронічного ламініту. Виразки мали підриті краї, вкриті рідким, сірим, з неприємним запахом ексудатом. Тканини мали брудно-сірий колір. Сильна болючість уражених кінцівок зумовлювала залежування корів, а за руху – кульгавість опірної кінцівки високого ступеня.

Флегмона вінчика переважно супроводжувалася загальним пригніченням тварини, погіршенням апетиту та розвитком кульгавості різного ступеня. Місцева температура була підвищеною, а просвіт міжпальцевої щілини – розширеним. Флегмона м'якуша характеризувалася появою в його ділянці розлитого припухання з вираженою больовою реакцією та тенденцією до формування абсцесів.

Виразковий пододерматит перебігав у закритій та відкритій формах. Перша супроводжувалася локальними запальними процесами в основі шкіри на межі підшви та м'якуша, змінами кольору рогу та його розпушенням за рахунок просочування запальним ексудатом і продуктами некрозу. Для відкритої форми був характерним дефект шкіри гнійно-некротичного характеру. У тварин спостерігали обмежену рухливість, яка закінчувалася вираженою кульгавістю.

У свою чергу, гнійний пододерматит на початку захворювання проявлявся ураженням одного пальця, на який тварини намагалися не опиратися під час руху, підводячи або відводячи кінцівку. Часто відмічали

здуття підошви внаслідок накопичення під рогом гнійно-гнильного ексудату. В подальшому відкривалися нориці, через які назовні виділявся гнійний ексудат темно-сірого кольору.

Некробактеріозні ураження на початковій стадії характеризувалися серозно-фібринозно-гнійним запаленням пухкої клітковини ураженої ділянки пальця. Переважно уражувалася шкіра і підшкірна клітковина міжпальцевого склепіння, а в окремих випадках – зв'язки та кістки. У корів прогресувала кульгавість, уражені місця були гарячими, різко болючими. Спостерігали формування виразок з характерно підритими краями.

Гнійний артрит копитцевого суглоба виникав як ускладнення флегмони вінчика, гнійного пододерматиту або виразки міжпальцевої щілини. Характеризувався збільшенням суглоба в об'ємі, його обмеженим пасивним рухом, вираженою болючістю, набряком у ділянках дивертикулів суглоба та вінчика. Тварини тримали кінцівку підтягнутою або фіксували її краєм зачепа. Під час руху помітною була кульгавість опорного типу. Спостерігали пригнічення загального стану та підвищення температури тіла.

Акушерські та гінекологічні хвороби у корів діагностували клінічно та методом трансректальної пальпації й ультразвуковим скануванням статевих органів приладом “Scanner Falco” за частоти 8 мГц за прийнятими у ветеринарній репродуктології методиками [4, 7, 8, 375].

Пальпаторна оцінка морфофункціонального стану внутрішніх статевих органів включала в себе визначення розмірів матки, її ригідності, симетричності рогів, консистенції тканин та болючості. Під час дослідження яєчників фіксували їх розміри, форму, консистенцію тканин, наявність фолікулів і жовтих тіл. У ході ультразвукового дослідження визначали розміри та ехоцильність тканин, їх однорідність, ехохарактер функціональних і патологічних структур.

Методологія клініко-експериментального етапу досліджень подана на рис. 2.2 і 2.3.

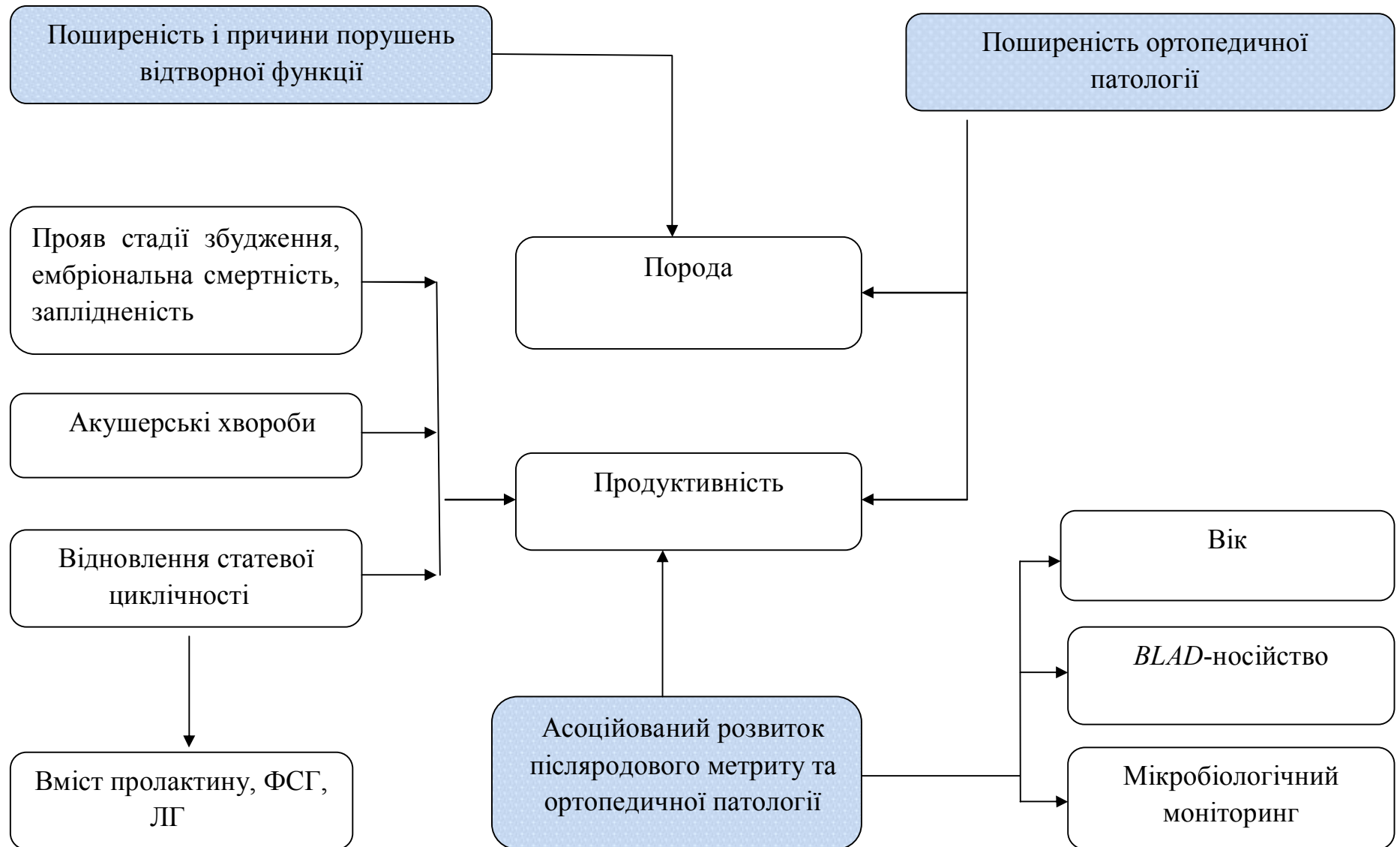


Рис. 2.2. Методологія досліджень поширеності та причин акушерської, гінекологічної та ортопедичної патології у корів

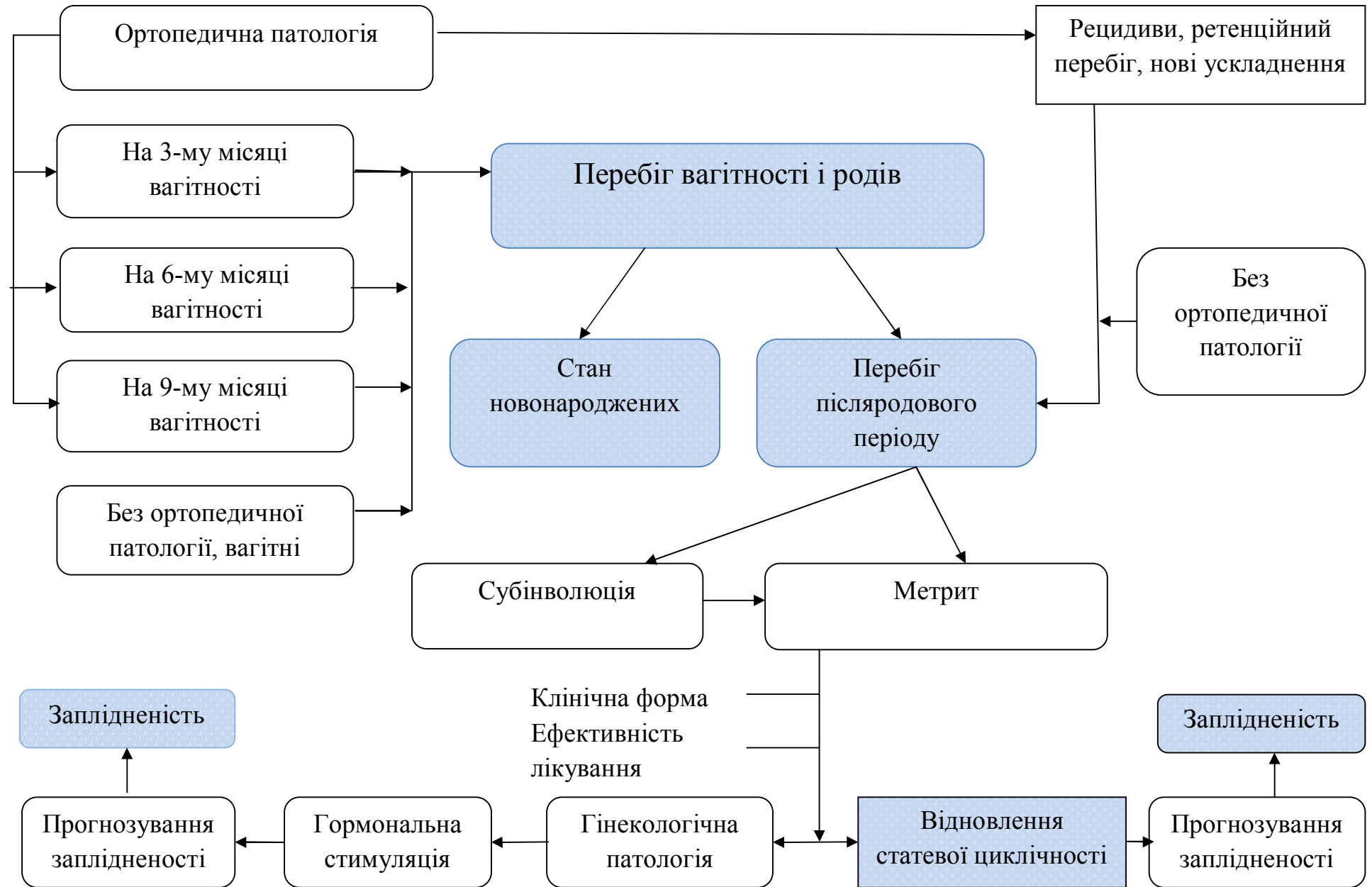


Рис. 2.3. Методологія досліджень порушень відтворної функції у корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок у різні періоди репродуктивного циклу

За даними літератури [26, 70], у високопродуктивних корів знижується рівень фертильності. Для вивчення цього питання у СТОВ “Гребінківське”, АТЗТ “Агро-Союз”, СВК ім. Щорса і ТОВ “Краснопільське” з 212 корів голштинської, українських молочної чорно-рябої та червоно-рябої порід були сформовані по дві групи тварин з максимальними та мінімальними надоями. У цих корів визначали повноцінність прояву стадії збудження статевого циклу, частоту ембріональної смертності, заплідненість, поширеність післяродових хвороб (парез, залежування, субінволюція матки, метрит) та ортопедичної патології.

Повноцінним проявом стадії збудження вважали наявність у корів набряку та почервоніння вульви, виділення зі статевої щілини прозорого еластичного естрального слизу, виражених поведінкових змін, притаманних для феномена загального збудження. Ановуляцію визначали ультразвуковим дослідженням яєчників, яке проводили перед осіменінням та через 12 год після нього. У разі зменшення розмірів домінуючого фолікула на час повторного дослідження вважали статевий цикл ановуляторним. Діагностику вагітності проводили на 35–40-ву добу після осіменіння ультразвуковим методом за критерієм візуалізації ембріона. За його відсутності в матці під час повторного дослідження, яке проводили на 60–65-ту добу, реєстрували ембріональну смертність.

Відомо [376], що у високопродуктивних корів значно подовжується термін відновлення статевої циклічності після родів. Як основні ендокринні фактори, що зумовлюють зниження оваріальної активності у цей період, зазвичай, розглядають метаболічні гормони. Важливу роль у цьому може відігравати гіпофізарний гормон пролактин, основна функція якого полягає в забезпеченні лактогенезу. Крім того, він пригнічує продукцію гонадотропних гормонів. Це гіпотетично може пояснити механізми розвитку “лактаційної гіпофункції яєчників” у високопродуктивних корів, що і є основною причиною тривалої анафродизії після родів. Для з'ясування цього питання були проведені гормональні дослідження вмісту пролактину, фолікулостимулювального та

лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові корів у період становлення, підвищення та піку їх лактогенезу (на 30–32, 60–64 та 90–93-ю добу після родів). При цьому контрольну групу (n=16) склали корови з річними надоями в межах 3700–4200 кг, першу дослідну (n=32) – 5800–6300, а другу дослідну групу (n=17) – 8700–9400 кг. В усіх корів післяродовий період мав фізіологічний перебіг, а в наступні 60 діб – осіменіння не проводили.

Гормональні дослідження проводили методом імуноферментного аналізу. Для визначення вмісту пролактину в сироватці крові використовували тест-системи: “UBI MAGIWEL пролактин, моноклональний імуноферментний аналіз, кат. № HP-201”; “UBI MAGIWEL ФСТ, моноклональний імуноферментний аналіз, кат. № HP-215”; “UBI MAGIWEL ЛГ, моноклональний імуноферментний аналіз, кат. № HP-211” виробництва США. Концентрацію гормонів розраховували за показниками діаграми відношень референт-зразків на стандартній кривій. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою “Stat POL Gbs”.

Для визначення ролі породного фактора у захворюваності на метрит та гнійно-некротичні ураження кінцівок вивчали поширеність зазначеної патології у корів, що належали господарствам Київської, Дніпропетровської, Вінницької, Херсонської, Запорізької, Черкаської та Житомирської областей, з яких сформували поголів'я голштинської (4714 гол.), української молочної чорно-рябої (2007 гол.), української молочної червоно-рябої (346 гол.), червоної степової (217 гол.) та симентальської (193 гол.) порід.

Для встановлення етіологічних зв'язків асоційованого розвитку післяродового метриту та ортопедичної патології у корів вивчали частоту його прояву у тварин різновікових груп за продуктивності >8000 кг (АТЗТ “Агро-Союз”, n=182) та з річними надоями <5000 кг (Учгосп БДАУ, n=115).

Деякі автори [77, 80] зазначають, що причиною високої захворюваності у корів є первинний імунодефіцит, у тому числі генетично детермінований. Одним із таких спадкових факторів є *BLAD* (дефіцит адгезивності лейкоцитів),

який виникає внаслідок точкової мутації в положенні 383 гена CD 18 через заміщення аспарагінової кислоти на гліцин, внаслідок чого виникають зміни в субодиниці CD 18, що входить до складу β -інтегрину та її асоціації з CD 11 і зниження експресії вказаного глікопротеїну на поверхні лейкоцитів. Така рецепторна недостатність блокує діapedез лейкоцитів, їх міграцію до місця локації патогену та взаємодію з останнім. Поряд з цим, порушуються сигнальні функції β -інтегринів у регуляції гомеостазу, тромбозу, загоєнні ран, метастазуванні пухлин тощо [377].

У зв'язку з цим наступним завданням було визначення поширеності *BLAD*-мутації у корів з різним клінічним статусом щодо гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців та акушерської патології. Для досліджень були відібрані 110 корів голштинської та української молочної чорно-рябої і червоно-рябої порід, які належали СТОВ “Гребінківське” (n=42), СВК ім. Щорса (n=20), ВАТ “Терезине” (n=17), СТОВ “Агросвіт” (n=19) та СТОВ “Альянс” (n=12). В усіх тварин визначали їх репродуктивний статус, стан кінцівок та ретроспективну захворюваність на акушерські й ортопедичні хвороби.

Ідентифікацію *BLAD*-мутації виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [81]. Дослідження проводили у три етапи: виділення ДНК, проведення полімеразної ланцюгової реакції та електрофоретичний аналіз продуктів ПЛР в агарному гелі. Матеріалом була кров корів, одержана з яремної вени та стабілізована $C_6H_5O_7-Na_3-2H_2O$. Використовували ПЛР-тест-систему (“Амплісенс” Центрального НДІ епідеміології МЗ РФ, кат. № К 1-1-100), праймери олігонуклеотиди *BLAD F* та *BLAD R* (НПФ “Літех”, РФ), рестриктазу *Tag I* (“*Fermentas*”) і комплект “Амплісенс” ЦНДІ епідеміології МЗ РФ, кат. № К 5-200).

Для вивчення впливу гнійно-некротичних уражень кінцівок на репродуктивну функцію у корів (див. рис. 2.3) в умовах СТОВ “Гребінківське” з 84 вагітних корів було сформовано три дослідні групи, залежно від терміну виникнення у них гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців. У 1-й групі

(n=21) вони з'являлися на третьому–п'ятому місяцях вагітності, у 2-й (n=16) – на шостому–восьмому, а в 3-й групі (n=21) – на дев'ятому місяці вагітності. Контролем (n=26) служили корови, в яких протягом вагітності ортопедична патологія не виникала. В усіх корів досліджували перебіг вагітності, родів та післяродового періоду, реєструючи частоту виникнення у них акушерських хвороб. Окрім того, проводили оцінку новонароджених телят, отриманих від дослідних і контрольних корів [378]. Визначали телят з нормальним розвитком (нормотрофіки) та з ознаками морфофункціональної гіпотрофії. До останніх відносили новонароджених із вагою менше 25 кг, довжиною тулуба до 80 см, у яких прорізувалося менше 6 різців, волосся погано утримувалося в шкірі і мало матовий відтінок, були помітні алопеції на різних ділянках тіла. Одночасно функціональна незрілість телят проявлялася відсутністю рефлексів руху понад 60 хв і ссання – більше 70 хв після народження.

У сучасній технології репродукції стада високопродуктивних корів широко використовують гормональну стимуляцію та синхронізацію стадії збудження статевого циклу за різними схемами. За існуючими вимогами застосування гормональної корекції функції яєчників дозволяється у корів з нормально функціонуючими гонадами та у корів з гіпофункцією яєчників, персистенцією жовтого тіла, лютеїновою кістою й атонією матки [379]. При цьому, хвороби кінцівок не розглядаються як протипоказання до проведення стимуляції і синхронізації [380]. Зважаючи на значну поширеність останніх та невстановлений їх вплив на дію гормональних препаратів, постало питання щодо визначення ефективності й доцільності проведення гормональної стимуляції у корів з ураженими кінцівками. У зв'язку з цим визначали ефективність гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу, враховуючи морфофункціональний стан геніталій корів перед осіменінням та заплідненість.

Гормональну стимуляцію стадії збудження статевого циклу у корів проводили за схемою: сурфагон 50 мкг, через 7 діб естрофан 2 мл, через 48 год сурфагон 10 мкг, через 12 год одноразове осіменіння, через 7 діб прогестерон

2 мл [376]. Перед осіменінням проводили оцінку морфофункціонального стану статевих органів у корів та визначали прогноз щодо їх заплідненості за методикою Г.Г. Харути [9]. Дослідження провели на 189 дослідних коровах з ураженими кінцівками та 220 контрольних коровах без ортопедичної патології.

Сприятливий прогноз (C^+) складали за умов, коли статеве збудження було вираженим, вульва виявлялася помірно набряклою, гіперемійованою, а тічковий слиз виділявся у вигляді стрічки, прозорим і еластичним. Яєчники мали розміри $2,0-4,0 \times 1,5-3,0 \times 1,5-3,0$ см, овальної форми, однорідні за пружно-еластичної консистенції. Домінуючий фолікул чітко контуровував на поверхні і мав діаметр 7–27 мм. Одночасно матка була ригідною, пружно-еластичної консистенції.

Сумнівний прогноз (C^\pm) встановлювали за відсутності ознак феноменів тічки та загального збудження. Яєчники мали неоднорідну консистенцію з ущільненими ділянками і залишковими жовтими тілами, а фолікули – розліті контури та збільшені або зменшені розміри. Функціональний стан матки характеризувався гіпотонією.

Несприятливий прогноз (H^-) ставили коровам, у яких в обох яєчниках були відсутні фолікули.

Оскільки інтенсивність запальної реакції та наступний перебіг запального процесу в тканинах значною мірою залежать від патогенних властивостей збудників, був проведений мікробіологічний моніторинг різного біоматеріалу, отриманого від 36 корів СТОВ “Гребінківське” та СВК ім. Щорса, у яких діагностували виразки тканин м’якуша й міжпальцевого склепіння і гострий післяродовий метрит. У всіх корів на 7–10-ту добу після родів були відібрані біоптат тканин з уражених ділянок кінцівок, проби ексудату з матки, синовії та секрету молочної залози. Дослідження включали ідентифікацію збудників та визначення чутливості виділених мікрорганізмів до антибактеріальних препаратів [381]. Таким чином, проведені бактеріологічні дослідження дозволили не лише визначити мікрофлору, а й вивчити можливість

генералізації інфекційного-запального процесу в організмі корів за асоційованого розвитку акушерських та ортопедичних хвороб.

Другий етап досліджень був присвячений вивченню спільних патогенетичних ланцюгів розвитку порушень репродуктивної функції та уражень кінцівок у корів. Для визначення ролі ендокринних факторів встановлювали зміни в динаміці статевих стероїдів (естрадіолу, тестостерону, прогестерону) у крові корів ($n=187$) за гнійно-некротичних уражень кінцівок протягом вагітності (3, 5, 7 і 9-й місяці), післяродового періоду (5–10, 15–20-а доба) та на 60–65-ту добу після родів. Контрольна група складалася із 232 корів зі здоровими кінцівками.

Відомо [382], що кортизол прямо або опосередковано регулює майже всі фізіологічні процеси та має тісний функціональний і структурний зв'язок зі стероїдогенезом. У ветеринарній медицині проблематика порушень синтезу та діагностичне значення його рівня окреслені недостатньо. Рівень кортизолу в сироватці крові ортопедично хворих корів ($n=84$) визначали на 35-й день вагітності і щомісячно, починаючи з третього місяця, на 3–5-й день після родів ($n=10$) та за гострого післяродового метриту ($n=16$). Контрольними ($n=194$) були корови без уражень кінцівок та з фізіологічним перебігом післяродового періоду.

Третьою структурною частиною нейроендокринної системи, яка органічно пов'язана зі статевою системою в організмі, є щитоподібна залоза, оскільки вона рецепторно чутлива до зміни концентрації стероїдних гормонів. Одночасно відмічали [383] властивість тиреоїдних гормонів щодо підсилення специфічної відповіді тканин-мішеней на статеві гормони, а також впливу на активність ключових ферментів стероїдного метаболізму.

Для встановлення такого зв'язку у корів була вивчена динаміка тироксину, трийодтироніну і тиреотропного гормону в сироватці крові корів ($n=109$) з патологією кінцівок впродовж вагітності (3, 5, 7 і 9-й місяці), післяродового періоду (5–10, 15–20, 25–30-а доба) та на 60–65-ту добу після родів. Отримані ендокринні показники порівнювали з відповідними у тварин

контрольної групи (n=27), що складалася з корів, у яких впродовж зазначених термінів досліджуваної ортопедична патологія не виникала.

Концентрацію в сироватці крові корів естрадіолу, тестостерону, прогестерону, кортизолу, тироксину, трийодтироніну і тиреотропного гормону визначали методом ІФА, використовуючи твердофазні комплекти для ензимозв'язаного імуноферментного аналізу естрадіолу, тестостерону, прогестерону (кат. NBC-115; кат. NBC-1113; кат. NBC-1111), ТТГ (каталог № TS045S), FT4 (каталог № FT4074), FT3 (каталог № FT3075) та “Enzyme immunoassay (EIA) kit for the quantitative measurement of cortisol in serum or plasma”, LOT 06252-A, виробництва Diagnostic Systems Laboratories Inc., (USA). Їх рівень визначали за стандартною кривою залежності концентрації й абсорбції [384].

Для вивчення цитокінового статусу визначали первинні медіатори запалення, а саме інтерлейкіни ІЛ-1 і ІЛ-8 та фактор некрозу пухлин (ФНП) у вагітних корів (n=37), за 3 тижні перед родами (n=22) та після родів (n=38). Контрольну групу (n=87) складали корови з відповідним репродуктивним станом і здоровими кінцівками. Зміни в концентрації цитокінів також вивчали у дослідних корів, які мали гнійно-некротичні ураження кінцівок у зазначені терміни. У подальшому досліджували особливості цитокінового профілю у корів за розвитку акушерської та гінекологічної патології (n=92). Для цього були сформовані групи корів з асоційованим проявом субінволюції, гострого післяродового метриту, хронічного запалення матки і уражень кінцівок та із зазначеними акушерськими й гінекологічними хворобами, але зі здоровими кінцівками (n=89).

Дослідження сироватки крові дослідних і контрольних корів проводили на приладі ІФА ELISA із застосуванням тест-систем для визначення інтерлейкіну-1 α , інтерлейкіну-8 та фактора некрозу пухлин (TNF α), виробництва “Peninsula laboratories Inc”. Методики досліджень на вміст зазначених цитокінів були ідентичними і відрізнялися лише за відповідними стандартами, антитілами та кон'югатами.

Індукція патогенними факторами змін цитокінового статусу супроводжується розвитком під впливом прозапальних цитокінів реакції гострої фази, тобто закономірного збільшення в крові низки білків (фібриноген, гаптоглобін, церулоплазмін та інші), які синтезуються печінкою та макрофагами. Надзвичайно чутливо на посилення продукції прозапальних цитокінів і реактогенів гострої фази реагує судинний ендотелій, який регулює різноманітні біологічні процеси, у тому числі судинний тонус, коагуляцію і тромбоутворення, запальну та імунні реакції, репарацію і цілу низку метаболічних реакцій організму.

Реакцію гострої фази та стан ендотеліальної функції у корів вивчали за вмістом у крові загального протеїну, альбуміну, церулоплазміну, гаптоглобіну та оксиду азоту. Дослідження проводили у 100 високопродуктивних корів, які належали ФГ “Ніна”. Були сформовані групи корів на 3–4 і 7-му місяці вагітності, перед родами, з фізіологічним перебігом пуерперію та з субінволюцією і гострим післяродовим метритом. У межах цих груп корів розділили на контрольних зі здоровими кінцівками (n=46) та дослідних (n=54), у яких на час досліджень діагностували ортопедичні хвороби.

У сироватці крові корів дослідних і контрольних груп визначали рівень оксиду азоту за сукупністю його стійких метаболітів (NO_x) – нітратів та нітритів, методом Гріна у модифікації Голікова, а наборами фірми “Реагент” – уміст загального білка за біуретовою реакцією, альбуміну – за реакцією з бромкрезоловим зеленим, гаптоглобіну – за реакцією з риванолом, церулоплазміну – методом Равіна.

Гемостазіологічні показники визначали у плазмі крові корів. Її зразки відбирали з яремної вени та стабілізували 3,8 % розчином цитрату натрію у пропорції 9:1. Для одержання плазми кров центрифугували при 1400 g. Плазму крові з ознаками гемолізу для дослідження не використовували.

Протромбіновий час (ПЧ) та активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) визначали з використанням АЧТЧ-реагенту фірми “Ренам”. Уміст у плазмі крові фібриногену – спектрофотометричним методом, використовуючи

тромбіноподібний фермент анцистрон Н [385], а розчинні фібрин-мономерні комплекс (РФМК) – паракоагуляційним фосфатним тестом [386]. Методи, які застосовували, наведені в табл. 2.1.

З метою адаптації коагулологічних методів лабораторної діагностики і виявлення їх інформативності визначали стан системи гемостазу вагітних корів та оцінку перебігу коагуляційних процесів за вагітності, після родів, хронічного післяродового метриту, гіпотрофії яєчників [394].

Наявність продуктів розщеплення фібриногену (ПРФ) встановлювали за інгібуванням полімеризації мономерного фібрину великої рогатої худоби [395]. Активність протеїну С (ПС) визначали за допомогою активатора протеїну С, отриманого з отрути щитомордника звичайного (*Agkistrodon halys halys*) із застосуванням хромогенного субстрату S₂₃₆ [396].

Стан системи фібринолізу визначали за активністю тканинного активатора плазміногену (ТАП) та активністю і вмістом інгібітора тканинного активатора плазміногену першого типу (ПАІ-1) [397].

Для визначення загального рівня протромбіну та виявлення його функціонально неактивних форм (ФНФП) використовували фермент отрути ефи багатолускової (*Echis multisquamatis*) – екамулін, який є нефізіологічним активатором протромбіну. На відміну від тромбoplastину, який активує лише функціонально активний протромбін, екамулін активує як протромбін, так і його функціонально неактивні форми. За тромбофілії кількість ФНФП буде зростати, оскільки тромбін розщеплює протромбін з утворенням претромбіну 1 (функціонально неактивна форма протромбіну). Виявити накопичення ФНФП дозволяє порівняння даних протромбінового та екамулінового тестів [398].

Результати тесту на екамуліновий час можна представити як екамуліновий індекс, тобто співвідношення часу згортання плазми крові донорів та досліджуваної крові. За присутності в плазмі крові функціонально неактивних форм протромбіну екамуліновий індекс вищий за протромбіновий.

Таблиця 2.1

Методи визначення гемостазіологічних показників

Показники	Методики визначення
Фібриноген	Спектрофотометричний метод В.О. Беліцера зі співавт. [387]
Розчинний фібрин	Метод Т.В. Варецької зі співавт. [386]
Продукти розщеплення фібрину/фібриногену (ПРФ)	Метод затримки полімеризації мономерного фібрину за В.О. Беліцером зі співавт. [386]
Розчинні комплекси мономерного фібрину (РКМФ)	Набір реактивів фірми “Реагент” [388]
Активність фібриностабілізуючого фактора (ФХІІІ)	Набір реактивів фірми “Реагент” [388]
Протромбіновий час (ПЧ)	Метод за А.І. Quick [389]
Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)	Набір реактивів фірми “Реагент” [388]
Сумарна фібринолітична активність (СФА)	Метод фібринових пластин за Т. Astrup et J. Müllertz [390]
Плазмінова активність (ПА)	
Активність тканинного активатора плазміногену (t-РА)	
Антитромбін-ІІІ (АТ-ІІІ)	Уніфікований метод
Протеїн С (Пр. С)	
Сумарна протеолітична активність плазми (СПА)	Методи К.М. Веремієнка зі співавт. [391]
α_1 -інгібітор протеїназ (α_1 -ІІ)	
α_2 -макроглобулін	
Прекалікреїн	Методи К.М. Веремієнка зі співавт. [392]
Продукти пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ)	Метод реакції з тіобарбітуровою кислотою, уніфікований [393]

Значення екамулінового індексу відповідає загальному рівню протромбіну в плазмі крові. Якщо екамуліновий індекс вище протромбінового на 10 %, вміст ФНФП становить 1,2 мкг/мл; 20 % – 2,4; 40 % – 3,6 мкг/мл.

Дослідженнями останніх років [399, 400] підтверджено, що некробактеріозні ураження кінцівок у великої рогатої худоби складають істотну частку факторної інфекційної патології. Зважаючи на значну поширеність, частка некробактеріозу у великої рогатої худоби сягає близько 10–15 % [401], та особливості перебігу захворювання, це істотно знижує рентабельність галузі молочного скотарства. У хворих корів значно знижується молочна продуктивність (у середньому недоотримання молока складає від 250 до 500 мл за день на одну голову), сервіс-період подовжується на 9–11 діб, у бугайців на відгодівлі добові прирости зменшуються на 40–90 г [51, 61].

Тому третій етап досліджень був присвячений розробці комплексного методу лікування корів з асоційованим проявом гострого післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень кінцівок на основі узагальнених результатів щодо патогенетичних факторів їх розвитку. Головним концептуальним положенням при цьому була ефективна корекція як місцевого запального процесу, так і загального гомеостазу для забезпечення швидкого загоєння гнійно-некротичних виразок на кінцівках, завершення метриту та повноцінного відновлення репродуктивної функції у хворих корів.

Спочатку для нівелювання впливу репродуктивного статусу на перебіг гнійно-некротичного процесу в ділянці пальців, апробацію лікувальних схем проводили на 42 бугайцях на відгодівлі, вагою 250–350 кг, української чорно-рябої худоби, які належали СВК ім. Щорса Київської області. В усіх тварин діагностували некробактеріозні ураження шкіри в ділянці міжпальцевого склепіння та м'якушів у гостру стадію розвитку захворювання. Після ортопедичної та антисептичної обробок гнійно-некротичних уражень ділянки пальців тваринам усіх груп накладали серветки, просочені маззю Левомеколь, які фіксували пов'язкою. Перев'язку проводили щодоби. Також виконували міжпальцеву новокаїнову блокаду (дворазово, через 3 доби).

Залежно від методу лікування, всіх тварин розділили на 4 групи: I – для лікування використовували цефтіоклін (1 мл/50 кг маси тіла, підшкірно) та авестим (0,3 мл/кг, підшкірно); II – цефтіоклін (1 мл/50 кг маси тіла, підшкірно); III – авестим (0,3 мл/кг, підшкірно); IV – контрольна (лише місцеве лікування). Всі препарати у дослідних групах застосовували один раз на добу три доби підряд.

За тваринами вели клінічні спостереження, кров для біохімічних досліджень відбирали до початку та на 7-му добу лікування. Контролем щодо біохімічних досліджень були показники 10 клінічно здорових тварин цього ж господарства. У крові визначали кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів загальноприйнятими методами, вміст гемоглобіну – гемоглобінціанідним методом. Стан імунної системи оцінювали за кількістю великих та малих циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [402], а рівень ендогенної інтоксикації – за вмістом молекул середньої маси (МСМ) [403] у сироватці крові.

У плазмі крові визначали наступні показники: фібриноген, фібриназу (ФХІІІ), адгезивно-агрегаційні властивості тромбоцитів, протромбіновий індекс та рівень протеїну С, а в сироватці крові – загальний білок, церулоплазмін і гаптоглобін, малоновий діальдегід (МДА). Також у зразках плазми крові визначали рівень стійких метаболітів оксиду азоту (NO_x) і фібринолітичну активність.

Поряд з цим розробляли схему комплексного лікування корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців та післяродовим метритом. Складові комплексного лікування подано в табл. 2.2.

Для визначення порівняльної ефективності в корів контрольної групи застосовували традиційні для ветеринарних спеціалістів господарств методи лікування тварин за метриту і гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців, яке наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.2

Комплексне лікування корів з післяродовим метритом та гнійно-некротичними ураженнями кінцівок у дослідній групі корів (n=58)

Препарати та маніпуляції	Спосіб уведення, доза, кратність
Міжпальцева блокада з лідокаїном	0,5 % розчин 10–15 мл, тричі, через 48 год
Ортопедична обробка ураженої ділянки пальців	На початку лікування один раз
Хірургічна обробка ураженої ділянки пальців	Тричі, з інтервалом 48 год, перед застосуванням мазі Нітацид
Мазь Нітацид	Зовнішньо на марлевій серветці на уражену ділянку
Декаметоксин, 0,5 %	Внутрішньоматково 100 мл, тричі через 48 год
Тіотриазолін	2,5 % розчин, 1 мг/1 кг живої ваги, внутрішньом'язово, двічі через 3 доби
Пентоксифілін	2 % розчин, 10 мл внутрішньочеревно, тричі через 48 год
Тривіт	Внутрішньом'язово 15 мл, двічі на 1 та 14-ту добу

Ефективність лікування корів визначали за термінами стадій гнійно-некротичного процесу: фібринозно-некротична, гнійно-секвестраційна та регенеративна; терміном виділення ексудату з матки і відновленням її ригідності. Також ознаками повного видужування корів вважали короткий термін до прояву першої стадії збудження статевого циклу, повноцінний

Таблиця 2.3

Лікування корів з післяродовим метритом та гнійно-некротичними ураженнями кінцівок у контрольній групі (n=42)

Препарати та маніпуляції	Спосіб уведення, доза, кратність
Міжпальцева блокада з лідокаїном	0,5 % розчин 10–15 мл, тричі, через 48 год
Ортопедична обробка ураженої ділянки пальців	На початку лікування один раз
Хірургічна обробка ураженої ділянки пальців	5 разів, з інтервалом 48 год, перед застосуванням порошку Островського
Порошок Островського	Зовнішньо на уражену ділянку, 5 разів з інтервалом 48 год
Метродекс	Внутрішньоматково, по 2 супозиторії, тричі з інтервалом 48 год
Тривіт	Внутрішньом'язово 15 мл, двічі на 1 та 14-ту добу

морфофункціонального стан геніталій перед осіменінням та рівень заплідненості. На 5-ту добу лікування проводили гемостазіологічний моніторинг за вмістом у плазмі крові корів фібриногену та активності ФХІІІ для експресної оцінки стану коагуляційних процесів. Для характеристики лікувальної динаміки проводили гістологічні дослідження пунктів тканин з уражених ділянок кінцівок, які відбирали у дослідних та контрольних корів перед початком, на 4 і 8-му добу лікування. Для проведення гістологічного аналізу відбирали шматочки стінок виразок на межі з неушкодженими тканинами. Відібраний матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну з подальшою заливкою в парафін за методикою Г.І. Роскіна й Л.Б. Левісона [404]. Парафінові зрізи виготовляли на санному мікротомі

МС–2. Товщина зрізів не перевищувала 10 мкм. Фарбування виконували гематоксиліном та еозином.

Результати досліджень подано у вигляді таблиць, графіків, фотографій та рисунків. Цифрові дані оброблені методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми MS Excel.

Матеріали розділу опубліковані в статтях [81, 375, 394, 405–410].

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ЕТІОЛОГІЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ АКУШЕРСЬКОЇ, ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ І ОРТОПЕДИЧНОЇ ПАТОЛОГІЙ У КОРІВ, ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ЇХ ПРОДУКТИВНОСТІ, ВІКУ ТА ПОРОДИ

Низький рівень відтворення молочного поголів'я зумовлюється численними чинниками, до яких відносять сумарні наслідки патологічних станів кожної корови (порушення обмінних процесів, ендокринні розлади, імунний дефіцит, інфекційні та неінфекційні хвороби, поліморбідна патологія тощо), генетично зумовлені дизадаптаційні процеси (низькі стресорезистентність, загальна резистентність, схильність до окремих хвороб) та антропогенні модифікації середовища існування. Однак серед низки цих факторів важливо визначити основні найбільш патогенні, які унеможливають максимальну реалізацію репродуктивного потенціалу корів, особливо високопродуктивних, для розробки та застосування ефективних превентивних заходів.

У представленій роботі, насамперед, визначали ймовірність сприятливої ролі високої молочної продуктивності, вікової і породної схильності та первинного імунодефіциту (*BLAD*) у виникненні акушерської, гінекологічної й ортопедичної патології в корів.

3.1. Частота виникнення і причини порушення відтворної функції та ортопедичної патології у корів залежно від рівня їх продуктивності

Як зазначено вище, матеріалом для досліджень були 212 корів голштинської, української молочної чорно-рябої та червоно-рябої порід із продуктивністю 3450–9505 кг, що належали чотирьом господарствам Київської, Дніпропетровської і Черкаської областей. У кожному з них були сформовані контрольна та дослідна групи тварин із мінімальними та максимальними річними надоями відповідно. Різниця за продуктивністю між

групами складала близько 40 % у СТОВ “Гребінківське”, 20 – в АТЗТ “Агро-Союз”, 38 – у СВК ім. Щорса та 29 % – у ТОВ “Краснопільське”.

Для дослідження відбирали корів після других родів із фізіологічним перебігом інволюційних процесів і здоровими кінцівками, у яких реєстрували термін відновлення статевої циклічності, характер перебігу феноменів стадії збудження, діагностували ембріональну смертність та визначали заплідненість. Надалі у них реєстрували випадки розвитку акушерських і гінекологічних хвороб, а впродовж усього терміну досліду – виникнення гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців. Отримані дані наведені в табл. 3.1.

Як видно із табл. 3.1, термін відновлення статевої циклічності після родів у корів залежав від рівня їх продуктивності. Найменшим він виявився у корів з надоями 3864 та 4052 кг (1 min, 4 min) – $49,5 \pm 8,4$ і $48,6 \pm 6,7$ діб відповідно, а найбільшим – $94,5 \pm 8,3$ і $121,6 \pm 14,1$ діб за продуктивності 7470–8874 кг (3 max і 2 max). Вірогідну різницю ($p < 0,001$) між цими показниками спостерігали і в межах кожного дослідного господарства. Так, у СТОВ “Гребінківське” вона складала 25 %, в АТЗТ “Агро-Союз” – 19, СВК ім. Щорса і ТОВ “Краснопільське” – по 28 %.

Щодо клінічного прояву тічки та загального збудження, то слід зазначити, що у 86–100 % корів з надоями 3450–6540 кг, які належали СТОВ “Гребінківське” та ТОВ “Краснопільське”, спостерігали виражений набряк і гіперемію статевих губ, виділення естрального слизу та специфічні поведінкові зміни. Однак достовірної різниці у клінічному прояві стадії збудження у корів з різною продуктивністю не виявили. У СВК ім. Щорса у 84,4 % контрольних корів, тобто з найменшою продуктивністю, проявлялися ознаки тічки, а у 87,5 % – загального збудження. У корів з максимальними надоями ці показники виявлялися дещо меншими – 72,7 та 63,6 % ($p < 0,01$) випадків відповідно. Ще більше вони різнилися в АТЗТ “Агро-Союз”, де повноцінний прояв тічки реєстрували у 41,6 % корів з мінімальною продуктивністю та лише у 27,6 % – за високих надоїв. Достовірно відмінною була і частка самок із загальним збудженням – 75,0 % проти 41,4 ($p < 0,01$) відповідно.

Таблиця 3.1

Прояв стадії збудження статевого циклу та заплідненість корів за різної продуктивності

Господарства	Група кількість тварин	Середня продукт., <u>Lim</u> кг	Прояв стадії збудження				Ембріональна смертність, <u>n</u> %	Заплідненість після першого осіменіння, <u>n</u> %
			термін відновлення стат. циклічн. після родів, M±m, діб	набряк, тічковий слиз, <u>n</u> %	загальне збудження, <u>n</u> %	ановуляція, <u>n</u> %		
СТОВ “Гребінківське”	<u>1 max</u> 29	<u>6349</u> 5900–6540	61,7±9,7***	<u>25</u> 86,2	<u>28</u> 96,5	<u>2</u> 6,8	<u>2</u> 6,8	<u>17</u> 58,6
	<u>1 min</u> 20	<u>3864</u> 3450–3970	49,5±8,4	<u>18</u> 90,0	<u>20</u> 100	<u>2</u> 10,4	<u>1</u> 5,0	<u>13</u> 65,0
АТЗТ “Агро-Союз”	<u>2 max</u> 29	<u>8874</u> 8419–9505	121,6±14,1***	<u>8</u> 27,6	<u>12**</u> 41,4	<u>10*</u> 34,5	<u>9*</u> 31,0	<u>5*</u> 17,2
	<u>2 min</u> 24	<u>7306</u> 7075–7620	98,5±13,2	<u>10</u> 41,6	<u>18</u> 75,0	<u>3</u> 12,5	<u>4</u> 16,6	<u>9</u> 37,5
СВК ім. Щорса	<u>3 max</u> 33	<u>7470</u> 7050–7590	94,5±8,3***	<u>24</u> 72,7	<u>21**</u> 63,6	<u>5</u> 15,5	<u>7</u> 21,2	<u>15*</u> 45,4
	<u>3 min</u> 32	<u>4650</u> 4150–4900	67,7±7,8	<u>27</u> 84,4	<u>28</u> 87,5	<u>3</u> 9,4	<u>2</u> 6,2	<u>21</u> 65,6
ТОВ “Краснопільське”	<u>4 max</u> 17	<u>5680</u> 5230–5860	67,7±7,6***	<u>16</u> 94,1	<u>16</u> 94,1	<u>1</u> 5,9	<u>1</u> 5,9	<u>8</u> 47,0
	<u>4 min</u> 28	<u>4052</u> 3780–4260	48,6±6,7	<u>26</u> 92,8	<u>28</u> 100	<u>2</u> 7,1	<u>2</u> 7,1	<u>11</u> 39,3

Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з min надоями в межах господарства.

Частота випадків ановуляторного статевого циклу істотно збільшувалася за продуктивності понад 7000 кг. Зокрема, у корів дослідних груп у СВК ім. Щорса та АТЗТ “Агро-Союз” вона досягала 15,5 і 34,5 %. Загалом, у решти господарств у корів із нижчою продуктивністю (<4650 кг) ановуляцію реєстрували у 7,1–10,4 % випадків. Подібною виявилася картина і щодо ембріональної смертності. У СТОВ “Гребінківське” та ТОВ “Краснопільське” її реєстрували у 5,0–6,8 та 5,9–7,1 % корів незалежно від рівня надоїв, а у високопродуктивних тварин АТЗТ “Агро-Союз” та СВК ім. Щорса цей показник вірогідно збільшувався у 1,9 та 3,4 раза і досягав 21,2 і 31 % відповідно. Заплідненість після першого осіменіння у корів СТОВ “Гребінківське” та ТОВ “Краснопільське” не залежала від рівня надоїв і складала 58,6–65,0 та 39,3–47,0 % відповідно. Водночас у господарствах, що утримували високопродуктивне стадо, вона виявилася істотно нижчою. Так, у АТЗТ “Агро-Союз” лише 37,5 % корів з надоями 7075–7620 кг стали вагітними, а в корів з продуктивністю 8419–9505 кг результативність осіменіння зменшувалася ще у 2,2 раза – до 17,2 % ($p < 0,05$). У СВК ім. Щорса різниця між групами з мінімальними та максимальними надоями за цим показником складала 1,5 раза (45,4 % проти 65,6, $p < 0,05$).

Таким чином, у корів із підвищенням молочної продуктивності вірогідно подовжується термін відновлення статевої циклічності після родів. Тобто, висока продуктивність є фактором ризику щодо порушень статевого циклу та заплідненості з вираженим проявом за надоїв понад 7000 кг. Із її підвищенням на 20 % від зазначеного рівня відмічають збільшення частоти випадків ареактивного циклу на 34 %, ановуляції – на 22, ембріональної смертності – на 14 %, а заплідненість зменшується у 2,2 раза. Подібні порушення відтворної функції можуть свідчити про зниження функціонального забезпечення репродуктивної системи, насамперед, оваріальних процесів внаслідок супресивного пресингу лактогенезу.

Поширеність післяродових хвороб (парез, залежування, субінволюція матки, метрит) у дослідних та контрольних корів відображена на рис. 3.1.

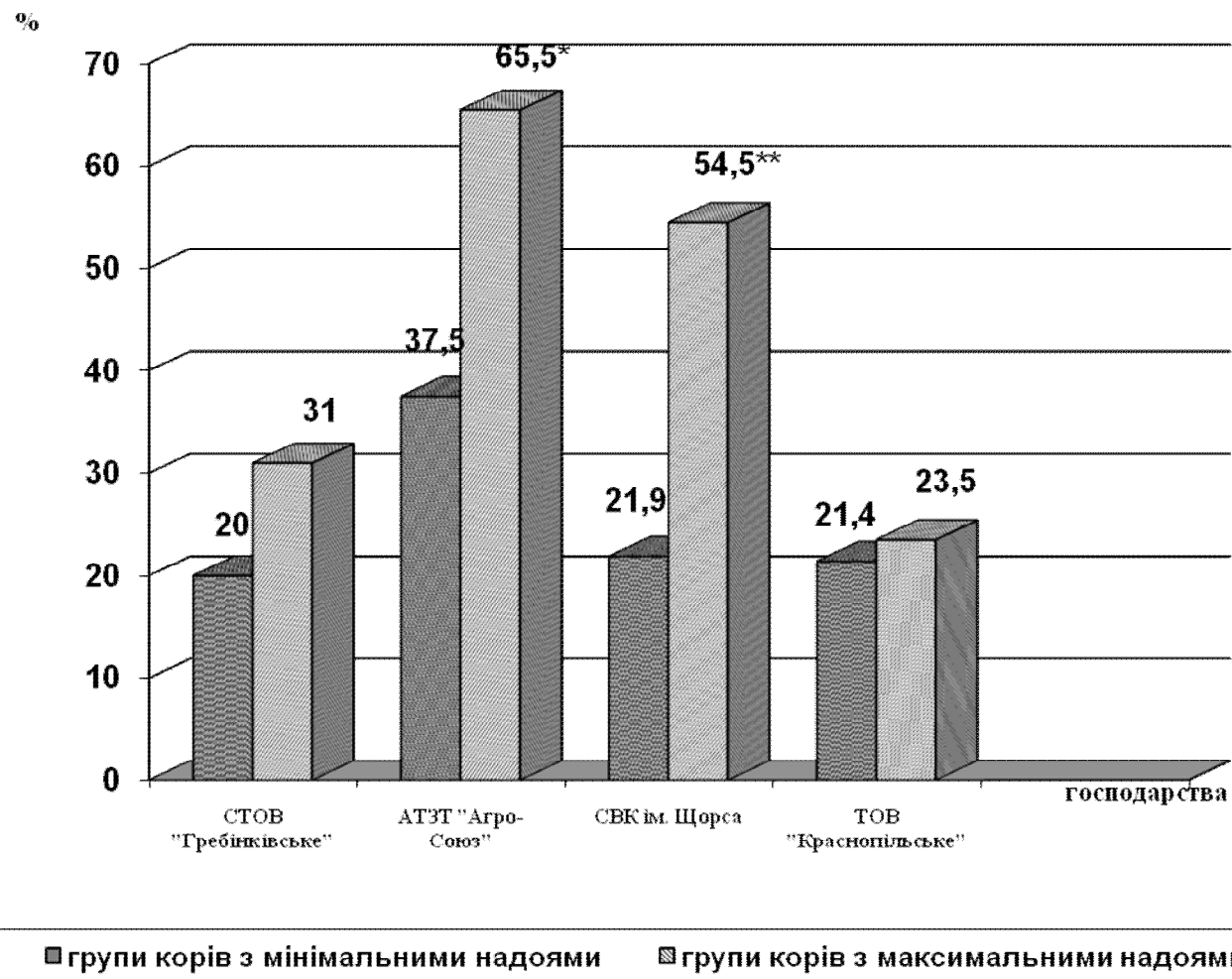


Рис. 3.1. Частота виникнення акушерських хвороб у корів з різною продуктивністю
Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ стосовно груп з мінімальною продуктивністю.

Як видно із рис. 3.1, достовірне збільшення випадків розвитку акушерської патології у корів із максимальною продуктивністю спостерігали у двох господарствах – АТЗТ “Агро-Союз” та СВК ім. Щорса. У першому за мінімальних надоїв хворіло лише 37,5 % корів, тоді як за максимальних вдвічі більше – 65,5 %. У другому господарстві частота післяродових хвороб була дещо меншою: 21,9 % – у групі з мінімальною продуктивністю та 54,5 % – з максимальною, за різниці між групами у 2,5 раза ($p < 0,01$). В інших досліджених господарствах акушерська післяродова патологія виникала у 20–31 та 21,4–23,5 % корів, але вірогідної залежності її частоти від рівня надоїв не встановлено.

Поряд з цим, протягом вагітності та в період до відновлення статевої циклічності після родів досліджували частоту виникнення ортопедичної патології у дослідних і контрольних корів (рис. 3.2).

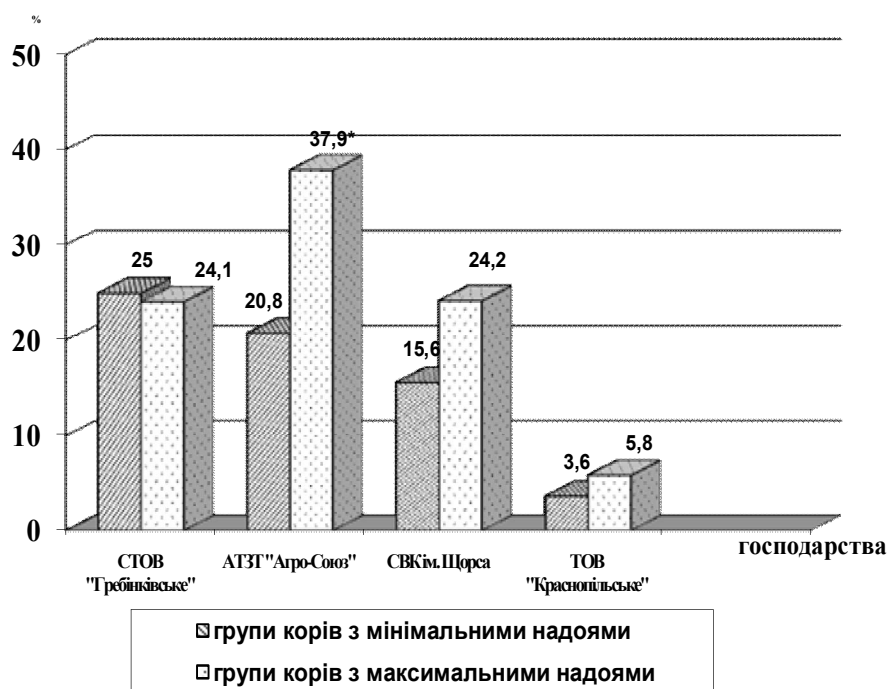


Рис. 3.2. Частота виникнення ортопедичної патології у корів з різною продуктивністю

Примітка. * – $p < 0,01$ стосовно груп з мінімальною продуктивністю.

Згідно з даними рис. 3.2, поширеність гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців у корів різних господарств була істотно відмінною. Найменшою вона виявилася в ТОВ “Краснопільське” – 3,6–5,8 %. У СВК ім. Щорса хворіло 15,6–24,2, а у СТОВ “Гребінківське” – 24,1–25,0 % тварин. При цьому, вірогідної залежності частоти виникнення ортопедичних хвороб від рівня молочної продуктивності корів у цих господарствах не встановлено. Водночас у АТЗТ “Агро-Союз” у групі корів із максимальною продуктивністю (8874 кг) рівень захворюваності кінцівок збільшувався в 1,8 раза ($p < 0,01$) – до 37,9 % порівняно з коровами з мінімальною продуктивністю (7306 кг). Звичайно, враховуючи поліфакторність як акушерської, так і ортопедичної патології, висока молочна продуктивність у корів може розглядатися лише як один із багатьох факторів ризику їх значного поширення.

Водночас одним з вагомих механізмів зниження оваріальної активності у високопродуктивних корів, як було встановлено вище, можна розглядати супресивний вплив інтенсивного синтезу пролактину. Адже загальновідомо, що цей гормон забезпечує лактогенез та одночасно гальмує секрецію гонадотропних гормонів і, як наслідок, за високого рівня призводить до гіпофункції яєчників. У зв'язку з цим, для встановлення його впливу на фолікулогенез, вивчали динаміку вмісту пролактину, фолікулостимулювального (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів у сироватці крові корів з різною продуктивністю. При цьому, контрольну групу склали корови з надоями в межах 3700–4200 кг, першу дослідну – 5800–6300, а другу дослідну групу – 8700–9400 кг. Вміст гормонів у сироватці крові корів визначали у період становлення та зростання рівня лактогенезу (на 30–32, 60–64 та 90–93-ю добу після родів). Отримані результати подано у табл. 3.2.

Як видно із даних табл. 3.2, концентрація пролактину та її динаміка у крові корів після родів залежала від рівня молочної продуктивності. За середнього річного надою 4000 кг в кінці післяродового періоду вона становила $72,7 \pm 8,3$ нг/мл.

Таблиця 3.2

Вміст пролактину в сироватці крові корів за різної продуктивності

Група корів, н, продуктивність, кг	Пролактин, нг/мл, доба після родів		
	30–32-а	60–64-а	90–93-я
Контрольна, 16 гол. 4000 (3700–4200)	72,7±8,3	81,1±2,8 ^{ΔΔΔ}	79,1±2,8 ^Δ
I дослідна, 32 гол. 6000 (5800–6300)	149,6±10,9 ^{***}	167,2±3,1 ^{***ΔΔΔ}	172,3±3,1 ^{***}
II дослідна, 17 гол. 9000 (8700–9400)	193,6±30,2 ^{***}	192,0±3,1 ^{***}	197,7±2,8 ^{***}

Примітки: 1. *** – $p < 0,001$ порівняно з попередньою групою за продуктивністю.

2. Δ – $p < 0,05$; ΔΔΔ – $p < 0,001$ порівняно з попереднім періодом у межах групи.

Далі, на 60–64-ту добу лактації спостерігали її збільшення до 81,1±28 нг/мл ($p < 0,001$) з наступним зменшенням до 79,1±2,8 нг/мл ($p < 0,05$) на 90–93-ю добу.

У групі корів з середньою продуктивністю 6000 кг концентрація пролактину на 30–32-гу добу після родів виявилася вдвічі ($p < 0,001$) більшою, ніж у тварин контрольної групи і досягала 149,6±10,9 нг/мл, а на 60–64 та 90–93-ю добу збільшилася до 167,2±3,1 (на 11 %, $p < 0,001$) та 172,3±3,1 нг/мл відповідно.

За середньої продуктивності 9000 кг молока вміст пролактину в сироватці крові корів протягом перших трьох місяців лактації був стабільно високим і досягав на 30–32, 60–64 й 90–93-ю добу 193,6±30,2, 192,0±3,1 і 197,7±2,8 нг/мл відповідно, що виявилось більше ($p < 0,001$) на 29,4, 14,8 та 14,7 %, ніж у групі корів із середнім надоєм 6000 кг.

Отже, у корів із середньорічним надоєм 4000 кг молока спостерігали спочатку збільшення вмісту пролактину в сироватці крові до кінця другого місяця лактації, а потім поступове його зменшення протягом її третього місяця. За продуктивності 6000 кг молока він був більшим у 2,1 раза, порівняно з показником у контрольних корів, та динамічно зростав до максимального значення впродовж другого–третього місяців лактації. Водночас у корів з продуктивністю 9000 кг мав був найвищим рівень пролактину, який у 2,7 раза ($p < 0,001$) більший, ніж у контрольних тварин, і в 1,3 раза ($p < 0,001$) – за середньої продуктивності 6000 кг. При цьому, його показники були стабільно високими, з незначними коливаннями, протягом трьох місяців лактації.

Отримані результати досліджень показують, що високий рівень молочної продуктивності в корів забезпечується значним збільшенням концентрації пролактину в крові. Зважаючи на його гальмівний ефект щодо фолікулогенезу, можна стверджувати, що порушення статевої циклічності у високопродуктивних корів зумовлюється, зокрема, і пролактинемією, а її високий рівень протягом перших трьох місяців лактації, напевно, і є головною причиною довготривалої анафродизії у високопродуктивних корів після родів.

Припущення щодо розвитку у високопродуктивних корів “лактаційної гіпофункції яєчників” підтверджують і результати досліджень умісту в сироватці крові фолікулостимулювального та лютеїнізуючого гормонів (табл. 3.3). Зокрема, рівень ФСГ на 30–32-гу добу після родів у корів трьох груп вірогідно відрізнявся. Найвищим він був у корів із надоями 4000 кг – $0,93 \pm 0,02$ МО/л. За продуктивності 6000 кг його рівень виявився достовірно ($p < 0,001$) меншим на 10 % – $0,84 \pm 0,02$, а за 9000 кг – мінімальним, з найбільшою достовірною ($p < 0,001$) різницею в 53,8 % – $0,43 \pm 0,02$ МО/л. На 60–64- ту добу після родів у корів з низькою та середньою продуктивністю відмічали збільшення ($p < 0,001$) вмісту ФСГ у 2 ($1,87 \pm 0,04$ МО/л) та 1,5 раза ($1,28 \pm 0,04$ МО/л) відповідно. У корів з максимальними надоями у цей період, навпаки, спостерігали тенденцію до його зменшення на 8,1 % ($0,35 \pm 0,03$ МО/л).

Таблиця 3.3

Вміст фолікулоstimулювального та лютенізуючого гормонів у сироватці крові корів за різної продуктивності, МО/л

Група корів, п, продуктив., кг	Доба після родів, М±m			
	30–32-а		60–64-а	
	ФСГ	ЛГ	ФСГ	ЛГ
Контрольна, 16 гол. 4000 (3700–4200)	0,93±0,02	1,68±0,03	1,87±0,04 ^{ΔΔΔ}	2,46±0,05 ^{ΔΔΔ}
I дослідна, 32 гол. 6000 (5800–6300)	0,84±0,02***	1,28±0,03***	1,28±0,04*** ΔΔΔ	2,21±0,03 ^{ΔΔΔ}
II дослідна, 17 гол. 9000 (8700–9400)	0,43±0,02***	0,72±0,03***	0,35±0,03***	0,92±0,03***

Примітки: 1. *** – $p < 0,001$ порівняно з вищезазначеною групою.

2. ΔΔΔ – $p < 0,001$ порівняно з вмістом на 30–32 -гу добу.

Також суттєво відрізнялися на 30–32-гу добу після родів у корів з різною продуктивністю і показники ЛГ. У тварин контрольної групи рівень у крові цього гормону досягав 1,68±0,03 МО/л. За підвищення надоїв у корів відмічали його зниження ($p < 0,001$), зокрема за середньої продуктивності в 1,3 (1,28±0,03 МО/л), а за максимальної – у 2,3 раза (0,72±0,03 МО/л). Через два місяці після родів у тварин контрольної та першої дослідної груп спостерігали збільшення ($p < 0,001$) концентрації в крові ЛГ в 1,5 (2,46±0,053 МО/л) та 1,7 раза (2,21±0,03 МО/л), яке в корів з найвищою продуктивністю виявилось невіргодним – 0,92±0,03 МО/л ($p > 0,05$).

Таким чином, за підвищення продуктивності у корів спостерігають істотне збільшення в крові концентрації пролактину протягом перших трьох

місяців лактації, що спричиняє зниження концентрацій фолікулостимулювального і лютеїнізуючого гормонів та, відповідно, порушення ендокринних механізмів фолікулогенезу в яєчниках. Тобто, подовження терміну відновлення статевої циклічності у високопродуктивних корів після родів виникає внаслідок пролактинемії та пригнічення синтезу гонадотропних гормонів.

3.2. Асоційований розвиток післяродового метриту та ортопедичних хвороб у корів різного віку

Для встановлення у корів вікового ризику асоційованого виникнення післяродового метриту та ортопедичних хвороб вивчали захворюваність у групах первісток і корів з різною кількістю родів в умовах високопродуктивного стада (>8000 кг, АТЗТ “Агро-Союз”) та серед поголів’я корів з низькими надоями (<5000 кг, “Учгосп БДАУ”). Отримані результати подано на рис. 3.3 і 3.4.

Як видно із даних рис. 3.3, після перших родів у 114 корів АТЗТ “Агро-Союз” із 182, що складало 62,6 %, виявлені випадки одночасного перебігу запалення матки та патології кінцівок. Після других родів захворіло 105 (33,5 %) із 313 корів, а після третіх – 38 (41,3 %) із 92 голів. Водночас кількість корів, які народжували чотири і більше разів, була недостатньою для проведення об’єктивного статистичного аналізу.

Таким чином, за продуктивності більше 8000 кг найбільший ризик асоційованого ураження матки і кінцівок мають корови-первістки, які в 1,9 ($p < 0,01$) та 1,5 разів хворіють частіше, ніж корови після других і третіх родів відповідно.

За продуктивності корів нижче 5000 кг вікова динаміка захворюваності на метрит і ортопедичну патологію мала свої відмінності (рис. 3.4). Зокрема, у таких тварин з віком ризик виникнення асоційованої патології підвищується.

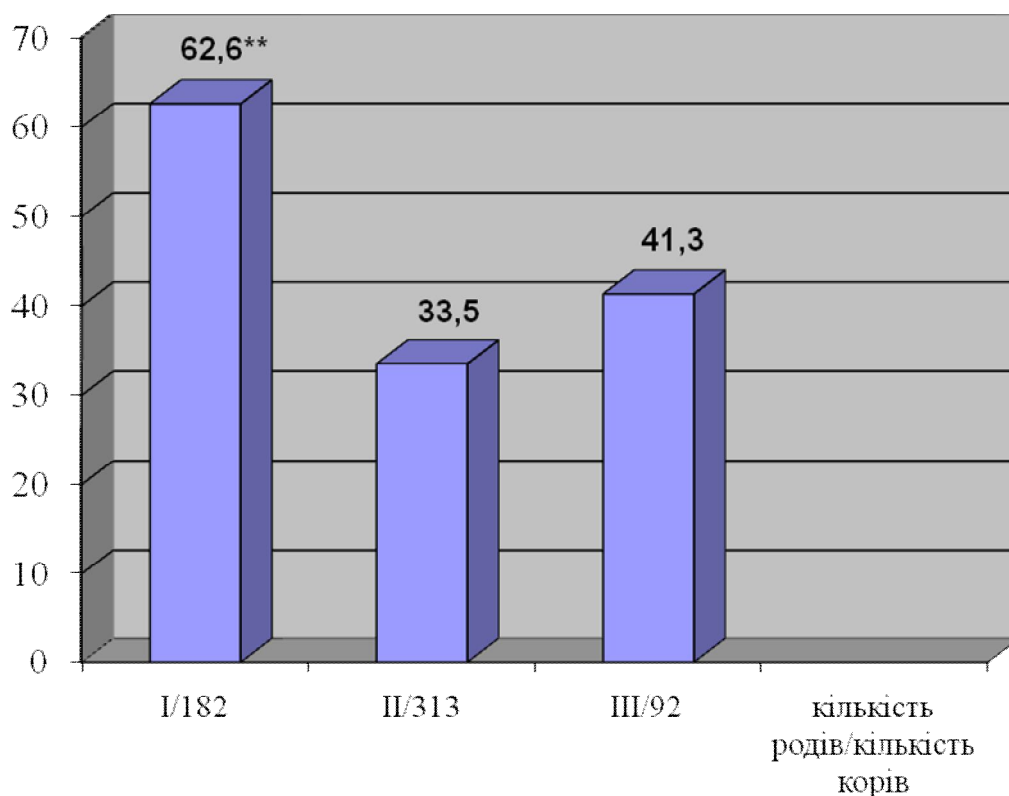


Рис. 3.3. Частота асоційованого розвитку метриту та ортопедичної патології у корів за продуктивності більше 8000 кг, %

Примітка. ** – $p < 0,01$ стосовно корів після других родів.

Після перших родів хворіло 5 із 115 корів, тобто 4,3 %, після других, третіх і четвертих – частка хворих корів коливалася в межах 6,2–5,8–5,7 %, а після п'ятого та шостого розтелень вона збільшувалася до 8,8 і 9,3 % ($p < 0,05$) відповідно. Таким чином, у корів із зазначеною продуктивністю вірогідне збільшення випадків одночасного розвитку запалення матки й ураження кінцівок виникає після п'ятих–шостих родів.

Отже, встановлена вікова схильність корів до асоційованого розвитку метриту та гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців, однак характер її залежить від рівня продуктивності тварин. При цьому, серед високопродуктивних корів найбільший ризик таких уражень мають корови-первістки, а низькопродуктивних – після п'ятих-шостих родів.

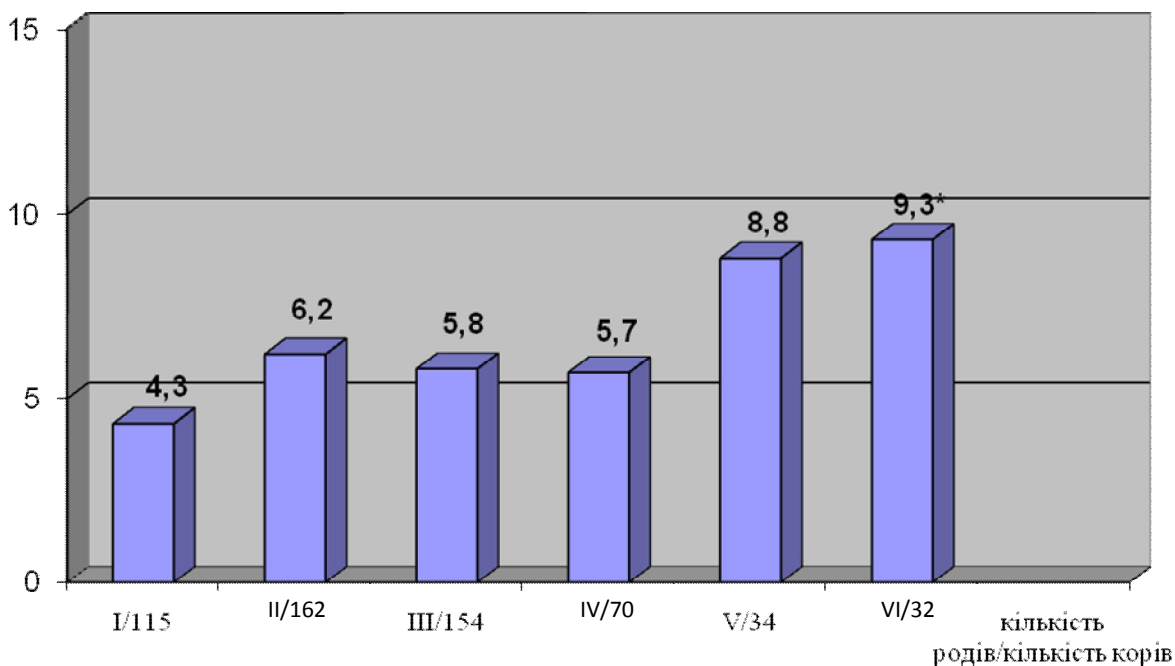


Рис. 3.4. Частота виникнення асоційованого розвитку метриту та ортопедичної патології у корів за продуктивності менше 5000 кг, %

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою корів після перших родів.

3.3. Поширеність післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів різних порід

Розвиток та характер запальних процесів як у матці, так і в дистальній ділянці кінцівок, значною мірою залежать від тканинної резистентності зокрема та імунної реактивності загалом. Їх рівень первинно зумовлюється генотипом. Для встановлення породною схильності корів щодо виникнення післяродового метриту і гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців вивчали їх поширеність у тварин голштинської, української молочної чорно-рябої, симентальської, української молочної червоно-рябої та червоної степової порід, які належали господарствам Київської, Дніпропетровської, Вінницької, Херсонської, Запорізької, Черкаської та Житомирської областей. Оскільки вибірку частоти захворюваності корів на метрит і ортопедичну патологію

формували за породною ознакою з урахуванням даних у різних господарствах, то в табл. 3.4 подані її межі.

Таблиця 3.4

Поширеність післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів різних порід

Порода	Кількість корів, всього	Метрит, %	Ортопедична патологія, %
Голштинська	4714	36,4–76,2	18,4–64,2
Українська молочна чорно-ряба	2007	18,0–72,3	17,6–46,8
Українська молочна червоно-ряба	346	10,0–15,3	5,3–7,2
Червона степова	217	6,2–11,7	3,6–5,8
Симентальська	193	5,1–18,3	3,6–7,2

З даних табл. 3.4 впливає наявність породної схильності до розвитку післяродового запалення матки та ортопедичних хвороб. Найбільш уразливими виявилися корови голштинської та української чорно-рябої молочних порід. В окремих господарствах, які утримували таке стадо, поширеність метриту досягала 76,2 та 72,3 %, а гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців – 64,2 та 46,8 % відповідно. Інші породи виявилися більш резистентними до післяродового метриту і гнійно-некротичних уражень кінцівок. Серед корів української молочної червоно-рябої та червоної степової порід на метрит хворіло 10,0–15,3 і 6,2–11,7 % тварин, а на ортопедичні хвороби – 5,3–7,2 та 3,6–5,8 %. Подібний рівень захворюваності спостерігали і у корів симентальської породи, серед яких 5,1–18,3 % самок мали запалення матки, а 3,6–7,2 % – уражені кінцівки.

Як свідчать автори з далекого [17, 34, 35, 38, 49, 54, 57, 60] та ближнього зарубіжжя, для голштинської породи великої рогатої худоби притаманний високий рівень захворюваності, насамперед, на хвороби кінцівок, який особливо збільшується після завезення цих тварин в інші господарсько-кліматичні регіони. Українська молочна чорно-ряба худоба створювалася шляхом голштинізації аборигенної породи, а тому має суттєву частку породної характеристики голштинів, що, ймовірно, і є головною причиною приблизно однаково високого рівня захворюваності корів цих двох порід на післяродовий метрит та гнійно-некротичні ураження кінцівок.

3.4. Частота *BLAD*-носійства та захворюваність на ортопедичну і акушерську патологію у корів

Підвищену захворюваність високопродуктивних корів більшість учених пояснюють більш інтенсивним у них обміном речовин і чутливістю нейрогуморальної та імунної систем до навіть незначних порушень умов утримання й годівлі. Однак деякі автори [76, 77, 80] вказують на генетичну схильність цих тварин до хвороб.

В Україні, де понад двадцять років проводять голштинізацію місцевих порід та активно імпортують сперму, ембріони і плідників, донині проблема генетичної схильності корів до різноманітних хвороб не визнана актуальною, а через відсутність системного моніторингу не встановлена навіть її поширеність. У зв'язку з цим визначали поширеність *BLAD*-мутації у 98 корів різних порід та з різним клінічним статусом щодо гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців і акушерської патології, які належали СТОВ “Гребінківське” Васильківського району, СВК ім. Щорса, ВАТ “Терезине” Білоцерківського району та СТОВ “Агросвіт” Миронівського району Київської області. У цих господарствах протягом останніх п'яти років спостерігали досить високий рівень поширеності ортопедичної патології та метриту. Їх стада різнилися між собою, насамперед, за селекційною характеристикою тварин. У СТОВ “Агросвіт” та ВАТ “Терезине” ядро маточного поголів'я складало

імпортовані з Угорщини, Німеччини, Данії та Нідерландів голштини. У СВК ім. Щорса впродовж десяти років для осіменіння корів української молочної чорно-рябої породи використовували сперму лише від плідників голштинської породи, тому рівень голштинізації був досить високим, а в СТОВ “Гребінківське” потомство отримували від корів та бугаїв лише української молочної чорно-рябої породи. Як контрольне поголів’я були обрані 12 корів червоно-рябої породи, що належали СТОВ “Альянс” Ружинського району Житомирської області, в якому виникали лише поодинокі випадки уражень кінцівок (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Поширеність *BLAD*-носіїв серед корів різних груп

Господарство	СТОВ “Гребінківське”	СВК ім. Щорса	ВАТ “Терезине”	СТОВ “Агросвіт”	СТОВ “Альянс”
Порода корів	українська молочна чорно-ряба	чорно-ряба голштинізована	голштин.	голштин.	українська молочна червоно-ряба
Кількість дослідних корів, гол.	42	20	17	19	12
Із них виявлених <i>BLAD</i> -носіїв, n / %	–	1 / 5,0	2 / 11,8	–	–

За результатами проведених досліджень, серед 110 дослідних корів виявлено три носії *BLAD*-мутації у двох господарствах: ВАТ “Терезине” – 2 корови, що складає 11,8 % від кількості досліджених, та у СВК ім. Щорса – 1 (5 %). У групах корів чорно-рябої породи вказана генетична патологія не виявлена. Відсутність *BLAD*-мутації у голштинських корів СТОВ “Агросвіт”,

напевно, можна пояснити проведенням генетичного контролю якості імпортованих тварин.

У подальшому аналізували захворюваність виявлених *BLAD*-носіїв на ортопедичні та акушерські хвороби з урахуванням ретроспективних анамнестичних даних про клінічний статус корів після попередніх осіменіння та родів.

Отримані результати подано у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Частота виникнення акушерських та ортопедичних хвороб у корів-носіїв *BLAD*-мутації

Індивідуал. номер корови	Вік, міс.	Кількість родів	Перебіг перших родів та післяродового періоду	Термін до прояву стадії збудження, днів	Акушерська патологія в наступному репродукт. циклі	Ортопедич. патологія на час клінічного дослідження
5749	38	1	гнійний метрит	169	аборт у 5 міс. вагітності, фібрином. метрит	флегмона вінчика
3041	45	2	затриман. посліду, гнійний метрит	163	мертвонародження, затримання посліду, гнійний метрит	гнійний бурсит у ділянці скакального суглоба
3533	37	1	гнійно-катаральний метрит	189	аборт у 4,5 міс. вагітності, гнійний метрит	міжпальцева виразка

Як видно із даних табл. 3.6, у всіх дослідних корів після перших родів спостерігали гнійне запалення матки. Відновлення функції репродуктивної системи у них відбулося протягом значного терміну – 174 ± 10 днів. Другий

репродуктивний цикл у двох (66,7 %) корів закінчився абортom у майже однаковий термін вагітності (4,5 та 5 міс.) та у однієї (33,3 %) – народженням мертвого плода і затриманням посліду. В усіх випадках патології супроводжувалися метритом, причому в однієї тварини запалення мало фібринозну форму і зумовило значне погіршення загального стану. На час проведення клінічного дослідження корів-носіїв *BLAD*-мутації в усіх тварин діагностували ортопедичні хвороби. В однієї корови виявили норицю в ділянці скакального суглоба лівої тазової кінцівки у зв'язку з бурситом, а в інших двох – гнійно-некротичні процеси у ділянці пальців тазових кінцівок.

За отриманими даними, можна стверджувати про максимальний рівень захворюваності *BLAD*-носіїв на післяродовий метрит, ортопедичні хвороби та високий ризик аборту і мертвонародження у них. Однак для статистичного аналізу необхідні більш широкомасштабні моніторингові дослідження, що дозволили б окреслити проблему в межах молочного скотарства в Україні.

Отже, за результатами представлених досліджень встановлено, що у високопродуктивних корів спостерігали достовірно зниження відтворної функції та підвищення ризику виникнення ортопедичної патології гнійно-некротичного характеру. Найбільш високий рівень цих ризиків проявляється за річних надоїв понад 7000 кг. При цьому, збільшується ймовірність ареативного і ановуляторного перебігу статевого циклу та ембріональної смертності, що призводить до зниження заплідненості у 2,2 раза. Також у високопродуктивних корів підвищується у 2,1–2,5 раза ризик розвитку післяродової акушерської патології. Доведено, що за високої продуктивності значно подовжується термін відновлення статевої циклічності у корів, який становить $121,6 \pm 14,1$ діб. Причиною цього є підвищення в 1,3–2,7 раза вмісту в крові корів пролактину, що призводить до гальмування синтезу гіпофізарних гонадотропінів та зниження рівня фолікулостимулювального гормону на 73–81 і лютеїнізуючого – на 58–63 % у період 60–64-ї доби після родів. Подібні ендокринні зрушення зумовлюють гіпофункцію яєчників та довготривалу анафродизію у корів.

Водночас у високопродуктивних тварин виявили збільшення в 1,5–1,8 раза рівня гнійно-некротичних уражень кінцівок. Також відмічали їх вікову та породну схильність до акушерської і ортопедичної патології. Найбільше випадків асоційованого розвитку післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців спостерігали у корів-первісток, з яких 62,6 % після родів мають зазначені патології. Натомість, у низькопродуктивних корів ризик таких захворювань вірогідно збільшується із віком – після п'ятого-шостого розтеленя.

Причому, найбільш уразливими до цих хвороб є корови голштинської й української молочної чорно-рябої порід, у яких поширеність метриту та хвороб кінцівок може досягати 76,2 і 64,2 та 72,3 і 46,8 % відповідно. Саме серед цих породних груп були виявлені тварини-*BLAD*-носії. У корів із зазначеною генетичною мутацією після перших родів виникають післяродове запалення матки та патології кінцівок, що зумовлено імунодефіцитним станом, пов'язаним із спадковими чинниками.

Останнім часом зарубіжні та вітчизняні дослідники [411, 412] також істотну увагу надають мультифакторному аналізу захворюваності корів у післяродовий період, у тому числі її частоті залежно від рівня молочної продуктивності та здебільшого енергетичному балансу в організмі тварин. Однак за моніторингу захворюваності корів фактично майже не враховується коморбідність акушерської, внутрішньої та ортопедичної патології [413, 414] і залишаються недостатньо доказовими нейрогуморальні механізми порушень відтворної функції у високопродуктивних корів, які тісно пов'язані із системами медіаторів запального процесу.

Матеріал розділу 3 висвітлений у публікаціях [415–425].

РОЗДІЛ 4

ПОРУШЕННЯ ВІДТВОРНОЇ ФУНКЦІЇ У КОРІВ З ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ПАЛЬЦІВ У РІЗНІ ПЕРІОДИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЦИКЛУ

4.1. Вплив гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців на перебіг вагітності і родів у корів та морфофункціональний стан новонароджених телят

Дослідження проводили на 84 вагітних коровах в умовах СТОВ “Гребінківське” Київської області. Було сформовано три дослідні групи корів, у яких гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців виникали у різні терміни вагітності: 1-а – на третьому–п’ятому; 2-а – на шостому–восьмому; 3-я – на дев’ятому місяцях. У цих тварин діагностували різні нозологічні форми ортопедичної патології – виразку шкіри міжпальцевого склепіння, флегмону вінчика, виразку м’якуша, гнійний пододерматит та гнійний артрит копитцевого суглоба. У контрольну групу увійшли корови, у яких протягом вагітності ортопедична патологія не виникала. В усіх корів реєстрували частоту випадків абортів, хвороб вагітних, визначали прояв передвісників родів, патології родів та проводили оцінку морфофункціонального стану новонароджених телят.

За результатами проведених досліджень (табл. 4.1) встановлено, що виникнення гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців під час вагітності у корів зумовлювало підвищення частоти її патологічного перебігу, а в деяких корів з’являлися одночасно як набряк, так і залежування вагітних. Частота абортів у корів 1 та 2-ї груп становила 14,2 і 6,2 % відповідно, за відсутності переривання тільності у тварин третьої групи. При цьому, у разі виникнення ортопедичної патології у корів на 3–5-му місяцях вагітності кількість випадків абортів була у 2,2 раза більшою, ніж у тварин на 6–8-му.

Таблиця 4.1

Частота порушень вагітності у корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців

Хвороби вагітних та прояв передвісників родів	Групи корів							
	1-а дослідна (ортоп. пат. на 3–5 міс.), n=21		2-а дослідна (ортоп. пат. на 6–8 міс.), n=16		3-я дослідна (ортоп. пат. на 9-му міс.), n=21		контрольна (без ортоп. патології), n=26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Аборт	3	14,2	1	6,2	–	0	–	0
Набряк вагітних	9	42,8	8	50,0**	14	73,7***	3	11,5
Залежування вагітних	6	28,6	6	37,5	16	84,2***	2	7,7
Вивертання піхви	–	0	–	0	–	0	1	3,8
Повноцінний прояв передвісників родів	6	28,6***	3	18,7***	2	10,5***	19	73,1

Примітка. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

У разі виникнення хвороб кінцівок у тварин усіх дослідних груп розвивалися холодні, безболісні набряки у ділянках вимені, вульви та нижньої стінки черева, які іноді поширювалися на промежину та підгрудок. Їх частота збільшувалася синхронно з терміном вагітності – 42,8, 50,0 ($p < 0,01$) та 73,7 % ($p < 0,001$) відповідно у 1, 2 та 3-й дослідних групах за 11,5 % – у контрольній.

В ортопедично хворих корів відмічали також збільшення частоти залежування перед родами, яка зростала зі збільшенням терміну вагітності корів – 28,6 % на 3–5-му міс. і 84,2 ($p < 0,001$) на 9-му, тоді як у групі тварин без хвороб кінцівок цей показник був значно меншим – 7,7 %. Виявлено, що в останній місяць вагітності корови з хворобами кінцівок не тільки довго і з

труднощами підіймалися, але й не могли нормально стояти. Тобто, поряд з іншими причинами залежування вагітних, гнійно-некротичні ураження в дистальній ділянці кінцівок також призводили до значного обмеження рухливості тварин і больової реакції, що в цілому зумовлювало перед родами порушення циркуляції крові у фетоплацентарному комплексі та підвищувало ймовірність патологічних родів.

Суттєву різницю між групами корів спостерігали і у прояві передвісників родів, які є клінічними ознаками трансформування в них звичайного таза у родовий, проліферації епітеліального шару та санації родового каналу, скорочення шийки матки, тобто складних ендокринних перебудов, що забезпечують початок і фізіологічну динаміку родового процесу. Виявилось, що в контрольній групі повноцінний прояв передвісників родів був у 73 % корів, тоді як у дослідних групах цей показник був істотно ($p < 0,001$) меншим і складав 28,6, 18,7 та 10,5 % відповідно. Найчастіше з комплексу передвісників родів у корів зникало западання крижово-сідничних зв'язок.

Таким чином, у вагітних корів з хворобами кінцівок прослідковується певна закономірність, яка полягає у підвищенні частоти патологій вагітних із збільшенням термінів гестаційного процесу. Причому, ймовірність абортів найбільш вірогідно збільшується у період з 3-го по 5-й міс. вагітності. Разом з тим впливу ортопедичної патології на частоту вивертання піхви в корів не встановлено.

За подальшого вивчення перебігу родів у корів, ортопедичні хвороби яких виникали у різні терміни вагітності, також були виявлені певні особливості (табл. 4.2). Зокрема, фізіологічні роди відбулися у значно меншій кількості корів дослідних груп – у 27,8 (1-а), 20,0 (2-а) та 15,8 % (3-я), проти 53,8 % – у контрольній групі. Слід зазначити, що у деяких корів виникало по декілька акушерських хвороб. Найбільш поширеною патологією родів виявилось затримання посліду, яке реєстрували у близько половини дослідних корів – від 40 до 52,6 %, за 15,4 % у тварин контрольної групи.

Таблиця 4.2

Частота патологій родів у корів з гнійно-некротичними ураженнями у ділянці пальців

Перебіг родів	Групи			
	1-а дослідна (ортоп. пат. на 3–5міс.), n=18	2-а дослідна (ортоп. пат. на 6–8 міс.), n=15	3-я дослідна (ортоп. пат. на 9 міс.), n=19	контрольна (без ортоп патології), n=26
Фізіологічний	5/27,8	3/20,0	2/15,8	14/53,8
Патологічний, у тому числі через:				
звуження шийки матки	3/16,7	3/20,0	6/31,6***	1/3,8
первинну слабкість перейм і потуг	7/38,9*	5/33,3*	3/15,8	3/11,5
сухість родового каналу	1/5,6	–	2/10,6	3/11,5
неправильні членорозташування, передлежання, позицію, положення плода	2/11,1	–	1/5,3	1/3,8
виворіт матки	–	–	–	1/3,8
затримання посліду	8/44,4*	6/40,0	10/52,6**	4/15,4

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

У дослідних тварин значну поширеність також мала первинна слабкість перейм і потуг, особливо у 1-й групі – 38,9 % та 2-й – 33,3 % порівняно з контролем, де ця патологія виникала рідше – в 11,5 % ($p < 0,05$) корів. Досить велику питому вагу в цих групах займало звуження каналу шийки матки – 16,7 ($p < 0,05$) та 20,0 % ($p < 0,05$), але найбільше – 31,6 % ($p < 0,001$) у корів 3-ї групи. Для решти виявлених порушень родового процесу – сухість родового каналу, неправильне членорозташування, передлежання, позиція і положення плода, виворіт матки не мали закономірного зв'язку з патологіями кінцівок.

Таким чином, у корів з гнійно-некротичними ураженнями пальців найчастіше родовий акт ускладнюється адгезивними процесами у плаценті та недостатнім тонусом м'язів черевної стінки і матки, що, у свою чергу, свідчить про дисфункцію нейрогуморальних механізмів родів.

Морфофункціональний стан новонароджених телят істотно залежить від перебігу вагітності та родів, оскільки внутрішньоутробний розвиток плода забезпечується фетоплацентарним комплексом, функціонування якого підтримується всіма системами організму матері. У зв'язку з цим, проведено оцінку морфофункціонального стану новонароджених телят, яких отримали від 52 дослідних та 26 контрольних корів. Крім того, реєстрували випадки мертвонароджень (рис. 4.1).

З даних рис. 4.1 видно, що частка мертвонароджень збільшувалася до 11,2 та 13,3 % за розвитку хвороб кінцівок у корів у періоди 3–5 та 6–8-го міс. вагітності, що у 2,9 та 3,4 раза ($p < 0,05$) відповідно більше порівняно з групою контрольних тварин.

Що ж до морфофункціональної повноцінності новонароджених телят, одержаних від корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок, то серед них значно збільшується кількість гіпотрофіків. Особливо чітко вираженою така ситуація була у 2-й групі корів на 6–8 міс. вагітності. Тут, порівняно з контрольною групою – 34,6 %, відсоток гіпотрофіків був майже вдвічі більшим – 66,7 % ($p < 0,001$). Питома вага гіпотрофіків серед новонароджених телят від

корів решти дослідних груп виявилася збільшеною в 1,3 у 1-й та в 1,5 раза у 3-й групах.

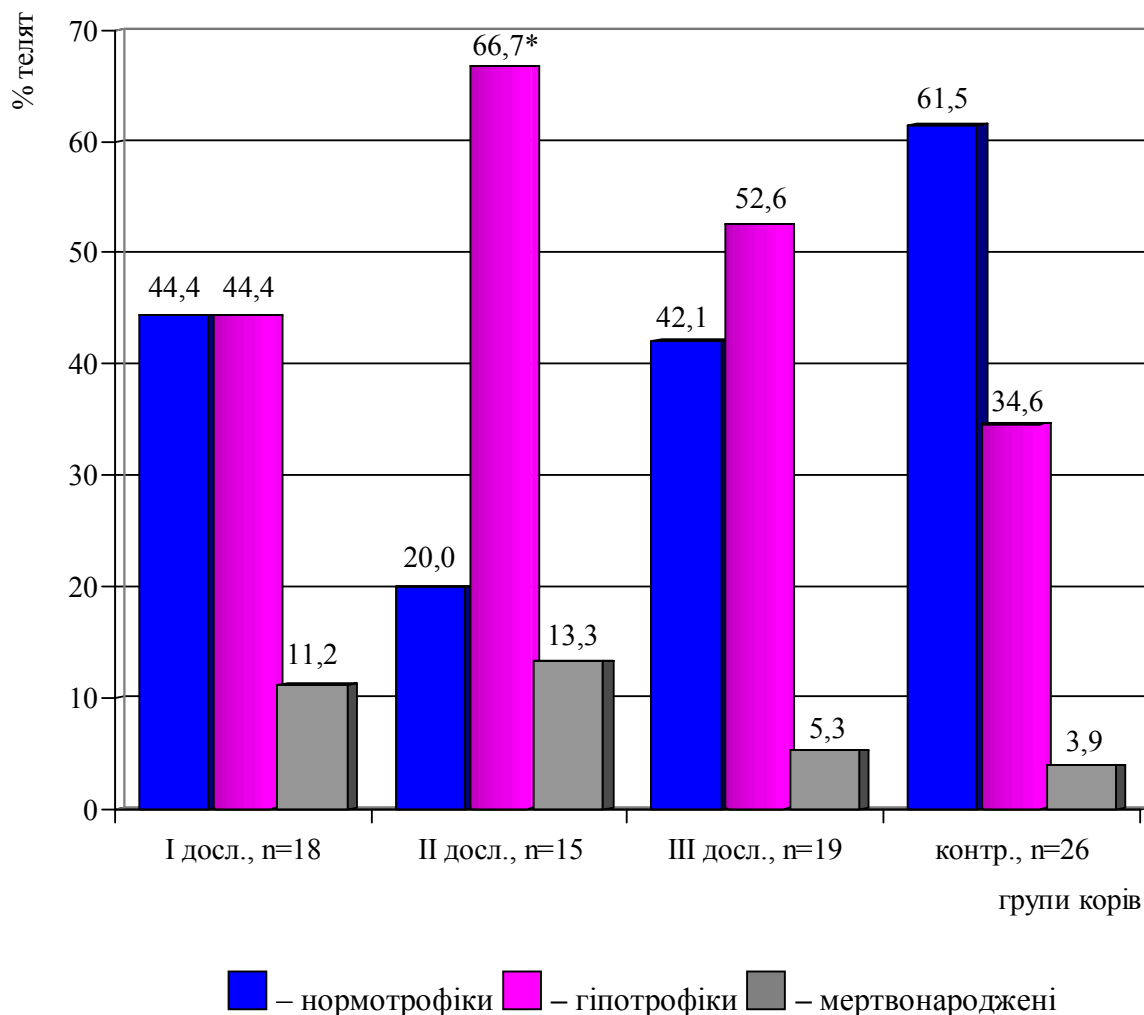


Рис. 4.1. Морфофункціональний стан новонароджених телят та кількість мертвонароджених

Примітка. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

4.2. Поширеність післяродових хвороб та ефективність лікування корів за асоційованого прояву субінволюції, метриту і хвороб кінцівок

Наступним етапом досліджень було вивчення перебігу післяродового періоду та його ускладнень у корів з патологією кінцівок (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Частота післяродових хвороб у корів з хворобами кінцівок під час вагітності

Групи корів	Кількість корів	Фізіологічний перебіг, n/%	Патологічний перебіг, n/%		
			всього корів	субінволюція	метрит
I дослідна (ортоп. патол. на 3–5 міс.)	18	<u>8</u> 44,4*	<u>10</u> 55,6	<u>10</u> 55,6*	<u>9</u> 50,0**
II дослідна (ортоп. патол. на 6–8 міс.)	15	<u>5</u> 33,3**	<u>10</u> 66,7	<u>6</u> 40,0	<u>6</u> 40,0*
III дослідна (ортоп. патол. на 9 міс.)	19	<u>2</u> 10,5***	<u>17</u> 89,5	<u>16</u> 84,2***	<u>17</u> 89,4***
Контрольна (без ортоп. патол.)	26	<u>19</u> 73,1	<u>7</u> 26,9	<u>5</u> 19,2	<u>3</u> 11,5

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

2. Чисельник – кількість тварин, знаменник – відсоток.

Як видно із табл. 4.3, у 73,1 % корів без ортопедичної патології під час вагітності післяродовий період перебігав без ускладнень. Проте виникнення гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців протягом вагітності призводило до істотного зниження ймовірності його фізіологічного перебігу. Так, у корів з ортопедичною патологією на 3–5-му міс. вагітності частота акушерських хвороб виявилася вдвічі більшою. Серед них у 55,6 % випадків діагностували гостру субінволюцію та у 50 % – гострий метрит, що на 36,4 і 38,5 % ($p < 0,05$)

більше, ніж у контрольних тварин. У корів, в яких ортопедичну патологію реєстрували на 6–8-му міс. вагітності, субінволюція та метрит після родів виникали у 40 %, що більше, ніж у контрольній групі, на 20,8 і 28,5 % ($p < 0,05$) відповідно.

Однак найбільше ускладнень післяродового періоду виникало у корів за прояву гнійно-некротичних уражень пальців на останньому місяці вагітності. У цих тварин повноцінна інволюція проходила лише у 10,5 % випадків, що майже в 7 разів нижче від показника контрольної групи. При цьому у 84,2 % корів 3-ї дослідної групи діагностували субінволюцію, а у 89,4 % – метрит.

Отже, за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців у корів, залежно від терміну їх виникнення у період вагітності, ймовірність розвитку субінволюції збільшується в середньому у 2,9–4,4, а метриту – у 3,5–7,8 рази.

Незважаючи на те, що поширення та етіологію хвороб пальців у корів вивчали багато дослідників [48, 49, 52, 56], частоту їх рецидивів у деяких особин не враховували. Водночас повторне виникнення гнійно-некротичних вогнищ істотно змінює динаміку і характер запально-регенеративного процесу. У зв'язку з цим ми вивчили частоту та характер рецидивів гнійно-некротичних процесів (рис. 4.2).

Як показують дані рис. 4.2, у 3,6 % корів першої та 13,3 – другої дослідних груп після родів відмічали рецидиви гнійно-некротичних процесів, а їх нові вогнища виявляли у 33,3 і 40,0 % відповідно. Серед корів, у яких така патологія виникала на останньому місяці вагітності, 57,8 % тварин після родів залишилися ортопедично хворими. При цьому, здебільшого у ділянках м'якуша чи шкіри міжпальцевого склепіння не відбувалося епітелізації гнійно-некротичних виразок, а тому вони набували фунгозного характеру. Водночас у 5,2 % корів цієї ж групи гнійно-некротичні ураження були виявлені на здорових кінцівках. У контрольній групі ортопедична патологія виникала у 19,2 % корів протягом 3–4 тижнів після родів.

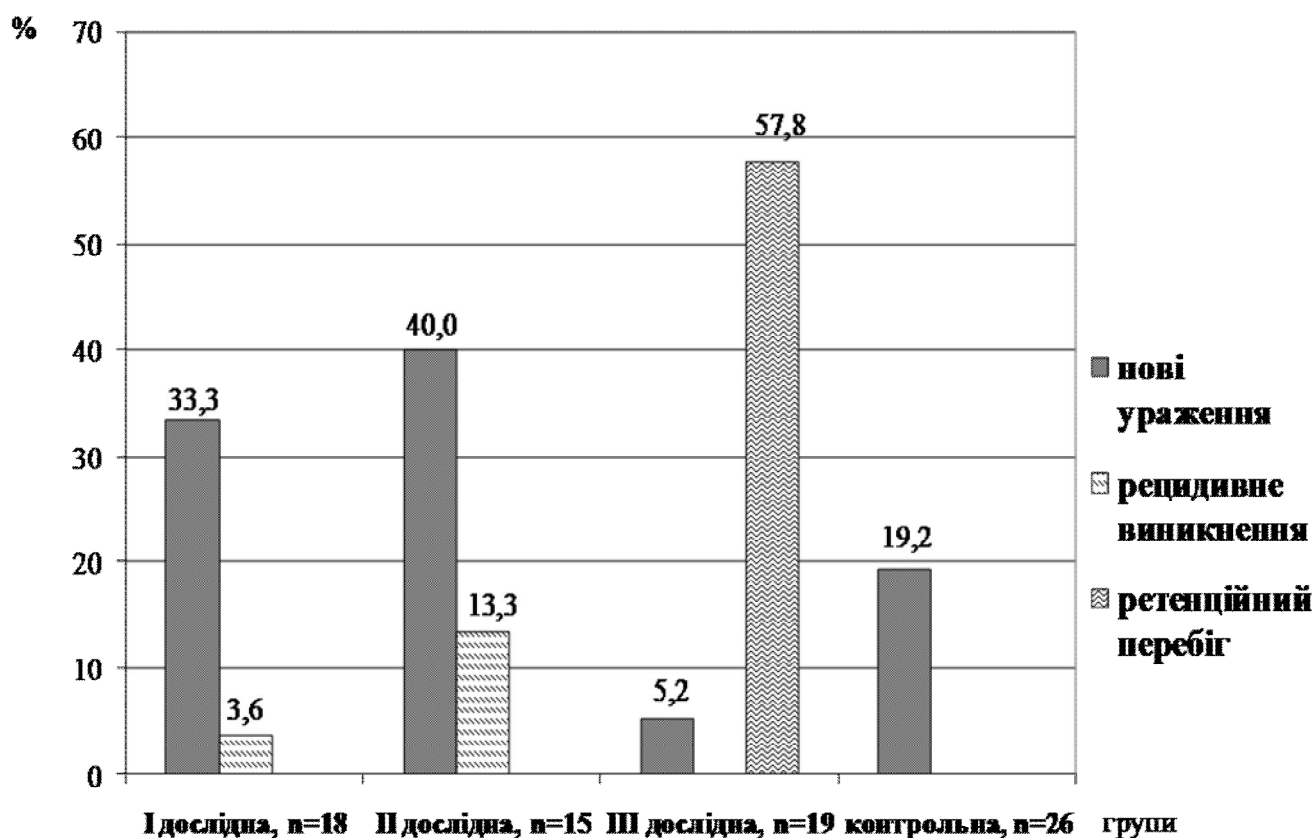


Рис. 4.2. Прояв гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців у корів протягом післяродового періоду

Таким чином, з результатів проведених досліджень випливає, що розвиток гнійно-некротичних уражень пальців у корів у період гестаційного процесу, незалежно від його терміну, суттєво підвищує частоту патологічного перебігу післяродового періоду у формі гострої субінволюції або метриту. Причому, ортопедична патологія, яка виникла у терміни 3–5 та 6–8 міс. вагітності часто має рецидивний характер після родів, а в останні місяці вагітності виникають нові гнійно-некротичні вогнища у ділянці пальців.

У цілому, високий рівень захворюваності корів на ортопедичну патологію і післяродові хвороби свідчить про їх асоційований зв'язок виникнення. Для підтвердження такого висновку було проведено моніторинг їх прояву в корів з різним рівнем молочної продуктивності у п'яти господарствах. У дослідні групи

включали тварин післяродового періоду із гнійно-некротичними ураженнями кінцівок, а в контрольні – без зазначеної патології (табл. 4.4).

За результатами досліджень встановлено, що у всіх господарствах, окрім НДГ БДАУ, спостерігали вірогідне збільшення частоти акушерських та ортопедичних хвороб у корів дослідних груп. Так, в АТЗТ “Агро-Союз” кількість випадків субінволюції та метриту у корів з гнійно-некротичними ураженнями пальців збільшувалася в середньому у 2,3 рази, у СВК ім. Шевченка – у 2,6 і 3,1, у СВК ім. Щорса – в 1,8 та 3,2, а у КСП “Устимівське” – у 2,3 і 3,4 рази відповідно. Тобто, за наявності у корів ортопедичної патології різко збільшувалася їх захворюваність на субінволюцію та метрит.

Щодо поширеності післяродових акушерських хвороб у корів контрольних груп, то вона має чітко виражену залежність від їх молочної продуктивності. Зокрема, у АТЗТ “Агро-Союз”, де її рівень був найвищим – 7900 кг, субінволюція та післяродовий метрит виникали у 34,7 та 37,9 % корів відповідно. У СВК ім. Щорса, за середньорічного надою на корову 6900 кг молока, ці показники також виявилися високими – 45,4 і 27,3 % відповідно. У решти господарств із продуктивністю корів, яка не перевищувала 5200 кг, субінволюція виникала у 21,4–25,0 % тварин, а метрит – у 16,6–18,7 %. Тобто зі зменшенням молочної продуктивності корів знижувалася і їх захворюваність на субінволюцію та метрит (у 1,6–1,8 та 1,6–2 рази відповідно).

Загальновідомо, що порушення скоротливої функції матки після родів зумовлює її субінволюцію, яка є одним із факторів, що сприяють розвитку метриту. У зв'язку з цим звертає на себе увагу встановлена за результатами моніторингу зміна співвідношення випадків метриту та субінволюції матки.

Таблиця 4.4

**Поширеність акушерської та ортопедичної патології в корів після родів залежно від
рівня продуктивності**

Господарство, середня продуктивність	Кількість корів у групах, досл./ контр.	Дослідна група (з ортопедичною патологією)			Контрольна група (без ортопедичної патології)		
		субінво- люція, n / %	метрит, n / %	% метриту від субінво- люції	субінво- люція, n / %	метрит, n / %	% метриту від субінво- люції
АТЗТ “Агро Союз”, 7900 кг	148/248	120/81,1***	131/88,5***	109,2	86/34,7	94/37,9	109,3
СВК ім. Шевченка, 5200 кг	31/42	17/54,8**	18/56,2***	105,9	9/21,4	7/16,6	77,8
НДГ БДАУ, 4950 кг	16/18	9/50,0	7/43,7	77,8	4/22,2	3/16,7	75,0
СВК ім. Щорса, 6900 кг	19/33	16/84,2**	17/89,4***	106,2	15/45,4	9/27,3	60,0
КСП “Устимівське”, 5150 кг	29/32	17/58,6**	18/62,1***	105,8	8/25,0	6/18,7	75,0

Примітка. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ стосовно контрольної групи.

Так, у контрольних групах усіх господарств, за винятком АТЗТ “Агро-Союз”, у разі відсутності у корів хвороб кінцівок метрит розвивався лише у 60,0–77,8 % випадків субінволюції матки. Більша на 9,3 % частота розвитку метриту, ніж субінволюції, у корів АТЗТ “Агро-Союз”, найімовірніше, зумовлена наявністю в господарстві інших специфічних факторів, у першу чергу – мікробного.

Водночас у дослідних групах тварин частота розвитку метриту на 5,8–9,2 % перевищувала поширеність субінволюції. На цьому фоні вирізнялася дослідна група корів НДГ БДАУ, де у 22,2 % випадків субінволюція матки не призводила до її запалення. Зіставляючи результати моніторингу акушерської та ортопедичної патології в корів дослідних і контрольних груп, можна стверджувати про високий рівень їх асоційованого прояву та перебігу. Ймовірно, це пояснюється тим, що за підвищення продуктивності в корів, на тлі метаболічних та імунологічних зрушень, інтегруються запальні клітинно-гуморальні реакції із залученням ендокринних факторів і формується загальний патогенетичний ланцюг акушерських та ортопедичних хвороб.

В умовах СТОВ “Гребінківське” та СВК ім. Щорса, у яких була однотипова система утримання корів та приблизно однаковий рівень продуктивності, провели дослідження щодо особливостей перебігу післяродового метриту, залежно від наявності хвороб кінцівок. Для цього визначали клінічні форми післяродового метриту за змінами морфофункціонального стану матки і характером ексудату (табл. 4.5).

При цьому встановлено, що у 56,5 % корів контрольної групи післяродовий метрит перебігав у гнійно-катаральній формі, дещо меншу питому вагу (35,9 %) становила його гнійна форма, а найменшу (7,6 %) – фібриозна. Водночас за ортопедичної патології перша форма метриту в 3,1 раза ($p < 0,01$) діагностувалася менше, а друга – в 1,7 раза більше. Крім того, прослідковувалася тенденція підвищення в 1,8 раза частоти розвитку фібринозного метриту, а випадки геморагічної та некротичної форм, які не реєструвалися в контрольних корів, досягали 1,8 та 3,6 % відповідно.

Таблиця 4.5

Поширеність різних форм післяродового метриту у корів у зв'язку з ортопедичною патологією

Групи корів, n	Клінічні форми метриту, n / %				
	гнійно-катаральний	гнійний	фібринозний	геморагічний	некротичний
Контрольна (без ортопедичної патології), 39 гол.	<u>22</u> 56,5	<u>14</u> 35,9	<u>3</u> 7,6	0	0
Дослідна (з ортопедичною патологією), 109 гол.	<u>20</u> 18,4***	<u>68</u> 62,4**	<u>15</u> 13,8	<u>2</u> 1,8	<u>4</u> 3,6

Примітки: 1. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ стосовно групи корів без ортопедичної патології.

2. Чисельник – кількість тварин, знаменник – відсоток.

Отже, у корів з ортопедичною патологією значно збільшувалася кількість випадків розвитку не лише гнійного запалення матки, але й фібринозного, геморагічного і некротичного метриту, що має ускладнений перебіг та триваліший термін відновлення.

Здебільшого як у наукових дослідженнях, так і практичній ветеринарній медицині оцінка лікувальних заходів щодо акушерської й ортопедичної патології проводиться по-різному, без урахування їх асоційованого перебігу та одночасного впливу на організм корів. У зв'язку з цим, наступним етапом досліджень було визначення порівняльної ефективності лікування корів з післяродовим метритом, залежно від наявності ортопедичної патології. Лікування включало: триразове, з інтервалом 48 год, внутрішньоаортальне введення 100 мл 1 % розчину новокаїну з 2 г стрептоміцину сульфату;

одноразове внутрішньом'язове введення 15 мл тривіту; триразове, з інтервалом 48 год, внутрішньом'язове введення 20 мл 7 % розчину іхтіолу та щоденний, протягом тижня, масаж матки. Для лікування відбирали корів лише з гнійно-катаральною та гнійною формами запалення. Ефективність лікування визначали за термінами виділення ексудату із матки, прояву першої стадії статевого збудження та терміном до запліднення (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Ефективність лікування корів з гострим післяродовим метритом за наявності ортопедичної патології

Групи корів з метритом, n	Термін виділення ексудату, діб	Термін відновлення статевої циклічності, діб	Термін до запліднення, діб	Не відновили стат. цикліч. впродовж 6 міс., n / %
Дослідна (з ортопедичною патологією), 25 гол.	49±7,2***	89±27,8	107±32,5	$\frac{4}{16,0}$
Контрольна (без ортопедичної патології), 11 гол.	16±4,8	41±11,4	64±31,4	$\frac{1}{9,1}$

Примітки: 1. *** – $p < 0,001$ стосовно групи корів без ортопедичної патології.

2. Чисельник – кількість тварин, знаменник – відсоток.

Згідно з результатами дослідження виявилось, що за наявності в корів гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців ефективність лікування післяродових метритів істотно знижувалася. Зокрема, термін виділення ексудату з матки збільшувався втричі ($p < 0,001$). Як наслідок цього, період часу для відновлення статевої циклічності також збільшувався у середньому на 48 діб, але невірогідно. Крім того, у таких корів спостерігали загальну тенденцію

подовження терміну від родів до запліднення по групі до $107 \pm 32,5$ діб, тобто у середньому на 43 доби більше, ніж у тварин без ортопедичної патології.

У цілому це зумовило наступне: у дослідній групі протягом шести місяців не відновили статеву циклічність 4 корови, що складало 16,0 % проти 9,1 – у контрольній.

У корів, які проявили першу стадію збудження статевого циклу, була проведена оцінка морфофункціонального стану геніталій, результати якої представлені на рис. 4.3.

Встановлено, що серед корів, у яких у післяродовому періоді виникали гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців, за морфофункціональним станом геніталій на час прояву стадії збудження в жодної не було виявлено сприятливого прогнозу: 15 тварин (71,4 %) мали сумнівний прогноз, а 6 (28,6 %) – несприятливий. Водночас у контрольній групі 40 % корів мали сприятливий, 50 – сумнівний, а 10 % – несприятливий прогноз.

Причому, у більшості дослідних корів сумнівний прогноз включав 6–10 несприятливих показників, а у контрольних – лише 2–4. Найчастіше у перших це були атонія матки, зменшення яєчників та ущільнення їх консистенції, наявність залишків лютеальної тканини в гонадах і відсутність ознак тічки. Такі порушення призводили до значного зниження заплідненості дослідних корів після першого осіменіння – до 19,0 %, за 60,0 – у контрольних.

Таким чином, у корів із гнійно-некротичними ураженнями пальців суттєво знижується ефективність лікувальних заходів щодо гострих післяродових метритів, що виражається у подовженні втричі стадії ексудації, збільшенні терміну відновлення статевої циклічності після родів і, відповідно, у зниженні у 2,5 раза показників заплідненості. Загалом це спонукає до необхідності комплексного підходу до розробки методів лікування метриту і гнійно-некротичних уражень кінцівок за їх асоційованого перебігу.

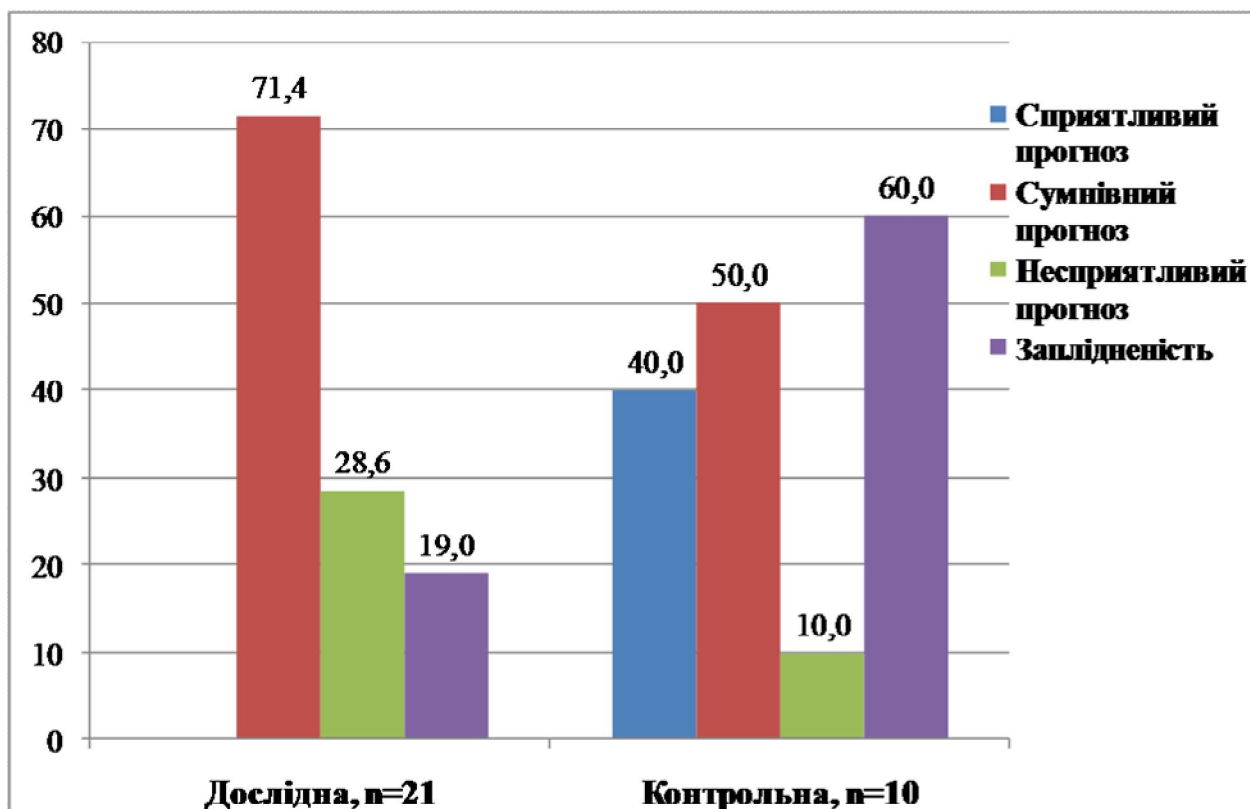


Рис. 4.3. Прогноз заплідненості у корів під час першої стадії збудження статевого циклу та заплідненість, %

4.3. Причини неплідності та ефективність гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу в корів за гнійно-некротичних уражень кінцівок

В останні роки у практиці ветеринарної медицини досить широко використовують гормональну стимуляцію стадії збудження статевого циклу як захід боротьби з неплідністю корів та інтенсифікації відтворення молочного стада [170, 193, 426, 427]. Проте, як правило, при цьому не враховують клінічний стан тварин та наявність у них хвороб, що можуть зумовлювати зниження ефективності дії екзогенних гормонів. У зв'язку з цим, визначали ефективність гормональної стимуляції та синхронізації стадії збудження статевого циклу в корів за гнійно-некротичних уражень кінцівок.

Попередньо визначали частоту і клінічні форми гінекологічної патології в ортопедично хворих (дослідні групи) та у неплідних зі здоровими кінцівками (контрольні групи) корів в умовах шести господарств різних регіонів України (табл. 4.7).

Встановлено, що в АТЗТ “Агро-Союз” домінуючою гінекологічною патологією виявилася гіпофункція яєчників, яку діагностували у 53,9 % неплідних корів. Серед хвороб матки найчастіше виявляли хронічний метрит – 10,9 % та атонію – 14,8, тоді як інші патології були поширені в межах 1,6–4,7 %.

Подібну структуру гінекологічної патології встановлено і у ТОВ “Українська молочна компанія”, в якому гіпофункція яєчників виникала у 27,7 % самок, персистенція жовтого тіла – у 23,7, атонія матки – у 19,3, а хронічний метрит – у 7,5 % неплідних корів.

СВК ім. Щорса відрізнялося від інших господарств значною частотою випадків порушення лютеогенезу – 46,6 %, із яких 24,9 % патології були пов'язані з персистенцією жовтого тіла, а 21,7 – з кістоутворними процесами в лютеальній тканині. Також досить значною виявилася поширеність атонії матки – 24,9 %, та найчастіше з усіх досліджених господарств зустрічалася піометра – 4,2 %.

Таблиця 4.7

Структура гінекологічної патології у корів з гнійно-некротичними ураженнями пальців

Гінекологічні патології	Дослідні господарства											
	АТЗТ “Агро-Союз”		СВК ім. Щорса		СТОВ “Гребінківське”		ВАТ “Терезине”		СТОВ “Агросвіт”		ТОВ “Українська молочна компанія”	
	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Всього корів	134	128	165	189	140	162	64	68	94	107	60	93
із них:												
Гіпофункція яєчників	<u>9</u> 6,7	<u>39</u> 30,5	<u>11</u> 6,8	<u>15</u> 7,9	<u>11</u> 7,9	<u>36</u> 22,2	<u>14</u> 21,9	<u>19</u> 27,9	<u>11</u> 11,7	<u>31</u> 29,0	<u>9</u> 15,0	<u>26</u> 27,9
Гіпотрофія яєчників	<u>28</u> 20,9***	<u>3</u> 2,4	<u>21</u> 12,7***	<u>5</u> 2,7	<u>19</u> 13,6**	<u>8</u> 4,9	<u>9</u> 14,1*	<u>2</u> 2,9	<u>16</u> 17,0**	<u>4</u> 3,7	<u>14</u> 23,3**	<u>5</u> 5,4
Склероз яєчників	<u>4</u> 3,0*	–	<u>5</u> 3,0	<u>2</u> 1,0	<u>5</u> 3,6	<u>1</u> 0,6	<u>1</u> 1,6	–	<u>3</u> 3,2	–	<u>2</u> 3,3	–
Персистенція жовтого тіла	<u>18</u> 13,4	<u>30</u> 23,4	<u>18</u> 10,9	<u>47</u> 24,9	<u>13</u> 9,3	<u>32</u> 19,8	<u>12</u> 18,8	<u>10</u> 14,8	<u>21</u> 22,3	<u>16</u> 14,9	<u>7</u> 11,7	<u>22</u> 23,7
Лютеальна кіста	<u>16</u> 11,9*	<u>6</u> 4,7	<u>26</u> 15,8	<u>41</u> 21,7	<u>21</u> 15,0***	<u>4</u> 2,5	<u>9</u> 14,1*	<u>3</u> 4,4	<u>19</u> 20,2**	<u>7</u> 6,5	<u>13</u> 21,6**	<u>4</u> 4,3

Продовження табл. 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Фолікулярна кіста	–	–	–	$\frac{1}{0,5}$	–	$\frac{3}{1,9}$	–	$\frac{2}{2,9}$	–	–	–	$\frac{1}{1,1}$
Оофорит і сальпінгіт	$\frac{2}{1,5}$	$\frac{2}{1,6}$	–	$\frac{2}{1,0}$	$\frac{1}{0,7}$	$\frac{7}{4,3}$	$\frac{1}{1,6}$	$\frac{2}{2,9}$	–	–	$\frac{1}{1,7}$	$\frac{2}{2,2}$
Хронічний метрит	$\frac{45}{33,6^{***}}$	$\frac{14}{10,9}$	$\frac{71}{43,0^{***}}$	$\frac{12}{6,4}$	$\frac{43}{30,7^{***}}$	$\frac{5}{3,1}$	$\frac{16}{25,0^*}$	$\frac{7}{10,3}$	$\frac{18}{19,1^*}$	$\frac{10}{9,4}$	$\frac{9}{15,0}$	$\frac{7}{7,5}$
Атонія матки	–	$\frac{19}{14,8}$	–	$\frac{47}{24,9}$	–	$\frac{26}{16,0}$	$\frac{2}{3,1}$	$\frac{13}{19,2}$	$\frac{4}{4,3}$	$\frac{29}{27,2}$	$\frac{4}{6,7}$	$\frac{18}{19,3}$
Індурація матки	$\frac{10}{7,5}$	$\frac{5}{3,9}$	$\frac{7}{4,2}$	$\frac{4}{2,1}$	$\frac{2}{1,4}$	$\frac{3}{1,9}$	–	$\frac{3}{4,4}$	$\frac{1}{1,1}$	$\frac{1}{0,9}$	–	–
Піометра	$\frac{2}{1,5}$	–	$\frac{6}{3,6}$	$\frac{8}{4,2}$	$\frac{1}{0,7}$	$\frac{2}{1,2}$	–	$\frac{1}{1,5}$	$\frac{1}{1,1}$	–	–	–
Цервіцит	–	$\frac{6}{4,7}$	–	–	$\frac{24}{17,1}$	$\frac{22}{14,6}$	–	$\frac{3}{4,4}$	–	$\frac{8}{7,5}$	$\frac{1}{1,7}$	$\frac{7}{7,5}$
Вульвовагініт	–	$\frac{4}{3,1}$	–	$\frac{5}{2,7}$	–	$\frac{13}{8,0}$	–	$\frac{3}{4,4}$	–	$\frac{1}{0,9}$	–	$\frac{1}{1,1}$

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

2. Чисельник – кількість тварин, знаменник – відсоток.

3. Д – дослідна група, К – контрольна група.

У СТОВ “Гребінківське” у 42 % неплідних корів виявляли гіпофункцію яєчників та персистенцію жовтого тіла, а у 16 – діагностували атонію матки. Порівняно з іншими господарствами, спостерігали найбільшу поширеність оофориту та сальпінгіту – 4,3 %, хронічного цервіциту – 13,6 та вульвовагініту – 8 %.

У ВАТ “Терезине” основними причинами неплідності виявилися гіпофункція яєчників – 27,9 %, персистенція жовтого тіла – 14,8 і атонія матки – 19,2 %. На хронічний метрит хворіло 10,3 % тварин. Водночас у цьому господарстві була зареєстрована найбільша кількість виникнення фолікулярної кісти – 2,9 та індурації матки – 4,4 %.

Подібні результати гінекологічного дослідження встановлені в СТОВ “Агросвіт”, де відмічали значну поширеність гіпофункції яєчників – 29 %, персистенції жовтого тіла – 14,9, а також атонії матки – 27,2 %. Хронічний метрит виявили у 9,4, а цервіцит – у 7,5 % неплідних корів.

Отже, основними гінекологічними хворобами у високопродуктивних корів без ортопедичної патології були: гіпофункція яєчників – 7,9–30,5 %, персистенція жовтого тіла – 14,8–24,9 і атонія матки – 16,0–27,2 %. Це означає, що порушення відтворної функції у корів пов'язані, переважно, з розладами регуляторної нейро-ендокринної системи, які не призводять до патоморфологічних змін у матці та яєчниках.

Водночас за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців у неплідних корів структура гінекологічних хвороб виявилася іншою. Насамперед, у дослідних тварин всіх господарств спостерігали вірогідне збільшення кількості таких патоморфологічних змін у яєчниках, як гіпо- і атрофія та склероз. У АТЗТ “Агро-Союз” питома вага зазначених патологій підвищилася до 23,9 % проти 2,4 – у контрольній групі ($p < 0,001$), у СВК ім. Щорса – 26 проти 3,7 ($p < 0,001$), у СТОВ “Гребінківське” – 24 проти 5,4 ($p < 0,01$), у ВАТ “Терезине” – 15,7 проти 2,9, у СТОВ “Агросвіт” – 20,2 проти 3,7 ($p < 0,01$), у ТОВ “Українська молочна компанія” – 26,9 % проти 5,4 ($p < 0,01$) відповідно. Крім того, спостерігали і значне збільшення поширеності лютеальної кісти: в АТЗТ “Агро-

Союз” – з 4,7 % у контрольній групі до 11,9 у дослідній ($p<0,05$); у СТОВ “Гребінківське” – з 2,5 % до 15 ($p<0,001$); у ВАТ “Терезине” – з 4,4 % до 14,1 ($p<0,05$); у СТОВ “Агросвіт” – з 6,5 % до 20,2 ($p<0,01$); у ТОВ “Українська молочна компанія” – з 4,3 % до 21,6 ($p<0,01$) випадків. Серед патологій матки вірогідно збільшилася частота розвитку в корів хронічного метриту. Відповідно до наведеного переліку господарств, крім ТОВ “Українська молочна компанія”, кількість випадків хронічного запалення матки збільшувалася з 10,9 % до 33,6 ($p<0,001$), з 6,4 до 43,0 ($p<0,001$), з 3,1 до 30,7 ($p<0,001$), з 10,3 до 25,0 ($p<0,05$), з 9,4 % до 19,1 ($p<0,05$) відповідно.

Таким чином, у високопродуктивних корів з гнійно-некротичними процесами в ділянці пальців суттєво збільшується частота виникнення гінекологічних хвороб, які пов'язані із запальними процесами та патоморфологічними змінами у статевих органах, а саме хронічний метрит – у 2,0–9,9 разів, гіпо- і атрофія яєчників – у 2,8–8,7, їх склероз – в 1,6–6,0 та лютеальні кісти – у 3,1–6,0 разів.

Як зазначалося вище, у репродукції стада високопродуктивних корів проводиться досить широко гормональна стимуляція та синхронізація стадії збудження статевого циклу за різноманітними схемами. При цьому гормональній корекції функції яєчників підлягають корови із нормально функціонуючими гонадами і гіпофункцією яєчників, персистенцією жовтого тіла, лютеальною кістою та атонією матки. Однак наявність у тварин інших хвороб, у тому числі кінцівок, до уваги не беруть.

Враховуючи наведені вище результати власних досліджень, провели оцінку морфофункціонального стану статевих органів у корів з ортопедичною патологією під час індукованої стадії збудження статевого циклу і визначили ефективність гормональної стимуляції та синхронізації за заплідненістю.

Ці дослідження виконані в умовах трьох господарств: АТЗТ “Агро-Союз”, СВК ім. Щорса та СТОВ “Гребінківське”. У дослідні групи включили корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців, а в контрольні – тварин зі здоровими кінцівками. Стимуляцію та синхронізацію проводили за

схемою: сурфагон – естрофан – сурфагон – осіменіння – прогестерон. Перед осіменінням оцінювали морфофункціональний стан статевих органів у корів та визначали прогноз щодо їх запліднення (див. розд. 2). Через 35 днів проводили ультразвукову діагностику вагітності у корів, за результатами якої визначали заплідненість (табл. 4.8).

Встановили, що в АТЗТ “Агро-Союз” в контрольній групі жодної корови зі сприятливим або несприятливим прогнозом запліднення не виявлено. Найчастіше він був сумнівним: у 52,8 % за 1–2 показниками, у 30,6 – за 3–4, та в 16,6 % корів – за 5–8 показниками.

У СВК ім Щорса лише в двох корів, що складало 2,5 %, усі ознаки феномена тічки були вираженими, матка – ригідною, яєчники нормальних розмірів з однорідною пружно-еластичною консистенцією та домінуючими фолікулами діаметром більше 20 мм. У 44,4 % самок спостерігали відсутність 1–2, а в 16,2 % – 3–4 сприятливих показників. У значній кількості корів (32 %) ставили сумнівний прогноз за 5–6 показниками. Водночас в 1,2 % випадків у яєчниках тварин був відсутній фолікул, що стало підставою для несприятливого прогнозу.

У СТОВ “Гребінківське” в контрольній групі сприятливий прогноз визначили у 2 корів (1,9 %), сумнівний за 1–2 показниками у – 60 (58,3 %), за 3–4 – у 32 (31,3 %), а за 5–6 показниками – у 6 корів (5,8 %), причому, у трьох самок – 2,9 %, що є найбільшим показником, порівняно з іншими дослідними господарствами, відмічали несприятливий прогноз.

За гнійно-некротичних уражень прогноз заплідненості синхронізованих корів у всіх господарствах вірогідно змінювався до несприятливого і в жодної дослідної корови сприятливого прогнозу не було встановлено. Кількість тварин із сумнівним прогнозом за 1–2 показниками зменшувалася – в АТЗТ “Агро-Союз” з 52,8 % до 12,5 ($p < 0,001$), у СВК ім. Щорса з 44,0 до 14,5 ($p < 0,001$), а в СТОВ “Гребінківське” з 58,3 % до 9,0 ($p < 0,001$). Також вірогідно

Таблиця 4.8

**Прогноз заплідненості у корів з гнійно-некротичними ураженнями пальців
за індукованої стадії збудження статевого циклу**

Показники прогнозу	АТЗТ “Агро-Союз”		СВК ім. Щорса		СТОВ “Гребінківське”	
	дослід.	контр.	дослід.	контр.	дослід.	контр.
C ⁺	–	–	–	<u>2</u> 2,5	–	<u>2</u> 1,9
C [±] 1–2	<u>3</u> 12,5***	<u>19</u> 52,8	<u>11</u> 14,5***	<u>36</u> 44,4	<u>8</u> 9,0***	<u>60</u> 58,3
C [±] 3–4	<u>2</u> 8,4*	<u>11</u> 30,6	<u>10</u> 13,2	<u>13</u> 16,2	<u>14</u> 15,7**	<u>32</u> 31,1
C [±] 5–6	<u>3</u> 12,5	<u>4</u> 11,1	<u>13</u> 17,1*	<u>26</u> 32,0	<u>21</u> 23,6***	<u>6</u> 5,8
C [±] 7–8	<u>8</u> 33,3**	<u>2</u> 5,5	<u>22</u> 28,9***	<u>3</u> 3,7	<u>24</u> 30,0***	–
H ⁻	<u>8</u> 33,3***	–	<u>20</u> 26,3***	<u>1</u> 1,2	<u>22</u> 24,7***	<u>3</u> 2,9
Всього корів	24	36	76	81	89	103

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

2. Чисельник – кількість тварин, знаменник – відсоток.

знижувався рівень сумнівного прогнозу за 3–4 показниками в дослідних корів у АТЗТ “Агро-Союз” із 30,6 % до 8,4 ($p < 0,05$) та СТОВ “Гребінківське” – із 31,1 до 15,7 ($p < 0,01$). Одночасно частота випадків сумнівного прогнозу за 5–6 показниками збільшувалася у СВК ім. Щорса до 32,0 % ($p < 0,05$) та СТОВ “Гребінківське” – до 23,6 ($p < 0,001$). Однак найбільше у корів з ураженими кінцівками зросли сумнівний прогноз за 7–8 показниками та

несприятливий прогноз. Зокрема, в АТЗТ “Агро-Союз” по 33,3 % ($p < 0,01$; $p < 0,001$) становив кожний із них, у СВК ім. Щорса – 28,9 та 26,3 ($p < 0,001$), у СТОВ “Гребінківське” – 30,0 та 24,7 % ($p < 0,001$) відповідно.

Таким чином, наявність ортопедичної патології у корів під час стимуляції та синхронізації стадії збудження статевого циклу призводить до зниження ефективності гормональної корекції функції яєчників і матки та порушень морфофункціонального стану їх статевих органів перед осіменінням. При цьому вірогідно знижується ймовірність сумнівного прогнозу за 1–2 показниками у 3,1–6,4 рази, а за 3–4 показниками – в 1,2–3,6, але одночасно збільшується частота випадків сумнівного прогнозу за 5–6 показниками – у 6–30 та за 7–8 показниками – у 8,5–33 рази. Відсутність домінуючих фолікулів у яєчниках корів зустрічається частіше у 8,5–33,3 рази. Тобто, зниження ефективності гормональної стимуляції та синхронізації стадії збудження у корів з ураженими кінцівками пов'язане, насамперед, з гальмуванням гіпоталамо-гіпофізарної ланки нейроендокринної системи, що блокує можливість регулювання екзогенними гормонами фолікулогенезу і овуляції в яєчниках та розвиток відповідних естрогенних змін в інших статевих органах і організму самки в цілому.

Результатом неповноцінного морфофункціонального стану статевих органів у корів з хворобами кінцівок під час індукованої стадії збудження статевого циклу стало зниження їх заплідненості (рис. 4.4).

Як видно із даних рис. 4.4, заплідненість синхронізованих корів у контрольних групах була майже однаковою. В АТЗТ “Агро-Союз” із 36 корів стали тільними 18, у СВК ім. Щорса із 81 – 42, у СТОВ “Гребінківське” із 103–55 корів, тобто заплідненість складала 50,0, 51,8 та 53,4 % відповідно.

Поряд з цим, у всіх господарствах спостерігалось вірогідне зниження ($p < 0,001$) ефективності стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу в корів за гнійно-некротичних процесів у дистальній ділянці кінцівок.

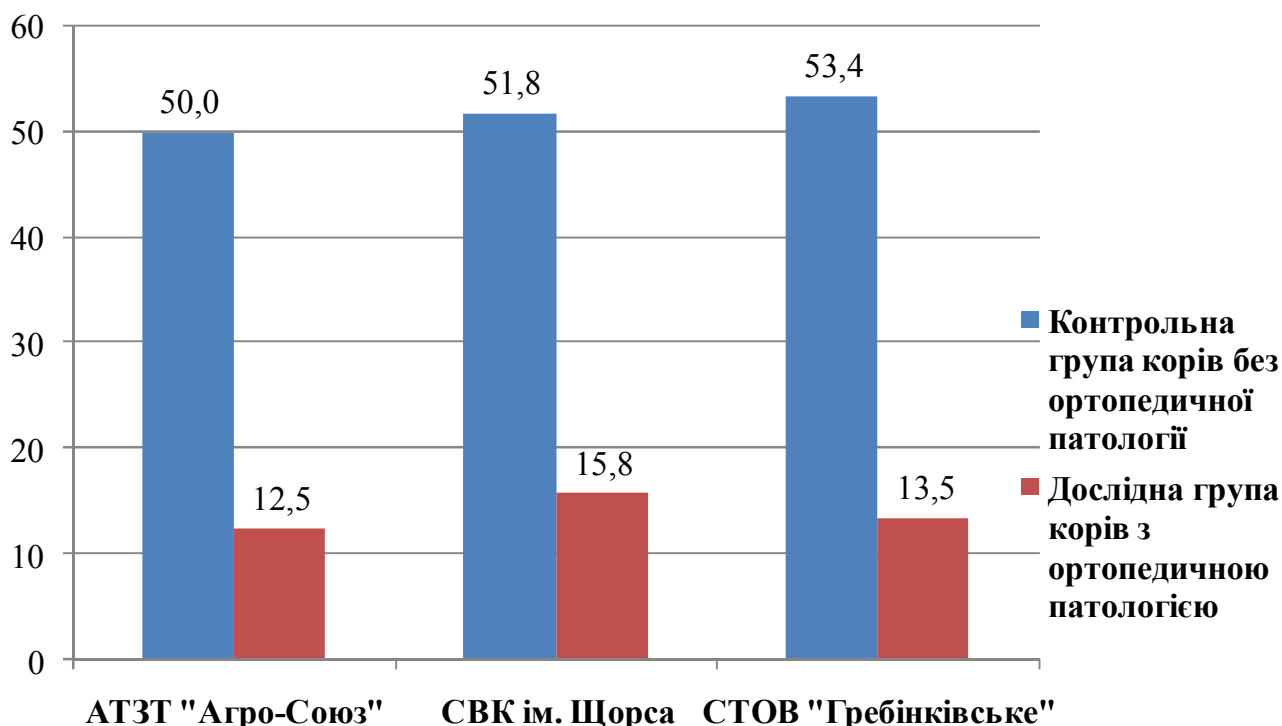


Рис. 4.4. Заплідненість корів після стимуляції та синхронізації стадії збудження статевого циклу, %

В АТЗТ “Агро-Союз” вагітними стали 3 із 24 корів, що склало 12,5 %. У СВК ім. Щорса у 12 тварин із 76 діагностували вагітність, тобто заплідненість становила 15,8 %, а в СТОВ “Гребінківське” – у 12 із 89 корів, що зумовило заплідненість на рівні 13,5 %.

Таким чином, ортопедична патологія у корів, яким проводять гормональну стимуляцію і синхронізацію стадії збудження, призводить до зниження її ефективності у 3,3–4,0 рази до рівня 12,5–15,8 %.

Отже, за результатами власних досліджень, наведених у матеріалах розділу 4, стає очевидним, що виникнення гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців у корів мало негативний вплив на відтворну функцію на всіх етапах репродуктивного циклу. Вперше проведено комплекс досліджень порушень відтворної функції на різних етапах репродуктивного циклу у корів за виникнення уражень кінцівок та встановлено взаємозв'язки асоційованого прояву акушерської, гінекологічної і ортопедичної патології.

Виникнення в корів ортопедичної патології на 3–5-му міс. вагітності призводило до достовірного збільшення ймовірності абортів до 14,2 %, порушення підготовки до родів – у 2,5 разів, первинної слабкості перейм і потуг – 3,4, затримання посліду й субінволюції – 2,9 та метриту – у 4,3 разів. У 33,3 % цих корів після родів проявлялися нові гнійно-некротичні вогнища в ділянці пальців.

У корів, у яких ураження кінцівок проявлялися на 6–8-му міс. вагітності, спостерігали збільшення випадків набряку вагітних у 4,3 разів, неповноцінної підготовки до родів – у 2,5, патологічних родів – у 2,5, зокрема, затримання посліду – у 2,6 та метриту – у 3,5 разів. Також у цих корів майже вдвічі збільшувалася ймовірність народження телят-гіпотрофіків, яка досягала 66,7 %. Після родів у 13,3 % корів виникали рецидиви ортопедичної патології, а в 40 – нові її випадки.

Прояв гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців у корів на останньому місяці тільності призводив до вірогідного підвищення частоти розвитку набряку вагітних у 6,4 разів, їх залежування перед родами – в 11, відсутності передвісників родів – у 7, неповного розкриття шийки матки під час пологів – у 8,3, затримання посліду – у 3,4, субінволюції – у 4,4, а метриту – у 7,8 разів. Ризик народження у них телят-гіпотрофіків збільшувався в 1,5 разів і складав 52,6 %. До того ж, у 57,8 % корів гнійно-некротичні процеси продовжувалися і в післяродовому періоді та набували ретенційного характеру.

Водночас встановлено зв'язок між виникненням акушерської та ортопедичної патології у післяродовому періоді. Так, субінволюція виникає у 55–84, а метрит – у 56–89 % ортопедично хворих корів. При цьому, за продуктивності 5150–6900 кг ймовірність розвитку метриту в корів з субінволюцією збільшується в 1,4–1,8 разів порівняно з тваринами без уражень кінцівок. Наявність гнійно-некротичних процесів у дистальній ділянці кінцівок зумовлює збільшення в корів у 1,7 разів частоти гнійної форми запалення матки, зниження ефективності лікування, що проявляється у значному подовженні

терміну відновлення статевої циклічності та зниженні заплідненості після першого осіменіння.

В ортопедично хворих корів вірогідно зростає ризик розвитку морфологічних патологій в яєчниках і матці, зокрема хронічного метриту, гіпотрофії, атрофії, склерозу яєчників та лютеальної кісти.

Наявність гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів слід розглядати як протипоказання для проведення гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу в неплідних корів, оскільки застосування екзогенних гормонів мало низьку ефективність корекції внутрішньояєчникових процесів, що відображалось в неповноцінному перебігу тічки і загального збудження та ановуляції і призводило до зниження заплідненості до рівня 12,5–15,8 %.

Матеріали розділу 4 опубліковані у статтях [428–436].

РОЗДІЛ 5

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ ВІДТВОРНОЇ ФУНКЦІЇ У КОРІВ ЗА РОЗВИТКУ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ КІНЦІВОК

5.1. Ендокринні порушення за ортопедичної, акушерської та гінекологічної патології

Репродуктивна функція регулюється складною багаторівневою гіпоталамо-гіпофізарно-яєчником-матковою системою з прямими позитивними і негативними зворотними зв'язками. Ця система має як рецепторний, так і опосередкований взаємозв'язок з іншими нейроендокринними вертикалями та функціональними системами. У свою чергу, гормональні статеві порушення можуть моделювати дизадаптивні зміни в інших нейроендокринних регулятивних системах та індукувати патогенетичні механізми різноманітних хвороб.

У зв'язку з цим наступним етапом роботи було встановлення динаміки гормонального статусу у корів за гнійно-некротичних уражень кінцівок та ймовірності їх впливу на розвиток акушерських і гінекологічних хвороб. При цьому визначали повноцінність стероїдогенезу за рівнем у крові прогестерону, тестостерону, естрадіолу та їх співвідношення в різні періоди репродуктивного циклу. Зважаючи на те, що статеві гормони функціонально пов'язані з іншими ендокринними системами, зокрема з кортикостероїдною та тиреоїдною, був проведений аналіз вмісту в сироватці крові кортизолу, тиреотропного гормону, трийодтироніну і тироксину на різних етапах репродуктивного циклу та за асоціації акушерських і гінекологічних хвороб з ортопедичною патологією у високопродуктивних корів української чорно-рябої молочної та голштинської порід віком 3–7 років.

5.1.1. Динаміка статевих стероїдних гормонів у крові корів за гнійно-некротичних уражень кінцівок протягом репродуктивного циклу. Динаміку гормонів вивчали у корів протягом вагітності (3, 5, 7 і 9-й міс.), післяродового періоду (5–10, 15–20-а доба) та на 60–65-ту добу після родів. До складу контрольної групи включали тварин зі здоровими кінцівками, а дослідної – з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок.

Вміст прогестерону в крові корів подано на рис. 5.1. Встановили, що концентрація прогестерону в сироватці крові корів контрольної групи мала вірогідні коливання, синхронні змінам репродуктивного статусу. Зокрема, на п'ятому місяці вагітності вона зменшилася на 8,4 % (з $3,25 \pm 0,09$ до $2,99 \pm 0,11$ нг/мл), а на сьомому – збільшилася до $3,41 \pm 0,11$ нг/мл, тобто на 12,4 % ($p < 0,01$). Протягом останнього місяця вагітності і до 5–10-ї доби після родів відмічали період різкого зниження рівня вмісту прогестерону: в 1,5 раза перед родами та у 9,2 раза – після них ($p < 0,001$; $p < 0,01$ відповідно). Таким чином, на другий тиждень пуерперію він досягав мінімального значення – $0,26 \pm 0,05$ нг/мл та, з незначним коливанням, зберігався на цьому рівні до 15–20-ї доби. Значне зростання концентрації прогестерону до $1,69 \pm 0,93$ нг/мл спостерігали лише на 60–65-ту добу після родів.

Водночас за гнійно-некротичних уражень кінцівок (дослідна група) динаміка вмісту в крові прогестерону мала істотні відмінності порівняно зі здоровими тваринами. Насамперед, відмічали вірогідно нижчі його показники протягом вагітності: на третьому місяці – на 16,6 %, п'ятому – на 32,8, сьомому – на 26,4 % ($p < 0,001$). Окрім того, перед родами та у перші 5–10 діб після родів, різкого падіння рівня гормону не відбувалося. За цей період він знизився з $2,41 \pm 0,05$ до $1,97 \pm 0,30$ нг/мл, тобто лише в 1,2 раза. До 20-ї доби післяродового періоду спостерігали подальше незначне його зниження до $1,54 \pm 0,28$ нг/мл, а через 60–65 діб, на відміну від контрольних корів, він досягнув свого мінімального показника – $1,44 \pm 0,63$ нг/мл.

Отже, в ортопедично хворих корів рівень прогестерону за вагітності виявився значно нижчим, а після родів, навпаки, вищим – у 7,6 і 5,7 раза.

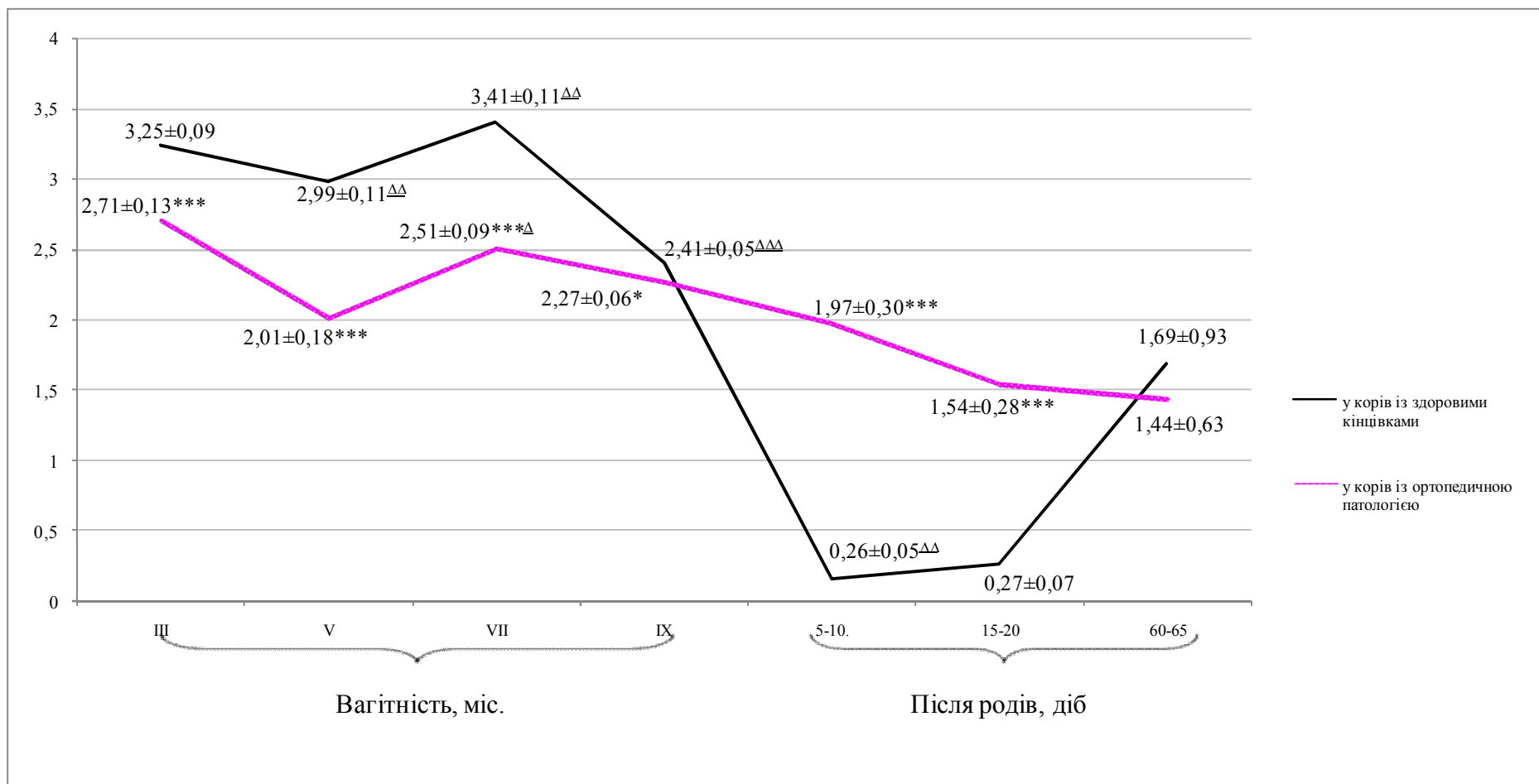


Рис. 5.1. Динаміка вмісту прогестерону (нг/мл) у крові корів, залежно від ортопедичної патології

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з показниками тварин контрольної групи.

2. ^Δ – $p < 0,05$; ^{ΔΔ} – $p < 0,01$; ^{ΔΔΔ} – $p < 0,001$ порівняно з попередніми показниками в межах групи.

Концентрація в крові корів тестостерону відображена на рис. 5.2. У корів зі здоровими кінцівками з 3-го по 7-й міс. вагітності вона збільшувалася з $0,138 \pm 0,006$ до $0,219 \pm 0,016$ нг/мл, тобто в 1,6 раза ($p < 0,001$). Перед родами відбувалося незначне зниження рівня гормону до $0,194 \pm 0,005$ нг/мл, а після них він досягав мінімального значення – $0,106 \pm 0,017$ нг/мл, що на 45 % ($p < 0,01$) нижче від попереднього показника. У подальшому вміст у крові тестостерону динамічно збільшувався до $0,132 \pm 0,021$ нг/мл ($p < 0,01$) на 20-ту та до $0,154 \pm 0,069$ – на 60–65-ту добу після родів.

Натомість, у корів з ортопедичною патологією концентрація тестостерону на третьому місяці вагітності була дещо меншою – $0,123 \pm 0,061$ нг/мл ($p > 0,05$), але вже на п'ятому різко зросла в 1,7 раза і стала достовірно ($p < 0,01$) більшою на 16,2 %, ніж у корів контрольної групи. На цьому рівні вона утримувалася до сьомого місяця вагітності, а перед родами різко зменшилася на 19,7 % ($p < 0,05$) – до $0,163 \pm 0,013$ нг/мл. Після родів вміст продовжував зменшуватися у 6,3 раза на 5–10-ту добу та в 1,5 – на 15–20-ту, досягнувши мінімального значення – $0,017 \pm 0,002$ нг/мл. На 60–65-ту добу його рівень почав зростати до $0,057 \pm 0,024$ нг/мл, але виявився меншим у 2,7 раза ($p < 0,001$), ніж у контрольних тварин.

Отже, динаміка змін концентрації тестостерону в корів з хворими кінцівками була подібною з показниками тварин контрольної групи, але вони виявилися вірогідно меншими в 1,2 раза ($p < 0,05$) перед родами та в 4,1 і 7,8 раза ($p < 0,001$) в пуерпальний період порівняно зі здоровими.

Як виявилось (рис. 5.3), вміст естрадіолу в крові у корів контрольної групи мав чітко виражені обернено-пропорційні зміни до динаміки прогестерону. Так, на третьому місяці вагітності він становив $52,4 \pm 1,6$ пг/мл, а до п'ятого зменшився на 24,3 % ($p < 0,001$) – до $39,7 \pm 2,1$ пг/мл. Перед родами, на тлі різкого падіння рівня прогестерону (див. рис. 5.1), рівень естрадіолу, навпаки, підвищувався майже вдвічі і досягав свого максимального значення – $82,6 \pm 1,2$ ($p < 0,001$) пг/мл.

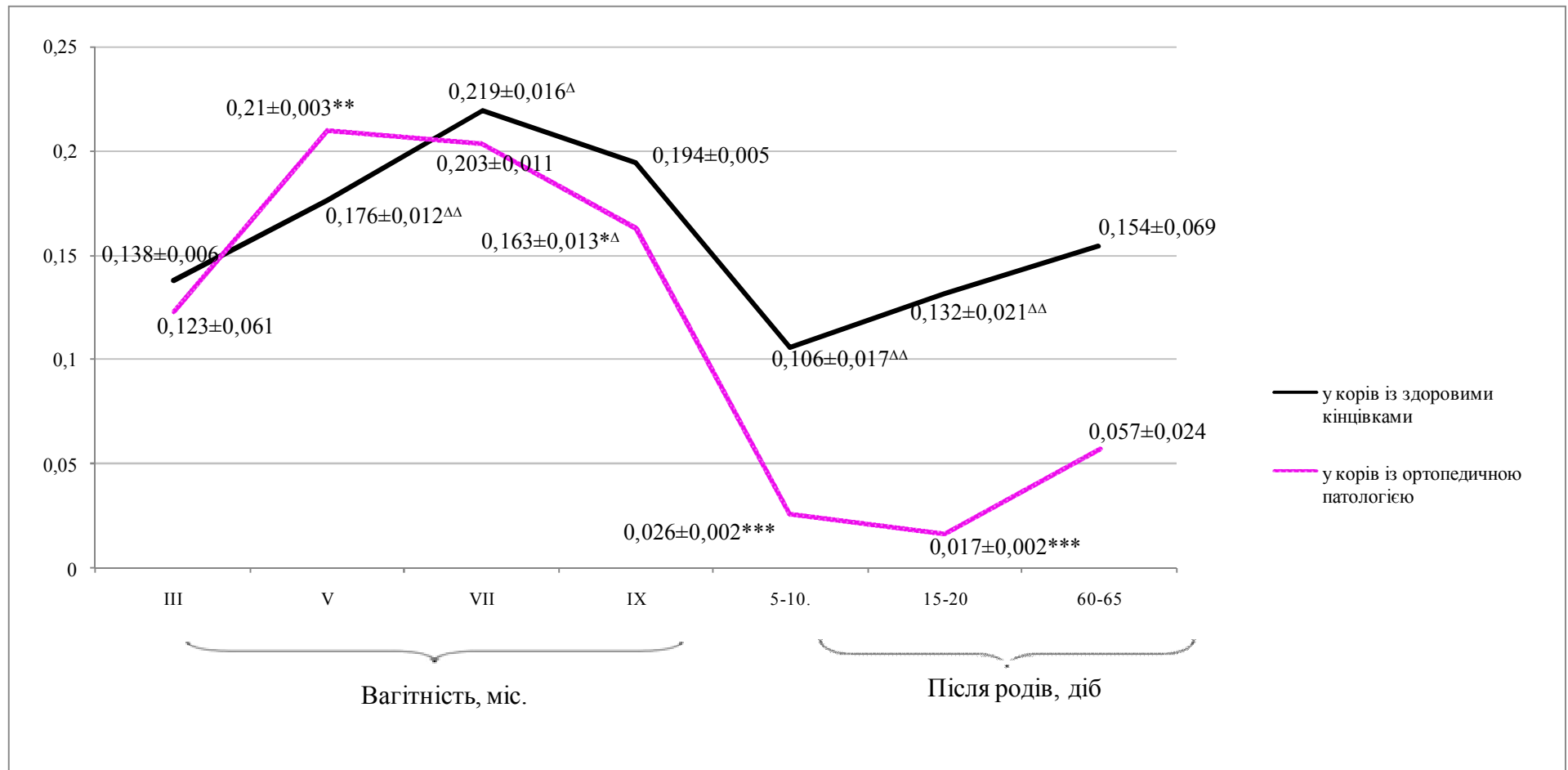


Рис. 5.2. Динаміка концентрації тестостерону (нг/мл) у крові корів, залежно від ортопедичної патології

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з показниками тварин контрольної групи.
2. ^Δ – $p < 0,05$; ^{ΔΔ} – $p < 0,01$; ^{ΔΔΔ} – $p < 0,001$ порівняно з попередніми показниками в межах групи.

Проте після родів його концентрації зменшилася у 4,2 раза до мінімального показника – $19,7 \pm 1,8$ пг/мл на 5–10-й день. У подальшому, на 15–20 та 60–65-ту добу, вміст естрадіолу зберігався на цьому ж рівні.

За гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів динаміка концентрації естрадіолу була подібною. Так, з третього по п'ятий місяці вагітності відбувалося її зменшення на 23,2 % ($p < 0,001$), а далі – підвищення на дев'ятому місяці в 1,4 раза ($p < 0,001$) та знову зменшення в 7,9 раза ($p < 0,001$) після родів. Відмінністю в динаміці вмісту естрадіолу в крові ортопедично хворих корів була його вірогідно ($p < 0,001$) нижча концентрація протягом усього періоду досліджень. На третьому місяці вагітності різниця між групами становила 24,2 % ($39,7 \pm 3,7$ пг/мл), на п'ятому – 23,2 (30,5 \pm 1,6 пг/мл), сьомому – 59,1 (33,8 \pm 1,2 пг/мл), а на дев'ятому – 40,1 % (48,8 \pm 2,9 пг/мл). Після родів різниця між показниками концентрації естрадіолу в дослідній та контрольній групах стала ще більшою: на 5–10-ту добу на 68,5 % (6,2 \pm 0,7 пг/мл), 15–20-ту – на 62,4 (7,6 \pm 0,9 пг/мл), а на 60–65-ту добу – на 48,2 % (11,6 \pm 4,6 пг/мл).

Отже, у корів за розвитку гнійно-некротичних процесів у дистальній ділянці кінцівок стероїдогенез зазнавав найбільшого пригнічення на рівні синтезу естрадіолу, показники якого протягом репродуктивного циклу були вірогідно меншими порівняно із показниками у здорових тварин.

Для характеристики динаміки трансформації гормонів у ланцюгу стероїдогенезу “прогестерон \rightarrow тестостерон \rightarrow естрадіол” (П \rightarrow Т \rightarrow Е) визначили їх співвідношення в контрольних і дослідних корів (табл. 5.1).

Проведений аналіз одержаних результатів надав можливість деталізувати порушення продукції статевих стероїдів у корів з ураженими кінцівками. На 5–7-му місяцях вагітності у здорових тварин відмічали значне зниження трансформації П \rightarrow Т \rightarrow Е, що підтверджувало зменшення П:Е у 2,8 раза.

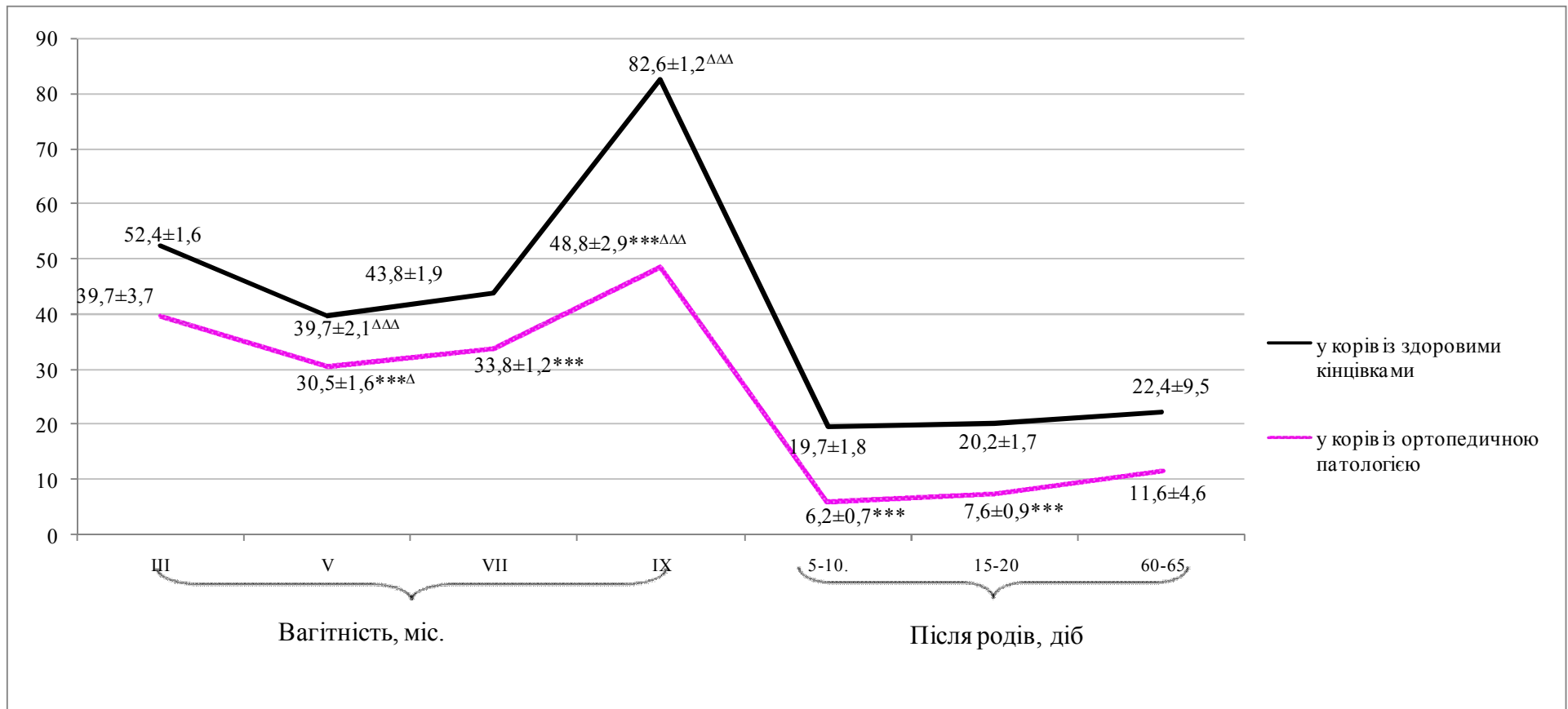


Рис. 5.3. Динаміка концентрації естрадіолу (пг/мл) у крові корів, залежно від ортопедичної патології

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з показниками тварин контрольної групи.
 2. Δ – $p < 0,05$; ΔΔ – $p < 0,01$; ΔΔΔ – $p < 0,001$ порівняно з попередніми показниками в межах групи.

Таблиця 5.1

**Співвідношення показників концентрації статевих стероїдів у крові корів
у різні періоди репродуктивного циклу та за ортопедичної патології**

Співвідношення	Репродуктивний період						
	вагітність, міс.				після родів, діб		
	III	V	VII	IX	5–10	15–20	60–65
П:Т	<u>23,5</u>	<u>16,9</u>	<u>15,5</u>	<u>11,7</u>	<u>2,5</u>	<u>2,0</u>	<u>10,9</u>
	22,0	9,8	12,4	14,8	75,7	90,6	25,3
Т:Е	<u>2,6</u>	<u>4,4</u>	<u>5,0</u>	<u>2,3</u>	<u>13,2</u>	<u>6,6</u>	<u>7,0</u>
	3,1	6,9	6	3,3	4,19	2,2	5,2
П:Е	<u>62,0</u>	<u>75,3</u>	<u>77,8</u>	<u>27,5</u>	<u>5,4</u>	<u>13,3</u>	<u>76,8</u>
	68,3	65,9	74,3	49,3	317,7	202,6	124,1

Примітка. Чисельник – показник у корів контрольної групи, знаменник – дослідної.

За рахунок цього рівень прогестерону постійно підвищувався на тлі зменшення концентрації тестостерону та естрадіолу. В ортопедично хворих корів, у яких було встановлено зниження загального рівня синтезу стероїдів, співвідношення між гормонами у цей період були майже подібними, окрім підвищеного в 1,7 і 1,3 раза рівня П→Т на тлі гальмування Т→Е (в 1,6 та 1,2 раза). Це власне й зумовило зниження рівня прогестерону в дослідних корів протягом вагітності.

Перед родами у здорових корів спостерігали значне зростання концентрації естрадіолу за рахунок інтенсивного стероїдогенезу. При цьому П→Е збільшилося в 2,8 раза, що призвело до зниження рівня як прогестерону, так і тестостерону. Такий ендокринний статус забезпечує повноцінну підготовку вагітної самки до родів, зокрема зняття “прогестеронового блоку” з міометрію та відновлення його рецепторної чутливості до окситоцину, відкриття шийки матки, стимулювання виділення релаксину та простагландинів F_{2α}. За гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців виявлені характерні

зміни співвідношення гормонів у цей період. Насамперед, відмічали різке гальмування стероїдогенезу на усіх ланках: $P \rightarrow T$ знижувалося в 1,3, $T \rightarrow E$ – в 1,4, а $P \rightarrow E$ – в 1,8 раза. Ці зміни призвели до естрогенової недостатності на тлі збереження високого рівня прогестерону, що напередодні родів стало пусковим механізмом розвитку акушерської патології.

Піляродовий період у корів з ортопедичною патологією характеризувався ще більш істотним (у 30 та 45 разів) зниженням трансформації $P \rightarrow T$. Водночас рівень $T \rightarrow E$ був інтенсивнішим у 7 та 3 рази, що можливо слід інтерпретувати як компенсаторний елемент, але $P \rightarrow E$ співвідношення свідчить про загальне гальмування стероїдогенезу в 58 і 15 разів.

Отже, результати власних досліджень дозволяють стверджувати, що розвиток ортопедичної патології у корів супроводжується пригніченням стероїдогенезу на різних його ланках, що зумовлює зміни кількісних показників та співвідношення статевих гормонів.

5.1.2. Глюкокортикоїдна активність надниркових залоз у корів протягом вагітності, після родів та за метриту, ортопедичної і гінекологічної патології. Основною функцією глюкокортикоїдів є забезпечення адаптації організму та стабілізації його гомеостазу в умовах дії стрес-факторів, а тому кортизол прямо або опосередковано регулює майже всі фізіологічні процеси. Проте у разі надмірної секреції кортизолу або розвитку хронічного стресу, його дія набуває патологічного характеру, у зв'язку з чим він бере участь у патогенетичних ланках багатьох хвороб. Роль кортизолу в розвитку множинної або асоційованої патології та порушень репродуктивних процесів у корів маловідомі, тому одним із завдань роботи було визначити динаміку кортизолу в крові корів протягом вагітності, після родів та за акушерської, гінекологічної й ортопедичної патології. Для цього відбір крові у корів проводили на 35-ту добу вагітності і щомісячно, починаючи з третього місяця, на 3–5-ту добу після родів та за гострого післяродового метриту. Контрольні групи були сформовані з ортопедично здорових корів, а дослідні – з

тварин, у яких на час дослідження виникали гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців. Окремою групою досліджували неплідних корів зі здоровими кінцівками та з наступними діагнозами: гіпофункція яєчників, персистенція жовтого тіла, лютеїнова кіста, оофорит та корів без гінекологічної патології.

Отримані результати досліджень (табл. 5.2) дозволили встановити, що динаміка рівня кортизолу в крові ортопедично здорових корів протягом вагітності та після родів зазнавала вірогідних змін.

Так, на другому і третьому місяцях вагітності вміст кортизолу коливався в межах $1,41 \pm 0,45$ – $1,22 \pm 0,25$ мкг/дл, однак на четвертому він збільшився вдвічі ($p < 0,05$), а на п'ятому – досягнув максимального значення – $3,02 \pm 0,44$ мкг/дл. Така активність кортикостероїдогенезу, ймовірно, пов'язана з початком інтенсивної гормоносинтезувальної функції плаценти і морфофункціонального становлення фетоплацентарного комплексу, які проходять у цей період вагітності, змінюючи ендокринні механізми регуляції та формуюючи гравідарний гомеостаз. Шостий місяць вагітності характеризувався різким зниженням концентрації кортизолу до $1,62 \pm 0,17$ мкг/дл, що на 46,4 % менше ($p < 0,01$) від попереднього показника, а в наступні два місяці – спостерігали його незначне збільшення до рівня $2,30 \pm 0,43$ та $2,02 \pm 0,30$ мкг/дл. Процеси підготовки до родів у корів перебігали на тлі вже зниженого в 1,7 раза ($p > 0,05$) рівня кортизолу. Проте протягом перших 3–5 діб пуерперального періоду відбувалося незначне підвищення кортизолу з $1,25 \pm 0,34$ до $1,63 \pm 0,45$ мкг/дл.

Таким чином, динаміка рівня кортизолу у корів зі здоровими кінцівками характеризувалася почерговими періодами підвищення та зниження гормону. Значне підвищення його рівня відбувалося у четвертому–п'ятому місяцях вагітності та незначне – у післяродовий період. Натомість, зниження концентрації кортизолу було встановлено на шостому місяці та перед родами.

Таблиця 5.2

**Зміни в динаміці рівня кортизолу у крові корів протягом вагітності,
після родів, метриту та за ортопедичної патології**

Період репродуктивного циклу	Вміст кортизолу, мкг /дл	
	контрольна група (ортопедично здорові корови), <u>M±m</u> n	дослідна група (корови з ураженими кінцівками), <u>M±m</u> n
Вагітність: 35 діб	<u>1,41±0,45</u> 16	<u>2,63±0,31[°]</u> 11
3 міс.	<u>1,22±0,25</u> 15	<u>2,71±0,52[°]</u> 10
4 міс.	<u>2,62±0,64*</u> 13	<u>3,99±0,46</u> 12
5 міс.	<u>3,02±0,44</u> 19	<u>3,79±0,93</u> 10
6 міс.	<u>1,62±0,17**</u> 21	<u>3,76±0,42^{°°°}</u> 11
7 міс.	<u>2,30±0,43</u> 19	<u>3,84±0,36^{°°}</u> 12
8 міс.	<u>2,02±0,30</u> 21	<u>3,46±0,50[°]</u> 9
9 міс.	<u>1,25±0,34</u> 18	<u>3,87±0,26^{°°°}</u> 9
Після родів: 3–5 діб	<u>1,63±0,47</u> 23	<u>3,72±0,41^{°°}</u> 10
За гострого метриту	<u>3,91±0,45***</u> 29	<u>4,12±1,08</u> 16

Примітки: 1. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно із попередніми показниками в межах групи.

2. ° – p<0,05; °° – p<0,01; °°° – p<0,001 між показниками у здорових та хворих тварин.

Розвиток гострого післяродового метриту зумовлював підвищення концентрації кортизолу в 2,3 рази (3,91 проти 1,63 мкг/дл, $p < 0,001$), що свідчить про активізацію кортикостероїдної системи у процесах інфекційного запалення, що узгоджуються з літературними даними [241].

У динаміці рівня кортизолу в корів із гнійно-некротичними процесами спостерігали докорінні зміни (див. табл. 5.2). Насамперед, в усіх хворих корів, незалежно від їх репродуктивного статусу, концентрація гормону була більшою на 20,4–67,7 % порівняно з контрольними тваринами. Крім того, різниця між його показниками в різні місяці вагітності була незначною, що нівелювало їх у межах $2,63 \pm 0,31$ – $3,99 \pm 0,46$ мкг/дл. Мінімальне збільшення кортизолу за розвитку ортопедичної патології спостерігали у вагітних корів на четвертому, п'ятому і восьмому місяцях, а максимальна різниця була зареєстрована на третьому, шостому місяцях та перед родами. У разі асоційованого розвитку у корів після родів гнійно-некротичних уражень кінцівок та запалення матки рівень кортизолу вірогідного збільшувався у 2,5 рази, порівняно з клінічно здоровими тваринами, та досягав $4,12 \pm 1,08$ мкг/дл. Водночас у співвідношенні з концентрацією гормону в корів із післяродовим метритом, але здоровими кінцівками значної різниці не виявлено.

Суттєвою виявилися різниця між рівнями кортизолу і в корів з різними гінекологічними патологіями (рис. 5.4).

Так, у неплодних корів без гінекологічної патології його рівень становив $0,72 \pm 0,31$ мкг/дл, а за персистентного жовтого тіла – $5,20 \pm 0,10$ мкг/дл, що в 7,2 рази ($p < 0,001$) більше. Подібну кортикостероїдну активність спостерігали і в корів з оофоритом, у яких концентрація кортизолу підвищувалася вшестеро ($p < 0,01$) – до $4,36 \pm 0,27$ мкг/дл. За іншої патології, зокрема за гіпофункції, гіпотрофії яєчників та лютеїнових кіст, вірогідної різниці не встановлено, оскільки вміст кортизолу знаходився в межах $0,48 \pm 0,06$ – $1,74 \pm 0,45$ мкг/дл.

Зрозуміло, що механізми розвитку запалення яєчників, як і за метриту, інтенсивно залучають у патогенетичний ланцюг глюкокортикостероїди. Але

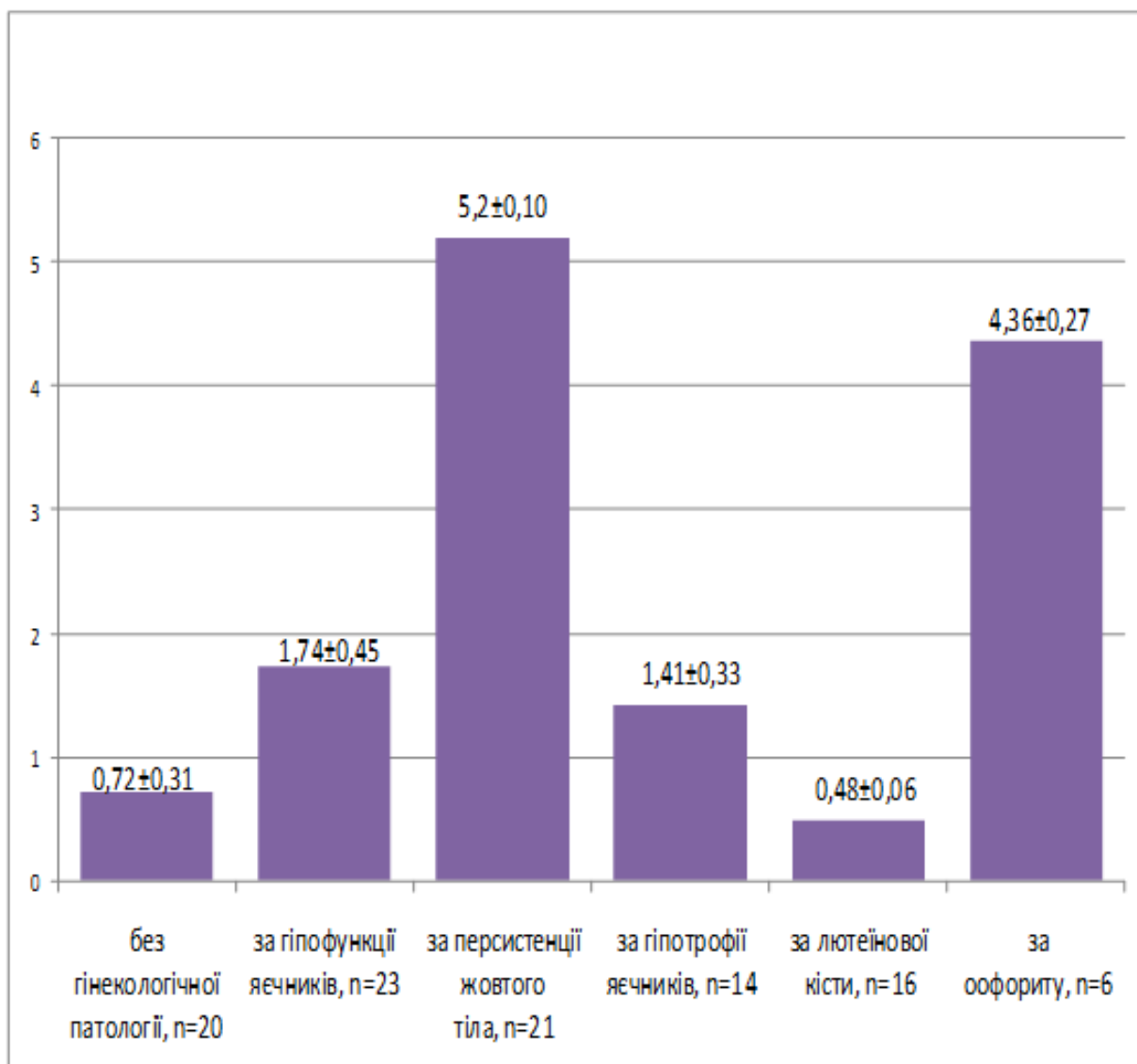


Рис. 5.4. Вміст кортизолу у крові корів за гінекологічної патології, мкг/дл

Примітка. *** – $p < 0,001$ порівняно з показниками у корів без гінекологічної патології.

чітких пояснень щодо збільшення кортизолу в крові корів із порушеним лютеолізисом немає, адже зазначена патологія не зумовлюється морфологічними змінами і є лише оваріальною дисфункцією. Можливо, причина його підвищеної кількості пов'язана із блокуванням синтезу статевих стероїдів та збільшенням концентрації прогестерону, що, у свою чергу, стимулює кортикостероїдогенез. Проте це питання потребує подальшого більш детального вивчення.

5.1.3. Стан гіпофізарно-тиреоїдної активності у високопродуктивних корів за різного фізіологічного статусу та акушерської й ортопедичної патології. Між яєчниками і щитоподібною залозою також існує тісний функціональний взаємозв'язок. Тиреоїдний гомеостаз визначає численні метаболічні й клітинні процеси, а тому за вмістом ТТГ, T_3 і T_4 та їх співвідношенням можна оцінювати не лише функціональну активність щитоподібної залози і гіпоталамо-гіпофізарної системи, а й реакцію організму самки до змін репродуктивного статусу. З огляду на це, визначали динаміку вмісту тиреоїдних гормонів і тиреотропіну в крові високопродуктивних корів протягом вагітності й післяродового періоду для встановлення характеру дисфункції ЩЗ за ортопедичних і акушерських хвороб.

При цьому, спочатку досліджували динаміку гормонів у 27 корів протягом вагітності (3, 5, 7 і 9-й міс.), післяродового періоду (5–10, 15–20, 25–30-а доба) та на 60–65-ту добу після родів. Отримані показники були контрольними для корів з акушерською і гінекологічною патологією, зокрема, із затриманням посліду, субінволюцією матки, гострим післяродовим метритом, гіпофункцією, гіпотрофією яєчників та атонією матки.

В окрему групу були об'єднані корови, які мали гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців. Їх ендокринні показники порівнювали з даними ортопедично здорових корів. Також враховували результати досліджень у тварин, які мали асоційований прояв ортопедичної, акушерської і гінекологічної патології. Контролем для них слугували показники крові корів із відповідними порушеннями відтворної функції, але здоровими кінцівками. Результати ендокринних досліджень наведені у табл. 5.3, 5.4.

Як видно з даних табл. 5.3, протягом фізіологічної вагітності спостерігали вірогідне ($p < 0,001$) збільшення рівня ТТГ. У першій її половині відмічали лише тенденцію до збільшення вмісту гормону – з $0,15 \pm 0,06$ до $0,23 \pm 0,07$ мкМО/мл, тоді як у другій він підвищувався у 2,7 раза на сьомому місяці ($0,62 \pm 0,13$ мкМО/мл, $p < 0,001$) та ще в 2,4 – у дев'ятому ($1,51 \pm 0,15$ мкМО/мл, $p < 0,001$). Одночасно спостерігали й підвищення концентрації T_3 . З третього місяця до

кінця вагітності його концентрація збільшилася від $5,47 \pm 0,63$ до $8,10 \pm 0,88$ пг/мл, тобто на 48 % ($p < 0,001$). Слід зазначити, що інтенсивне збільшення рівня гормону відбувалося в останні три місяці вагітності, тобто синхронно зі змінами концентрації ТТГ.

Щодо тироксину, то подібної динаміки не виявлено. На третьому та сьомому місяцях вагітності його показники були однаковими – $2,41 \pm 0,59$ нг/дкл, а на дев'ятому – вони знизилися вдвічі до $1,16 \pm 0,33$ нг/дкл ($p < 0,001$) відповідно. Ймовірно, це могло бути спричинено активацією дейодування тироксину з наступною трансформацією у трийодтиронін, як більш активну форму тиреоїдних гормонів.

Таким чином, протягом вагітності спостерігали наростаючу гіпофізарну стимуляцію щитоподібної залози, поступове збільшення рівня трийодтироніну в 1,5 раза та зниження концентрації тироксину вдвічі. Таку динаміку можна пояснити відповідною активацією функції ЩЗ для забезпечення підвищеного рівня споживання, білкового синтезу і обмінних процесів, синхронних до розвитку та потреб плода.

На початку післяродового періоду спостерігали різке зниження вмісту у крові ТТГ до $0,25 \pm 0,06$ мкМО/мл ($p < 0,001$). На такому рівні гормон утримувався майже до кінця пуерперію і лише з 25–30-ї доби почав збільшуватися ($0,42 \pm 0,11$ мкМО/мл, $p < 0,05$). На 60–65-ту добу він вірогідно зріс до $0,68 \pm 0,05$ мкМО/мл, $p < 0,05$). У свою чергу, концентрація T_3 після родів також зменшилася в 1,8 раза і складала $4,48 \pm 0,78$ пг/мл, ($p < 0,001$), але на 60–65-ту добу її показник досягнув $6,76 \pm 0,13$ пг/мл, що на 27 % більше ($p < 0,01$) за попередній. Вміст у крові T_4 в зазначений період залишався майже незмінним і коливався в межах $1,46 \pm 0,27$ – $1,79 \pm 0,40$ нг/дкл.

Встановлений гормональний профіль вказував на певну гіпофізарну супресію тиреоїдної системи, що, можливо, функціонально пов'язано з фізіологічним зниженням синтезу фолікулостимулювального і лютеїнізуючого

Таблиця 5.3

Вміст тиреотропіну, трийодтироніну і тироксину в крові корів протягом вагітності, післяродового періоду та за акушерської і гінекологічної

Репродуктивний статус корів	патології, $\frac{M \pm m}{n}$		
	Тиреотропін, мкМО/мл	Трийодтиронін, пг/мл	Тироксин, нг/дкл
Вагітність, міс.:			
III	$\frac{0,15 \pm 0,06}{27}$	$\frac{5,47 \pm 0,63}{27}$	$\frac{2,41 \pm 0,12}{27}$
V	$\frac{0,23 \pm 0,07}{27}$	$\frac{4,67 \pm 0,39}{27}$	$\frac{1,68 \pm 0,19^{**}}{27}$
VII	$\frac{0,62 \pm 0,13^{***}}{27}$	$\frac{6,52 \pm 0,97^{***}}{27}$	$\frac{2,41 \pm 0,59^{***}}{27}$
IX	$\frac{1,51 \pm 0,15^{***}}{27}$	$\frac{8,10 \pm 0,88^{***}}{27}$	$\frac{1,16 \pm 0,33^{***}}{27}$
Після родів, діб:			
5–10	$\frac{0,25 \pm 0,06^{***}}{27}$	$\frac{4,48 \pm 0,78^{***}}{27}$	$\frac{1,46 \pm 0,27}{27}$
15–20	$\frac{0,28 \pm 0,04}{27}$	$\frac{4,21 \pm 0,81}{27}$	$\frac{1,28 \pm 0,04}{27}$
25–30	$\frac{0,42 \pm 0,11^*}{27}$	$\frac{5,32 \pm 0,79^{**}}{27}$	$\frac{1,34 \pm 0,16}{27}$
60–65	$\frac{0,68 \pm 0,05^*}{27}$	$\frac{6,76 \pm 0,13^{**}}{27}$	$\frac{1,79 \pm 0,40}{27}$
З акушерською патологією:			
затримка посліду	$\frac{0,75 \pm 0,22}{13}$	$\frac{3,45 \pm 0,56^{\circ}}{13}$	$\frac{1,64 \pm 0,32}{13}$
субінволюція	$\frac{0,44 \pm 0,16}{20}$	$\frac{3,04 \pm 1,04}{20}$	$\frac{1,39 \pm 0,41}{20}$
гострий метрит	$\frac{0,51 \pm 0,09^{\circ\circ}}{29}$	$\frac{3,22 \pm 0,21^{\circ\circ}}{29}$	$\frac{1,41 \pm 0,15}{29}$
хронічний метрит	$\frac{0,72 \pm 0,11^{\circ\circ}}{36}$	$\frac{2,70 \pm 0,51^{\circ\circ}}{36}$	$\frac{1,71 \pm 0,28}{36}$
З гінекологічною патологією:			
дисфункція яєчників	$\frac{0,33 \pm 0,02^{\circ\circ}}{24}$	$\frac{3,69 \pm 1,6^{\circ\circ\circ}}{24}$	$\frac{1,59 \pm 0,11}{24}$
атонія матки	$\frac{0,40 \pm 0,14}{11}$	$\frac{5,75 \pm 0,62}{11}$	$\frac{1,61 \pm 0,07}{11}$

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ стосовно попередніх показників.

2. $^{\circ}$ – $p < 0,05$; $^{\circ\circ}$ – $p < 0,01$; $^{\circ\circ\circ}$ – $p < 0,001$ стосовно показників у корів без акушерської, гінекологічної патології.

гормонів після родів. Гіпотетично супресивний вплив на синтез тиреотропіну в цей період могла мати підвищена продукція соматотропіну і пролактину, оскільки тиреоїдний гомеостаз тісно пов'язаний із процесами лактопоезу.

За акушерської і гінекологічної патології в корів (див. табл. 5.3) також виявляли певні зміни в динаміці гормонів. Найбільш виразним було зменшення концентрації T_3 у корів із затриманням посліду та післяродовим метритом – до $3,45 \pm 0,56$ і $3,22 \pm 0,21$ пг/мл ($p < 0,05$; $0,01$), що, відповідно, на 23 і 28 % менше від контрольних показників. У разі хронічного перебігу запалення матки його рівень був ще нижчим – $2,70 \pm 0,51$ пг/мл ($p < 0,01$), що на 60 % менше, ніж у корів з нормальним перебігом післяродового періоду. Ймовірно, це пов'язано із запальною інтоксикацією та порушенням відновлення фолікулогенезу в яєчниках. Одночасно синтез ТТГ у корів із запаленням матки, за принципом зворотних зв'язків ендокринної регуляції, був активованим. За гострого метриту його рівень досягав $0,51 \pm 0,09$ мкМО/мл, хронічного – $0,72 \pm 0,11$, що в 3 та 1,7 рази ($p < 0,01$) більше, ніж у здорових корів.

За результатами досліджень прослідковувався вплив на щитоподібну залозу функціонального стану гонад. За гіпофункції яєчників у корів відбувалося достовірне ($p < 0,001$) зниження як концентрації в крові T_3 в 1,8 рази ($3,69 \pm 0,16$ проти $6,76 \pm 0,13$ пг/мл), так і ТТГ – у 2 рази ($0,33 \pm 0,02$ проти $0,68 \pm 0,05$ мкМО/мл). Тобто гіпофункція гіпофізарно-оваріальної системи супроводжується зниженням гіпофізарно-тиреоїдної активності. Це, імовірно, вказує на вплив рівня синтезу фолікулостимулювального гормону на секрецію тиреотропіну, а тому, опосередковано, і на функцію щитоподібної залози. У корів з атонією матки ендокринні показники не мали вірогідних змін. До того ж слід зазначити, що рівень тироксину в крові корів з акушерською й гінекологічною патологією також коливався у межах ліміту здорових тварин.

За гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців у крові корів протягом репродуктивного циклу спостерігали достовірну зміну вмісту гормонів (див. табл. 5.4; рис. 5.5, 5.6, 5.7).

Із даних табл. 5.4 випливає, що в ортопедично хворих вагітних корів концентрація T_3 протягом вагітності була меншою від показників у здорових тварин, починаючи з сьомого місяця вагітності, коли вона зменшувалася в 1,8 раза ($3,53 \pm 0,85$ проти $6,52 \pm 0,97$ пг/мл, $p < 0,001$) та 1,7 раза ($4,81 \pm 1,03$ проти $8,10 \pm 0,88$ пг/мл, $p < 0,05$) – на дев'ятому місяці. Вміст T_4 перед родами, навпаки, підвищувався в 1,5 раза ($1,74 \pm 0,03$ проти $1,16 \pm 0,33$ нг/дкл, $p < 0,05$). Одночасно рівень ТТГ був підвищеним у 1,5 раза на третьому місяці вагітності ($0,22 \pm 0,02$ проти $0,15 \pm 0,06$ мкМО/мл, $p < 0,05$) та майже втричі зниженим ($0,52 \pm 0,16$ проти $1,51 \pm 0,15$ мкМО/мл, $p < 0,001$) – на дев'ятому, що, можливо, було гіпофізарною реакцією на підвищення секреції саме тироксину.

Післяродовий період у корів з ураженими кінцівками характеризувався стійким підвищенням рівня T_4 , концентрація якого становила $1,82 \pm 0,05$, $1,79 \pm 0,02$ і $1,72 \pm 0,17$ нг/дкл, що на 24,6, 39,8 і 28,3 % більше ($p < 0,05$), ніж у здорових корів. Через 60–65 діб після родів збільшення його концентрації досягнуло 54 % ($2,76 \pm 0,31$ проти $1,79 \pm 0,41$ нг/дкл, $P < 0,05$). У цей період відмічали і значну різницю за вмістом ТТГ, який був на рівні $0,46 \pm 0,48$ мкМО/мл, що в 1,5 раза менше від контрольних показників. Стосовно T_3 , то слід зазначити, що його вміст протягом двадцяти діб пуерперію був дещо зниженим, а на 25–30-ту добу становив $3,72 \pm 0,96$ та $4,18 \pm 0,98$ пг/мл і став меншим в 1,4 ($p < 0,05$) та 1,6 ($p < 0,01$) раза, ніж показники у корів без ортопедичної патології відповідно.

За розвитку акушерської патології в ортопедично хворих корів виявляли значне зниження рівня тиреоїдних гормонів на тлі підвищеного вмісту тиреотропіну (рис. 5.8, 5.9). Кількість T_4 була меншою у корів із затримкою посліду на 19,5 % ($1,32 \pm 0,28$ проти $1,64 \pm 0,32$ нг/дкл) та хронічним метритом – на 6,4 % ($1,68 \pm 0,34$ проти $1,71 \pm 0,28$ нг/дкл), ніж у корів з відповідними патологіями, але здоровими кінцівками. Також було відмічено і тенденцію до зниження T_3 за метриту: на 4,1 %, $p < 0,01$ ($3,09 \pm 0,06$ проти $3,22 \pm 0,21$ пг/мл) за гострого запалення матки і на 6,7 % ($2,52 \pm 0,21$ проти $2,70 \pm 0,51$ пг/мл) – за його хронічного перебігу.

Таблиця 5.4

**Вміст тиреотропіну, трийодтироніну й тироксину в крові корів з
ортопедичною патологією, $\frac{M \pm m}{n}$**

Репродуктивний статус корів	Тиреотропін, мкМО/мл	Трийодтиронін, пг/мл	Тироксин, нг/дкл
Вагітність, міс.:			
III	$\frac{0,22 \pm 0,02^{\Delta}}{12}$	$\frac{5,52 \pm 0,67}{12}$	$\frac{2,54 \pm 0,31}{12}$
V	$\frac{0,36 \pm 0,14}{9}$	$\frac{6,71 \pm 1,50^{\Delta}}{9}$	$\frac{1,76 \pm 0,07}{9}$
VII	$\frac{0,66 \pm 0,21}{11}$	$\frac{3,53 \pm 0,85^{\Delta\Delta}}{11}$	$\frac{1,92 \pm 0,23}{11}$
IX	$\frac{0,52 \pm 0,16^{\Delta\Delta\Delta}}{19}$	$\frac{4,81 \pm 1,03^{\Delta}}{19}$	$\frac{1,74 \pm 0,03^{\Delta}}{19}$
Після родів, діб:			
5–10	$\frac{0,56 \pm 0,19}{22}$	$\frac{4,03 \pm 0,24}{22}$	$\frac{1,82 \pm 0,05^{\Delta}}{22}$
15–20	$\frac{0,47 \pm 0,11}{16}$	$\frac{3,73 \pm 0,24}{16}$	$\frac{1,79 \pm 0,02^{\Delta}}{16}$
25–30	$\frac{0,42 \pm 0,10}{8}$	$\frac{3,72 \pm 0,96^{\Delta}}{8}$	$\frac{1,72 \pm 0,17^{\Delta}}{8}$
60–65	$\frac{0,46 \pm 0,08^{\Delta\Delta}}{12}$	$\frac{4,18 \pm 0,98^{\Delta\Delta}}{12}$	$\frac{2,76 \pm 0,31^{\Delta}}{12}$
З акушерською патологією:			
затримка посліду	$\frac{1,31 \pm 0,40}{7}$	$\frac{3,78 \pm 1,02}{7}$	$\frac{1,32 \pm 0,28}{7}$
субінволюція	$\frac{0,93 \pm 0,11^{\circ\circ}}{16}$	$\frac{4,40 \pm 1,22}{16}$	$\frac{1,67 \pm 0,23}{16}$
гострий метрит	$\frac{0,85 \pm 0,25^{\circ}}{23}$	$\frac{3,09 \pm 0,06^{\circ\circ}}{23}$	$\frac{1,50 \pm 0,24}{23}$
хронічний метрит	$\frac{0,68 \pm 0,07^{\circ}}{30}$	$\frac{2,52 \pm 0,21^{\circ\circ\circ}}{30}$	$\frac{1,63 \pm 0,34}{30}$
З гінекологічною патологією:			
дисфункція яєчників	$\frac{0,21 \pm 0,04^{\circ\circ\Delta\Delta}}{21}$	$\frac{2,73 \pm 0,63^{\circ\circ\circ}}{21}$	$\frac{1,48 \pm 0,49}{21}$
атонія матки	$\frac{0,27 \pm 0,16}{9}$	$\frac{4,22 \pm 1,03}{9}$	$\frac{1,79 \pm 0,61}{9}$

Примітки: 1. Δ – $p < 0,05$; $\Delta\Delta$ – $p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$ – $p < 0,001$ стосовно показників у корів без ортопедичної патології.
2. \circ – $p < 0,05$; $\circ\circ$ – $p < 0,01$; $\circ\circ\circ$ – $p < 0,001$ стосовно показників у корів без акушерської та гінекологічної патології.

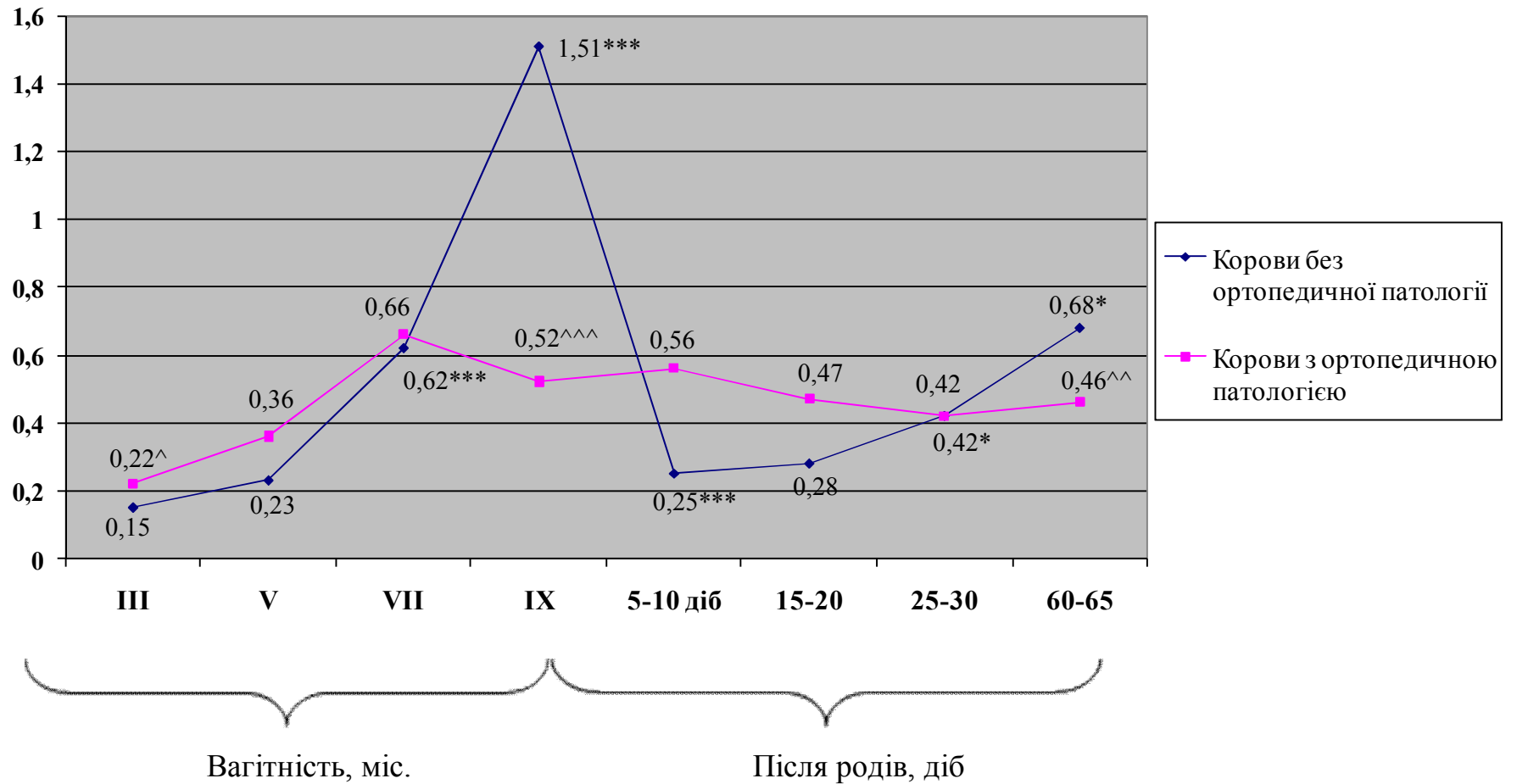


Рис. 5.5. Динаміка тиреотропіну (мкМО/мл) у крові корів, залежно від ортопедичної патології

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ стосовно попередніх значень.

2. [^] – $p < 0,05$; ^{^^} – $p < 0,01$; ^{^^^} – $p < 0,001$ стосовно показників у корів без ортопедичної патології.

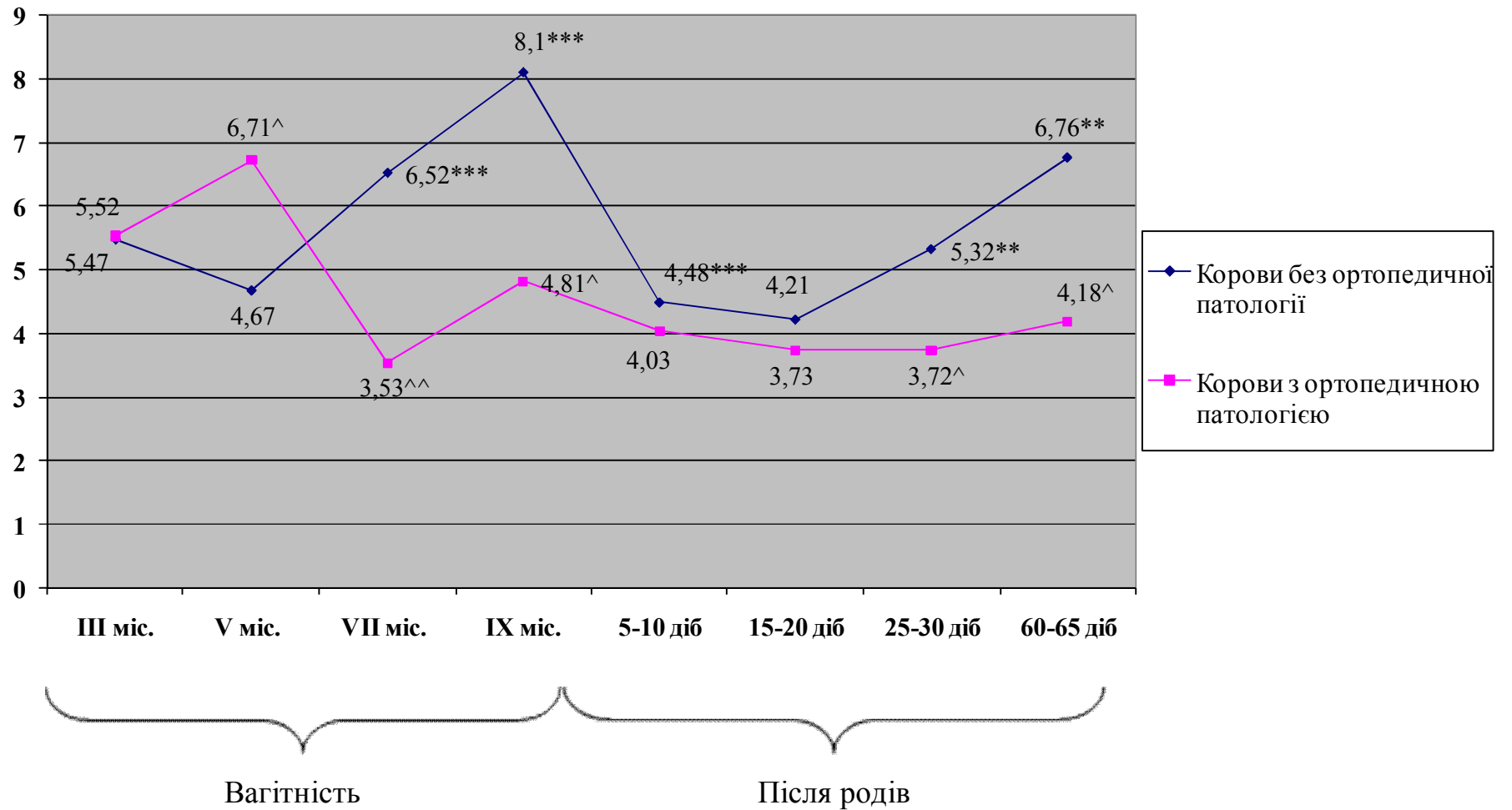


Рис. 5.6. Динаміка трийодтироніну (пг/мл) у крові корів, залежно від ортопедичної патології

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ стосовно попередніх значень.

2. [^] – $p < 0,05$; ^{^^} – $p < 0,01$; ^{^^^} – $p < 0,001$ стосовно показників у корів без ортопедичної патології.

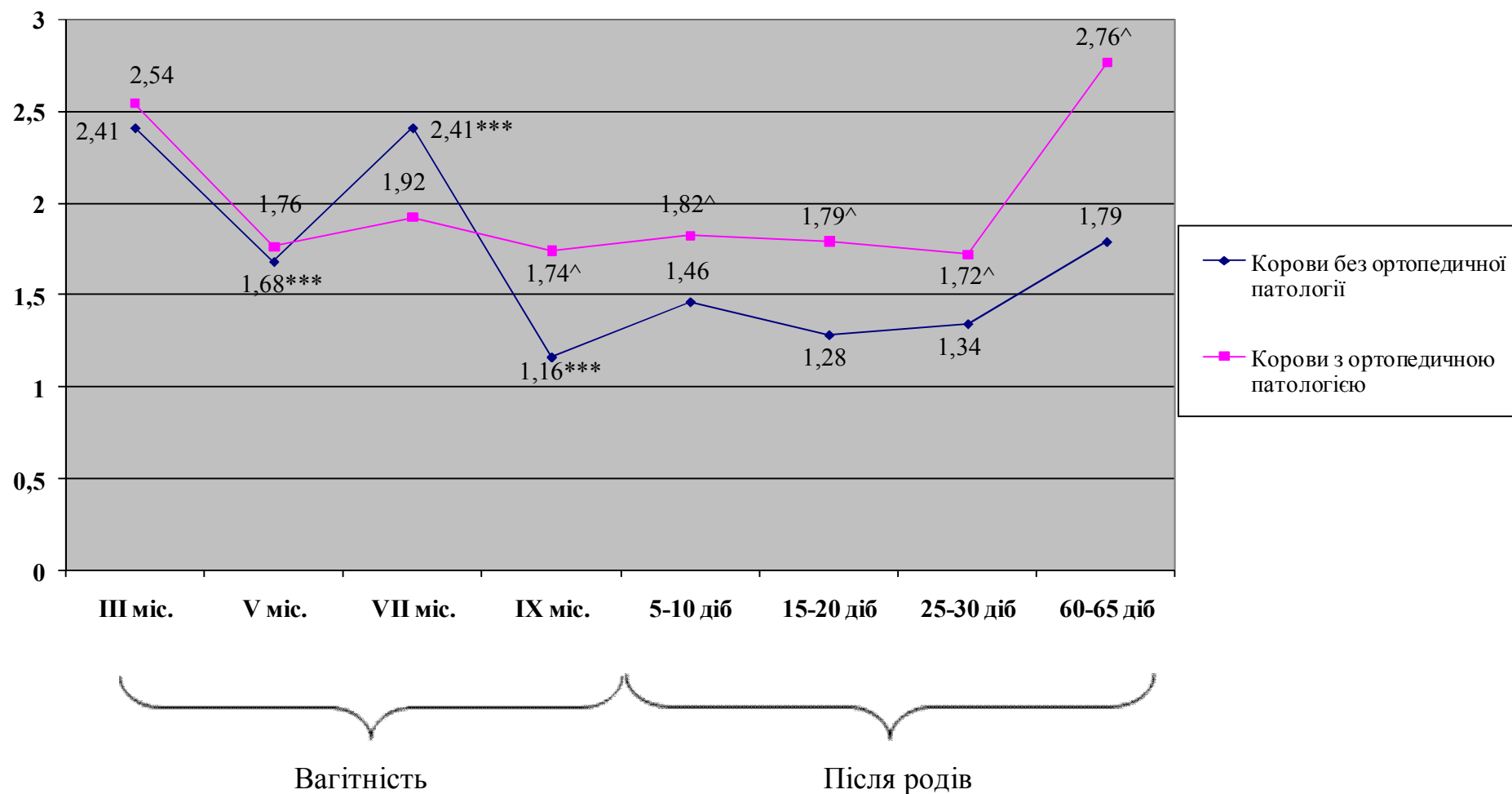


Рис. 5.7. Динаміка тироксину (нг/дкл) у крові корів, залежно від ортопедичної патології

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ стосовно попередніх значень.

2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ стосовно показників корів без ортопедичної патології.

Водночас рівень ТТГ за всіх акушерських патологій був значно вищим. Затримання посліду супроводжувалося збільшенням його концентрації на 74,6 % ($1,31 \pm 0,40$ проти $0,75 \pm 0,22$ мкМО/мл), субінволюція – вдвічі ($0,93 \pm 0,11$ проти $0,44 \pm 0,16$ мкМО/мл), гострий післяродовий метрит – на 66,7 % ($0,85 \pm 0,23$ проти $0,51 \pm 0,09$ мкМО/мл). Це вказує на підвищення гіпофізарної активації щитоподібної залози у відповідь на зменшення тиреоїдних гормонів, насамперед – тироксину. За такого ендокринного профілю можна припустити, що саме щитоподібна залоза знижує синтез гормонів, напевно, внаслідок інгібуючого впливу на неї підвищених рівнів кортизолу, простагландинів, токсинів за асоційованого перебігу акушерської та ортопедичної патології.

У разі гіпофункції яєчників у корів з гнійно-некротичними процесами в ділянці пальців продовжувалося зменшення кількості тиреоїдних гормонів. Рівень T_4 складав $1,48 \pm 0,49$ нг/дкл, що на 36,3 % нижче, а T_3 знаходився на рівні $2,73 \pm 0,63$ пг/мл, що також менше на 24,2 %, ніж за відсутності ортопедичної патології. Концентрація ТТГ була зменшеною на 36,4 % і відповідає $0,21 \pm 0,04$ мкМО/мл. Це, ймовірно, вказує на загальне зниження активності регуляторної системи тиреоїдного гомеостазу за прямими вертикальними зв'язками. У корів з атонією матки спостерігали збільшений вміст T_4 ($1,79 \pm 0,61$ нг/дкл) та знижені концентрації T_3 ($4,22 \pm 1,03$ пг/мл) і ТТГ ($0,27 \pm 0,16$ мкМО/мл).

Таким чином, отримані результати показують, що за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців у корів виявлені значні ендокринні порушення на рівні статевих стероїдних гормонів, кортизолу та тиреоїдних гормонів. Встановлено, що в ортопедично хворих корів, незалежно від їх репродуктивного статусу рівень кортизолу зростав на 20,4–67,7 % та коливався в межах $2,63 \pm 0,31$ – $3,99 \pm 0,46$ мкг/дл. Високий рівень кортизолу, внаслідок конкурентного домінування у стероїдогенезі, призводив до гальмування синтезу статевих гормонів у різні періоди репродуктивного циклу. спостерігали як загальне зниження їх концентрацій у крові корів, так і порушення динаміки співвідношення між ними.

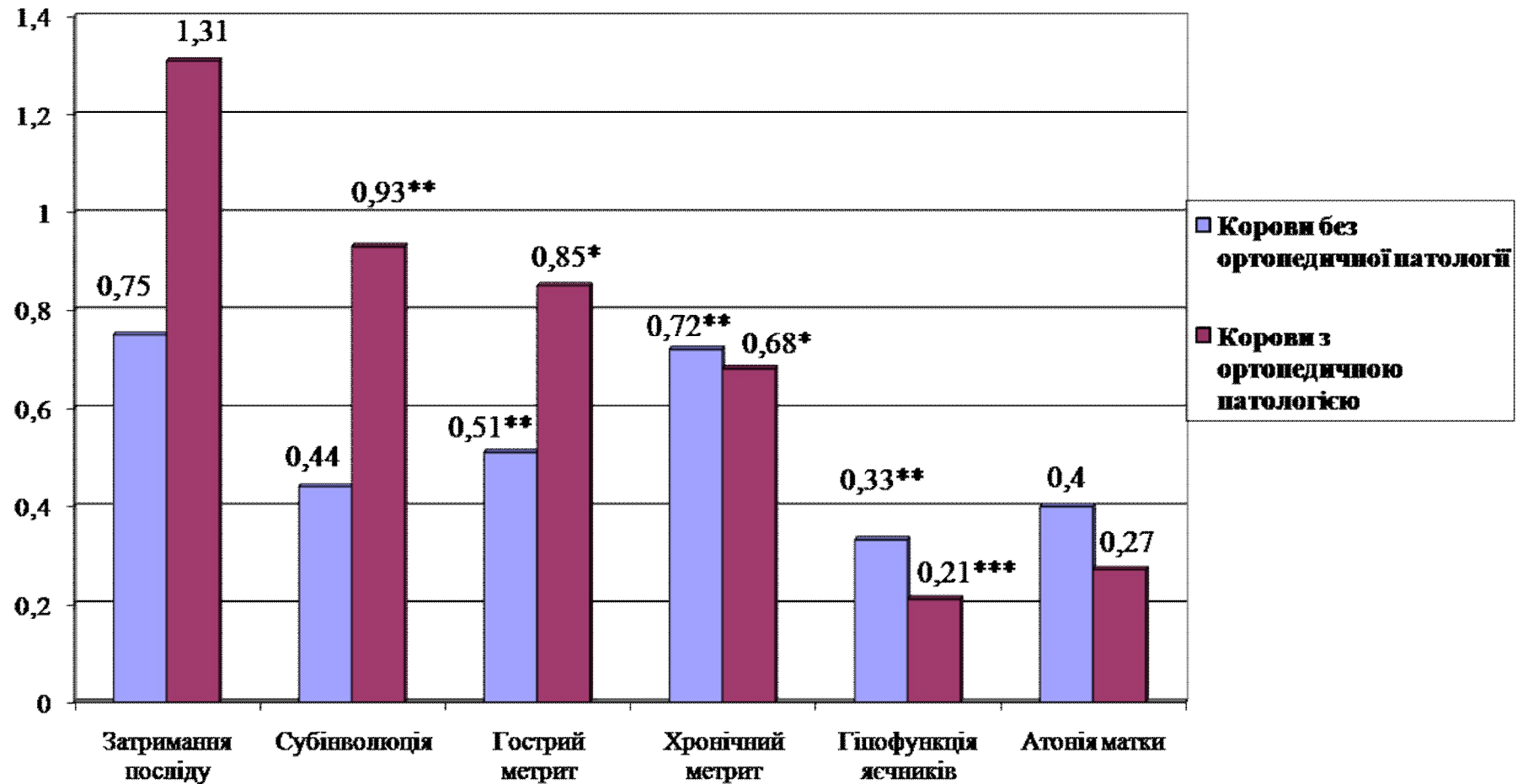


Рис. 5.8. Динаміка тиреотропного гормону (мкМО/мл) у крові корів з акушерськими і гінекологічними хворобами, залежно від ортопедичної патології

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ стосовно показників корів без акушерських і гінекологічних хвороб.

2. ^^ – $p < 0,01$ стосовно показників корів без ортопедичної патології.

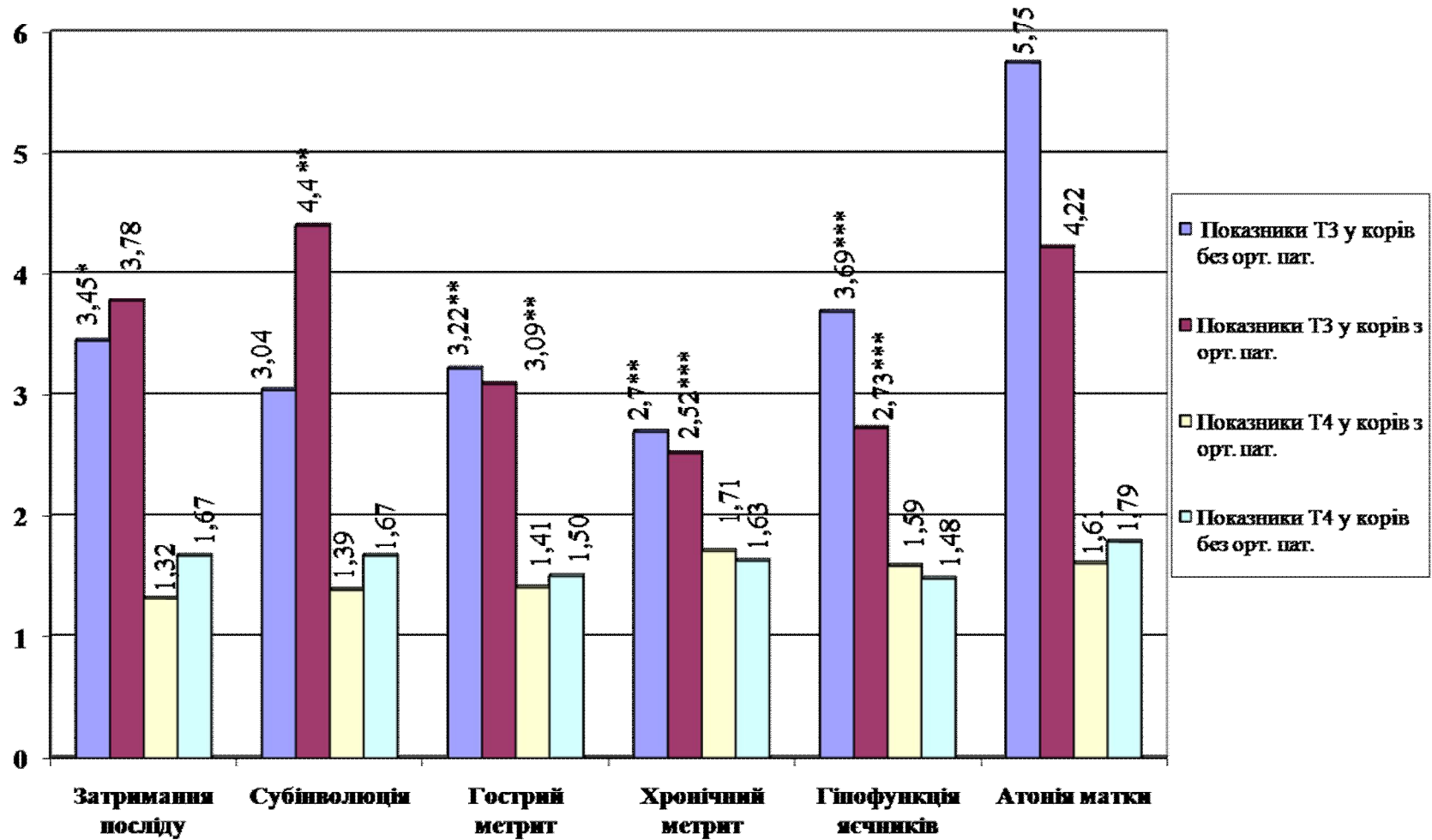


Рис. 5.9. Динаміка трийодтироніну (пг/мл) та тироксину (нг/дкл) у крові корів з акушерськими і гінекологічними хворобами, залежно від ортопедичної патології

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ стосовно показників корів без акушерських і гінекологічних хвороб.

Найбільш характерними змінами були: знижений уміст прогестерону та підвищений естрадіолу протягом вагітності; гальмування стероїдогенезу перед родами, що призводило до низького рівня естрадіолу на тлі високої концентрації прогестерону; післяродове зменшення синтезу тестостерону і естрадіолу внаслідок функціональної недостатності яєчників. Зазначені ендокринні зміни зумовлювали порушення у фетоплацентарному комплексі й морфофункціональному стані матки та яєчників і ставали причиною розвитку акушерських та гінекологічних хвороб у корів. Така взаємозумовленість пояснює, зокрема, збільшення частоти абортів, гестозу, родових дистоцій, затримання посліду, субінволюції матки, метриту та патологій яєчників у корів з ураженими кінцівками (див. розд. 4). Окрім того, розлади функції щитоподібної залози, які проявлялися, насамперед, зниженням концентрації трийодтироніну, залучали до патогенетичного ланцюга і порушення на метаболічному рівні та надавали йому поліморбідного характеру, що значно обмежувало компенсаторні ресурси гомеостазу й ускладнювало перебіг асоційованих хвороб.

5.2. Цитокиновий статус та реакція гострої фази за гестаційного процесу, післяродової патології і гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів

Як відомо [437–439], у процесах імплантації плідного яйця, інвазії трофобласта і подальшого формування плаценти та перебігу вагітності суттєву роль відіграє ендотеліально-гемостазологічна взаємодія, ендогенними регуляторами якої є різноманітні сімейства цитокінів, що в невеликих концентраціях (нанопікомолярних) здійснюють гуморальну регуляцію міжклітинних і міжсистемних відношень, визначають функціональну активність окремих клітин до проліферації та диференціювання. Сімейства прозапальних цитокінів індукують реакцію гострої фази та безпосередньо впливають на гіпоталамо-гіпофізарну систему [440]. Плацента, у свою чергу,

продукує низку груп біологічно активних речовин, які регулюють білковий синтез, ендотеліальну, гемостатичну та імунну функції [441, 442].

Проте патогенетичні та клініко-нозологічні критерії складних відношень факторів системи прозапальних цитокінів, ендотеліальної та гемостазологічної функцій у динаміці гестаційного процесу в нормі й на фоні гнійно-некротичних уражень кінцівок і за післяродової патології в корів мало відомі.

5.2.1. Зміни цитокінового статусу. Група цитокінів, що включає інтерлейкіни (ІЛ), фактор некрозу пухлин (ФНП) та інтерферони, є первинними медіаторами запалення [443]. Зокрема, участь інтерлейкіну-1 α (ІЛ-1) та ФНП у реакціях запалення пов'язана з їх високою тропністю до нейтрофілів, базофілів, ендотеліоцитів, гепатоцитів, сіновіоцитів, міоцитів, Т-лімфоцитів [444], що зумовлює посилення синтезу та експресії молекул адгезії, продукції NO на клітинній мембрані, простагландинів і білків гострої фази. Комплексна дія ІЛ-1 α та ФНП має прокоагуляційний і цитотоксичний ефекти [443, 445]. У свою чергу, ФНП є ендогенним компонентом, який стимулює проліферацію лімфоцитів, виконує функцію ефекторних молекул за дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Інший цитокін – ІЛ-8 або фактор хемотаксису нейтрофілів є бета- тромбоглобуліновим протеїном, основна функція якого полягає в індукції хемотаксису нейтрофілів, лімфоцитів, макрофагів та інших клітин у зону запалення. Водночас макрофаги, у тому числі плацентарні, як основні продуценти зазначених цитокінів, мають прямий чи опосередкований вплив з боку естрогенів.

Зважаючи на зазначене вище, визначали рівні низки прозапальних цитокінів ІЛ-1 α , ІЛ-8 та ФНП у сироватці крові корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців, враховуючи періоди репродуктивного циклу та акушерську патологію.

В умовах ТОВ “Гребінківське” Васильківського та СТОВ ім. Щорса Білоцерківського районів Київської області відбирали кров у вагітних корів за 3 тижні до родів, а також на 5–10-ту добу після родів та з акушерськими

(субінволюція, гострий і хронічний метрит) хворобами. При цьому сформували кілька груп тварин – контрольні, до яких належали корови зі здоровими кінцівками, та дослідні, які склалися з корів із гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців. Вміст цитокінів у крові вагітних корів, до родів і після них та за наявності ортопедичної патології подано у табл. 5.5.

Як видно із даних табл. 5.5, усі показники вмісту інтерлейкінів і ФНП знаходилися в досить широких межах. У корів без уражень пальців спостерігали майже сталу концентрацію ІЛ-1 α та ІЛ-8 впродовж вагітності й незначне її зменшення перед родами і після них. Тобто, за одержаними результатами рівень інтерлейкінів у корів має суттєві індивідуальні особливості.

Уміст у сироватці крові ФНП, навпаки, виявився максимальним у вагітних корів і досягав рівня $47,7 \pm 12,8$ пг/мл. Водночас під кінець вагітності та після родів встановлено виражене зменшення його рівня, який у породіль був вірогідно меншим у 2,5 рази ($p < 0,05$), ніж у вагітних корів. У цілому це свідчить про зменшення рівня експресії прозапальних цитокінів за фізіологічного перебігу родів.

За гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців цитокіновий профіль у корів виявився дещо іншим. Насамперед звертає на себе увагу нижчий рівень у вагітних корів із хворими кінцівками прозапальних цитокінів у цілому, що за меншої у 2,3 рази концентрації ФНП було вірогідним ($p < 0,05$). З наближенням родів у тварин дослідної групи прослідковувалася тенденція до формування прозапальної цитокінемії, яка повною мірою проявила себе після родів. З огляду на широкі межі лімітів, у деяких особин за всіма досліджуваними класами цитокінів вона була надзвичайно високою. Проте за середньостатистичним показником, вірогідно збільшеним у 4,1 рази ($p < 0,05$), виявився лише рівень ІЛ-1 α . Тобто, за наявності хвороб кінцівок у корів істотно змінюється цитокіновий статус, який набуває прозапального типу, що може призводити до субінволюції матки та, відповідно, негативно впливати на відновлення статевого циклу в самок.

Таблиця 5.5

Вміст цитокінів у сироватці (пг/мл) крові корів з різним репродуктивним статусом і за наявності ортопедичної патології

Репродуктивний статус, n	ІЛ-1α		ІЛ-8		ФНП	
	Lim	M±m	Lim	M±m	Lim	M±m
Контрольні групи:						
вагітні, 37 гол.	11,0–29,0	20,2±3,4	3,7–5,0	13,8±3,8	24,0–84,0	47,7±12,8*
перед родами, 22 гол.	13,0–19,5	15,2±2,2	6,0–31,0	13,5±5,0	13,4–43,0	22,2±5,8
після родів, 38 гол.	8,0–26,5	15,2±5,7*	3,4–28,0	12,0±3,2	10,5–32,0	19,4±3,6
Дослідні групи:						
вагітні, 24 гол.	7,8–25,0	15,2±2,1	4,0–29,0	10,6±3,8	11,7–50,0	20,5±4,2
перед родами, 29 гол.	9,0–27,5	16,6±3,0	3,8–90,0	27,8±15,1	11,8–54,0	27,3±6,7
після родів, 34 гол.	14,5–141	62,5±22,6	63,9–250,0	51,2±34,3	11,7–116	32,4±12,6

Примітка. * – $p < 0,05$ між контрольною та дослідною групами.

За асоційованого прояву післяродових акушерських і гінекологічних хвороб та гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців також були виявлені певні закономірності щодо зміни концентрації різних сімейств цитокінів у сироватці крові корів (табл. 5.6).

Із даних табл. 5.6 видно, що у корів із здоровими кінцівками за розвитку субінволюції рівень прозапальних цитокінів був подібним до їх показників у корів з фізіологічним перебігом пуерперію (див табл. 5.5).

Водночас за розвитку гострого метриту в корів із здоровими кінцівками, стосовно корів з інволюцією, виявився в 1,5 раза ($p < 0,05$) більшим рівень ІЛ-1 α та у 8,1 раза ($p < 0,05$) ФНП. Також прослідковувалася тенденція до вищого рівня і ІЛ-8 за гострого метриту, причому такий же рівень ІЛ-1 α та ФНП був і за хронічного метриту, а концентрація у крові ІЛ-8 знову ж таки мала виражену тенденцію до її збільшення. Отже, незалежно від клінічної форми, за метриту набуває розвитку надзвичайно виражена цитокінемія, головним чином, за рахунок різкого підвищення рівня ІЛ-1 α та ФНП.

У корів дослідних груп з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок за акушерської та гінекологічної патології рівень цитокінемії виявився значно вищим. Зокрема, за субінволюції у корів із захворюваннями кінцівок рівень ІЛ-1 α був вірогідно вищим у 4,9 раза – $57,7 \pm 10,7$ пг/мл ($p < 0,001$), незважаючи на досить широкі межі лімітів – 9–16,5 пг/мл у контролі та 30–100 – у досліді.

Те ж саме стосується рівня ФНП, проте його концентрація, порівняно з контрольною групою корів без хвороб кінцівок, виявилася більшою у 9,8 раза ($p < 0,001$) – $141,7 \pm 29,0$ пг/мл. Тобто, з огляду на прозапальні властивості зазначених цитокінів, це може бути фактором сприяння розвитку післяродових метритів, що узгоджується з результатами представлених клінічних досліджень (див. розділи 3 та 4).

Встановлена закономірність певною мірою справджується і стосовно гострого метриту у тварин дослідної групи, за якого рівень ІЛ-1 α виявився в 3,3 раза ($p < 0,001$) більшим, ніж у корів без хвороб кінцівок. У решті випадків цитокіновий пресинг виявився меншим, що, насамперед, пов'язано із стадійністю запального процесу і характером нозологічних форм акушерської та ортопедичної патології. Зокрема, за хронічного метриту в корів із хворобами кінцівок уміст у сироватці крові ІЛ-1 α виявився в 5,8 раза ($p < 0,05$) меншим, ніж у тварин із здоровими кінцівками.

Таблиця 5.6

Вміст цитокінів у сироватці крові (нг/мл) корів з акушерськими і гінекологічними хворобами та ортопедичною патологією

Акушерські та гінекологічні хвороби, n	ІЛ-1α		ІЛ-8		ФНП	
	Lim	M±m	Lim	M±m	Lim	M±m
Контрольні групи						
Субінволюція, 33 гол.	9,0–16,5	11,7±2,0**	4,6–31,0	12,2±6,2	10,1–20,0	14,5±2,0**
Гострий метрит, 38 гол.	4,9–28,5	17,9±2,1*	3,4–182,0	25,0±13,8	10,5–234,0	117,7±45,5
Хронічний метрит, 18 гол.	7,8–72,5	18,7±5,7	5,2–231,0	43,1±20,2*	10,4–600,0	111,0±52,0
Дослідні групи						
Субінволюція, 35 гол.	30,0–100,0	57,7±10,7	5,8–24	12,4±3,6	12,4–206	141,7±29,0
Гострий метрит, 39 гол.	19,0–100,0	38,9±10,5	4,8–7,4	9,0±2,5	16,0–206	70,9±30,5
Хронічний метрит, 18 гол.	11,3–46,5	28,0±5,6	5,2–12,6	7,4±2,1	18,6–196,3	86,7±18,6

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ порівняно з ортопедичною патологією (дослідні групи) та тваринами зі здоровими кінцівками (контрольні групи).

Таким чином, гестаційний процес знаходиться під регуляторним впливом паракринних, ендокринних і аутокринних властивостей цитокінів. За акушерської патології, зокрема, у першу чергу за гострого метриту, набуває розвитку потужна цитокінемія за рахунок ІЛ-1 α та ФНП, яка у разі хронічного метриту посилюється за рахунок біологічних ефектів ІЛ-8 – стимуляції хемотаксису нейтрофілів.

Водночас за наявності гнійно-некротичних уражень кінцівок цитокінемія за рахунок ІЛ-1 α та ФНП з'являється вже у ранній післяродовий період і, ймовірно, є фактором, що зумовлює явище субінволюції. Підтвердженням цьому є менший рівень цитокінемії за інших нозологічних форм акушерської патології. При цьому більший рівень ІЛ-1 α за гострого метриту в корів з хворобами кінцівок з одного боку відображає підвищення медіаторного пресингу в організмі тварин, а з іншого – ускладнює перебіг як інволюційних процесів у матці, так і її запалення. За представленими результатами досліджень запальний процес у ендометрії супроводжується цитокінемією, яка у разі гнійно-некротичних процесів у ділянці кінцівок може бути тригерним фактором післяродових метритів.

5.2.2. Динаміка оксиду азоту і білків гострої фази. Провідна роль у посиленні синтезу білків гострої фази належить ІЛ-1 α , ФНП та ІЛ-6. Найбільше видоспецифічними з них для великої рогатої худоби є гаптоглобін, сироватковий амілоїд, фібриноген і церулоплазмін, концентрація яких істотно підвищується у відповідь на пошкодження та запалення. Також вважають [446], що за вмістом та співвідношенням білків гострої фази більш точно диференціюються субклінічні, гострі та хронічні форми запальних процесів, а крім того вони можуть бути індикаторами прогнозу й ефективності лікування.

Оксид азоту (NO), як молекула-месенджер, відіграє основну роль у регуляції судинного тонуусу, в нормі продукується клітинами ендотелію та бере участь в імунологічних реакціях, регуляції нейроендокринної секреції та антимікробному захисті [447–449]. Відомо [450], що зміни рівня NO призводять

до порушень у системі мати–плід, які проявляються аномаліями у формуванні плаценти, дисфункціями плацентарного кровообігу, ембріо- і фетопатіями.

На жаль, здебільшого, зазначені молекулярно-біологічні ефекти БГФ та оксиду азоту не отримали достатнього клініко-патогенетичного обґрунтування за гестаційного процесу, післяродової патології, у тому числі під час їх асоційованого перебігу із гнійно-некротичними ураженнями кінцівок.

У дослідження було включено 100 корів голштинської породи 2–4-ї лактації з продуктивністю 7200–9600 кг, які належали ФГ “Ніна” Обухівського району Київської області. Весь загальний корів був поділений на контрольних – із здоровими кінцівками, фізіологічним перебігом вагітності і нормальною післяродовою інволюцією та дослідних тварин, у яких діагностували хвороби кінцівок та акушерську патологію у формі субінволюції матки на 2–4-ту добу після родів або гострого післяродового метриту на 5–7-му добу. Отримані дані подано в табл. 5.7.

Встановлено, що у корів зі здоровими кінцівками протягом вагітності кількість загального білка знаходилася в межах фізіологічної норми (72–86 г/л). У перші її місяці, у період 3–4-го, вона досягала найвищого показника – $81,1 \pm 1,50$ г/л. Проте із збільшенням терміну вагітності вона поступово зменшувалася, особливо різко перед родами, досягаючи найнижчого значення – $68,6 \pm 1,29$ г/л ($p < 0,01$), яке навіть виходило за нижню межу фізіологічної норми. Водночас після родів концентрація загального білка різко збільшувалася до $78,9 \pm 1,21$ г/л ($p < 0,01$).

Поряд з цим, у корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок уміст у сироватці крові загального білка на 3-му місяці вагітності виявився в 1,1 раза нижчим – $75,5 \pm 1,04$ ($p < 0,05$). Перед родами і після них він не мав вірогідної різниці з показниками відповідних контрольних груп тварин із здоровими кінцівками, але межі його лімітів виявилися значно ширшими.

Таблиця 5.7

Вміст NO і білків гострої фази у крові вагітних корів та за акушерської і ортопедичної патології

Група	Фізіологічний стан та наявність ортопедичної патології	Оксид азоту NO _x , мкмоль/л	Альбумін, г/л	Загальний білок, г/л	Церулоплазмін, мг/л	Гаптоглобін, г/л
1к	Вагітні 3–4 міс. (n=10)	<u>22,02±0,55</u> 20,4–23,4	<u>43,4±1,91</u> 40,6–51,0	<u>81,1±1,50</u> 76,8–84,0	<u>113,5±3,55***</u> 101,0–131,3	<u>0,39±0,01</u> 0,35–0,48
1д	Вагітні 3–4 міс. з ортопедичною патологією (n=10)	<u>15,9±0,65***</u> 14,5–18,2	<u>42,4±2,33</u> 34,5–47,8	<u>75,5±1,04*</u> 72,7–77,8	<u>92,5±1,56</u> 88,4–100,6	<u>0,64±0,01***</u> 0,58–0,70
2к	Вагітні 7 міс. (n=10)	<u>21,0±1,26</u> 18,1–25,3	<u>42,8±1,75</u> 38,1–48,9	<u>77,4±1,78</u> 73,0–82,8	<u>109,0±6,2</u> 92,7–144,4	<u>0,42±0,02</u> 0,30–0,52
2д	Вагітні 7 міс. з ортопедичною патологією (n=10)	<u>25,1±1,59</u> 20,2–30,2	<u>37,9±1,03*</u> 35,2–40,8	<u>78,5±2,98</u> 70,3–88,0	<u>83,4±2,5*</u> 70,9–90,0	<u>0,77±0,03***</u> 0,68–0,91
3к	Перед родами (n=10)	<u>40,4±2,3</u> 35,4–45,8	<u>40,4±1,7</u> 35,0–45,4	<u>68,6±1,29</u> 65,3–71,3	<u>74,5±1,57**</u> 70,0–80,0	<u>0,48±0,04</u> 0,30–0,65
3д	Перед родами з ортопедичною патологією (n=14)	<u>35,4±4,8</u> 17,4–67,8	<u>37,1±0,41</u> 35,0–39,1	<u>68,3±2,77</u> 58,1–80,6	<u>100,6±8,0</u> 58,6–137,4	<u>0,84±0,1**</u> 0,56–1,2
4к	Після родів (n=10)	<u>22,3±0,97</u> 19,9–25,3	<u>43,5±1,27</u> 40,5–47,6	<u>78,9±1,21</u> 74,2–81,0	<u>126,0±6,3</u> 98,0–148,7	<u>0,42±0,04</u> 0,24–0,57
4д	Після родів з ортопедичною патологією (n=12)	<u>29,9±2,96*</u> 22,8–42,0	<u>33,2±1,6***</u> 28,2–38,5	<u>76,5±4,62</u> 63,7–94,6	<u>116,7±3,3</u> 101,5–130,4	<u>0,95±0,03***</u> 0,81–1,18
4к	З післяродовою та ортопедичною патологією (n=8)	<u>18,9±0,64</u> 17,4–20,1	<u>31,8±1,63</u> 28,6–34,7	<u>77,8±3,24</u> 69,3–84,3	<u>153,0±8,5</u> 119,0–181,1	<u>0,89±0,08**</u> 0,67–1,27
4д	З післяродовою патологією без ортопедичної (n=6)	<u>14,4±1,6</u> 12,8–16,0	<u>31,4±3,2</u> 24,1–38,7	<u>81,1±8,20</u> 62,7–99,4	<u>146,5±18,9</u> 104,1–189,0	<u>0,47±0,08</u> 0,27–0,66

Примітки: 1. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з коровами з ортопедичною патологією та тваринами із здоровими кінцівками.

2. Чисельник – M±m, знаменник – lim

У корів з післяродовою патологією середньостатистичний показник концентрації загального білка виявився достатньо високим – $81,1 \pm 8,20$ г/л, але за досить широких лімітів – $62,7-99,4$ г/л. Під час комормідного перебігу післяродової та ортопедичної патології рівень загального білка становив $77,8 \pm 3,24$ г/л ($69,3-84,3$ г/л) за відсутності вірогідної різниці між групами – $p > 0,05$.

Тобто, за нормального перебігу гестаційного процесу в корів перед родами виникає швидкоплинна, швидше за все, фізіологічна гіпопротеїнемія, яка відразу зникає після родів. Водночас за наявності у корів гнійно-некротичних уражень кінцівок протягом гестаційного процесу спостерігають тенденцію до зменшення рівня загального білка, що у період 3–4-го міс. вагітності має вірогідний характер.

Подібною протягом гестаційного процесу виявилася і динаміка вмісту в сироватці крові альбуміну. У тварин контрольної групи, тобто без ортопедичної патології, його рівень виявився найвищим у період 3–4-го міс. вагітності – $43,4 \pm 1,91$ г/л. Далі він поступово зменшувався і перед родами становив $40,4 \pm 1,7$ г/л, а після них – $43,5 \pm 1,27$ г/л, що однак не мало вірогідного характеру ($p > 0,05$) ні в одному випадку.

Водночас концентрація альбуміну в сироватці крові ортопедично хворих корів уже в період 7-го місяця вагітності була вірогідно нижчою – $37,9 \pm 1,03$ г/л, ніж у здорових тварин – $42,8 \pm 1,75$ г/л ($p < 0,05$). Після родів ця різниця виявилася ще більшою – $33,2 \pm 1,6$ та $43,5 \pm 1,27$ г/л ($p < 0,001$) відповідно. За післяродової патології та її асоціації з ортопедичною рівень альбуміну виявився ще нижчим – $31,4 \pm 3,2$ та $31,8 \pm 1,63$ г/л порівняно із його показником у здорових корів після родів ($p < 0,01$). Тобто, фактично в останніх двох випадках концентрація альбуміну зменшується за нижню межу – 38–40 % від його рівня у фракційному складі загального білка, що відповідає статусу альбуміну як негативного білка гострої фази.

Певні особливості виявлені у динаміці групи позитивних білків гострої фази. Зокрема, рівень церулоплазміну у сироватці крові здорових корів на

3–4-му місяці вагітності виявився в 1,2 раза ($p < 0,001$) вищим, ніж у ортопедично хворих – $92,5 \pm 11,5$ мг/л, а на 7-му – в 1,3 раза ($p < 0,05$) за $109,0 \pm 6,2$ мг/л у здорових. Надалі, протягом гестаційного процесу, у здорових корів він поступово зменшувався і перед родами складав лише $74,5 \pm 1,57$ мг/л ($p < 0,001$), тоді як у тварин з ортопедичною патологією зменшувався тільки до 7-го місяця вагітності – $83,4 \pm 2,5$ мг/л ($p < 0,01$). Перед родами у цих корів кількість церулоплазміну різко збільшилася до $100,6 \pm 8,0$ мг/л ($58,6$ – $137,4$ мг/л), що було в 1,4 раза ($p < 0,01$) вище, ніж у здорових тварин. Після родів у корів із здоровими кінцівками вміст у сироватці крові церулоплазміну підвищився в 1,7 раза ($p < 0,01$) до $126,0 \pm 6,3$ мг/л, а в ортопедично хворих він становив $116,7 \pm 3,3$ мг/л ($p > 0,05$), причому в останніх рівень церулоплазміну в 1,3 раза ($p < 0,001$) був вищим, ніж у першу третину вагітності – $92,5 \pm 1,56$ мг/л.

Церулоплазмін, з одного боку, частково відображає реакцію гострої фази, а з іншого, є антиоксидантним білком. У здорових корів динаміка концентрації цього білка збігається зі змінами кількості загального білка протягом гестаційного процесу, а в деякі його терміни (3–4 та 7-й місяці вагітності) вона більша, ніж в ортопедично хворих корів. Звертають на себе увагу також широкі межі лімітів церулоплазміну в останніх перед родами – $58,6$ – $137,4$ мг/л. Тобто, в цілому антиоксидантний потенціал з боку церулоплазміну в ортопедично хворих корів є недостатнім. Водночас у цих тварин його реакція як білка гострої фази розгортається з 7-го місяця вагітності та посилюється перед родами, тоді як у здорових корів – після родів. У разі виникнення як післяродової патології, так і її асоціації з ортопедичною, рівень церулоплазміну досягає найвищих значень – $146,5 \pm 18,9$ та $153,0 \pm 8,5$ мг/л ($p > 0,05$), відповідно.

Як було зазначено вище, гаптоглобін для великої рогатої худоби є найбільш видоспецифічним білком гострої фази. Як виявилось, за нормального перебігу вагітності зміни його вмісту в сироватці крові корів у різні терміни були невірогідними (рис. 5.10). Лише перед родами він становив $0,48 \pm 0,04$ г/л, що було в 1,2 раза ($p < 0,05$) вище, ніж у тварин у період 3–4-го місяців

вагітності. Навіть у корів з післяродовою патологією його рівень був не надто низьким – $0,47 \pm 0,08$ г/л ($p > 0,05$).

Натомість у всі терміни досліджень у корів з ортопедичною патологією концентрація в сироватці крові гаптоглобіну, порівняно зі здоровими коровами, була вищою: 3–4-й міс. вагітності – в 1,6 раза ($p < 0,001$); 7-й – в 1,8 ($p < 0,001$); перед родами – в 1,8 ($p < 0,01$); після родів – у 2,3 раза ($p < 0,001$). Тобто гестаційний процес у корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок перебігає в умовах досить вираженої перманентної реакції гострої фази. При цьому за коморбідного розвитку післяродової та ортопедичної патології рівень гаптоглобіну в 1,9 раза ($p < 0,01$) вищий, ніж у разі субінволюції чи метриту – $0,47 \pm 0,08$ г/л.

Отже, на підставі встановленої динаміки альбуміну, церулоплазміну та гаптоглобіну реакція гострої фази за післяродової патології у корів певною мірою більше пов'язана з механізмами розвитку гнійно-некротичних уражень кінцівок, що узгоджуються із наступними результатами досліджень динаміки вмісту в крові стабільних метаболітів NO.

Як зазначалося вище, оксиду азоту (NO) – нетипова сигнальна молекула, що має багатогранні функції, у тому числі є потужним вазодилітатором, відображає стан ендотеліальної функції та контролює функціональні перебудови у плаценті [439, 451], відіграє істотну роль у регуляції ранньої та пізньої стадії запалення, а також в антиінфекційній резистентності організму [443].

Зміни його вмісту у плазмі крові корів протягом гестаційного процесу виявилися досить динамічними (рис. 5.11). Зокрема, у період 3–4-го міс. вагітності рівень NO становив $22,02 \pm 0,55$ мкмоль/л, що є близьким до його усередненого показника у клінічно здорових корів – $24,6 \pm 1,45$ мкмоль/л, представленого у попередній роботі [452] за аналогічного методичного забезпечення.

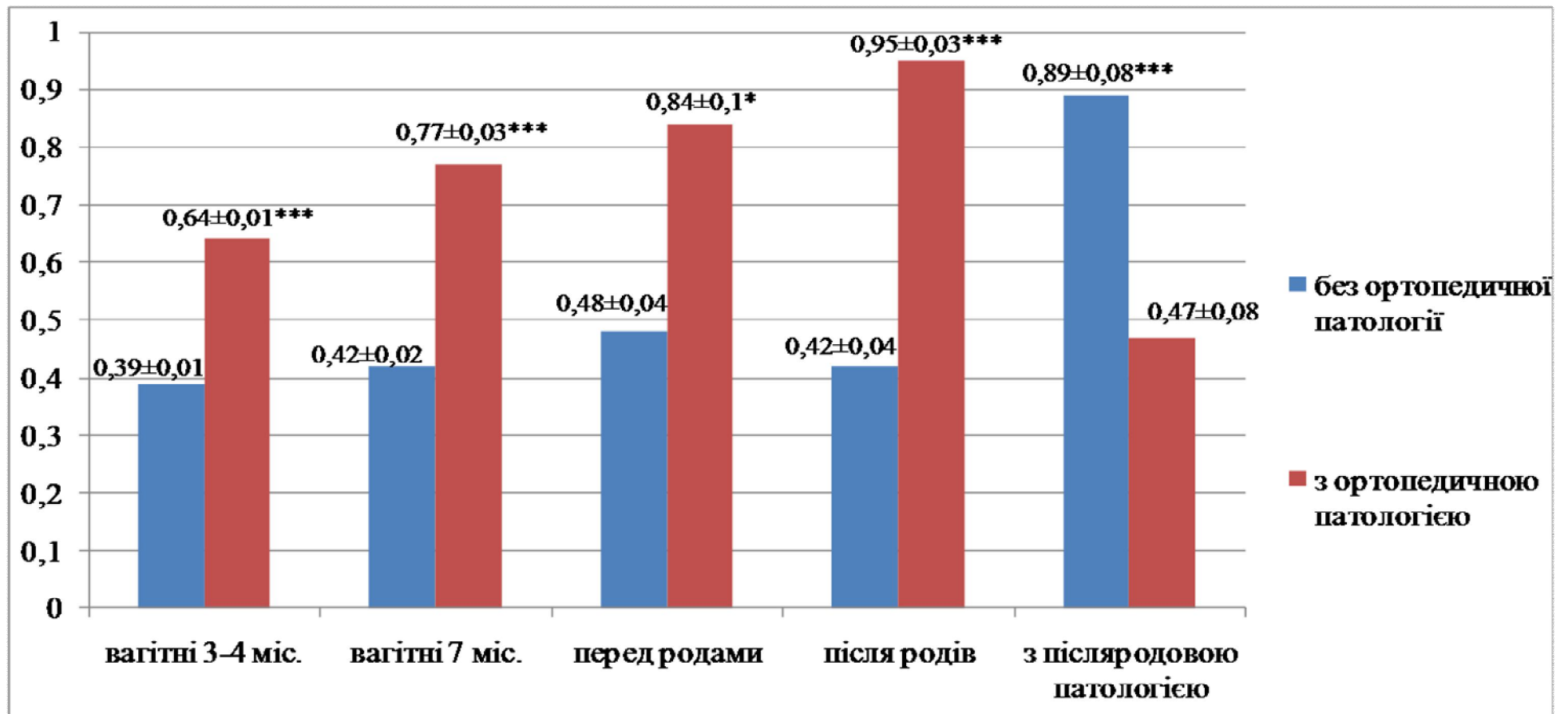


Рис. 5.10. Вміст гаптоглобіну (г/л) у сироватці крові вагітних корів та з акушерськими хворобами, залежно від ортопедичної патології

Примітка. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ порівняно з коровами з ортопедичною патологією і тваринами зі здоровими кінцівками.

Приблизно такий його рівень утримувався до 7-го місяця вагітності – $21,0 \pm 1,26$ мкмоль/л, який перед родами різко збільшувався вдвічі – до $40,4 \pm 2,3$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Після родів він повернувся до вихідного показника – $22,3 \pm 0,97$ мкмоль/л.

Водночас стосовно динаміки вмісту NO у плазмі крові корів з ортопедичною патологією протягом гестаційного процесу виявлені певні особливості. Насамперед звертає на себе увагу вірогідно нижчий у 1,4 раза ($p < 0,001$) його рівень – $15,9 \pm 0,65$ мкмоль/л, у таких тварин у період 3–4-го місяців вагітності порівняно із клінічно здоровими коровами. У період 7-го місяця вагітності він підвищувався в 1,6 раза ($p < 0,001$) до $25,1 \pm 1,59$ ммоль/л, але немає вірогідної різниці з його показником у клінічно здорових корів – $21,0 \pm 1,26$ мкмоль/л ($p > 0,05$).

Перед родами у корів з ортопедичною патологією рівень NO також підвищувався, як і у здорових корів – $40,4 \pm 2,3$ мкмоль/л, і досягав $35,4 \pm 4,8$ ммоль/л за відсутності вірогідної різниці ($p > 0,05$) між ними. Проте у хворих корів виявилися досить широкими межі лімітів – від 17,4 до 67,8 мкмоль/л, тоді як у здорових – 35,4–45,8 мкмоль/л. Тобто серед хворих корів були тварини як із низьким рівнем NO, так і зі станом його гіперпродукції, що в обох випадках є свідченням вираженої ендотеліальної дисфункції.

Після родів ситуація виявилася дещо подібною, але при цьому вміст NO у плазмі крові корів з ортопедичною патологією виявився в 1,3 раза ($p < 0,05$) більшим, ніж у здорових корів – $22,3 \pm 0,97$ мкмоль/л, і знову ж таки за досить широких меж лімітів – 22,8–42,0 мкмоль/л.

У процесі розвитку післяродової патології рівень у плазмі крові NO хворих корів виявився ($14,4 \pm 1,6$ мкмоль/л) в 1,5 раза ($p < 0,001$) нижчим, ніж у здорових тварин. Однак за її асоційованого перебігу з ортопедичною патологією він був вищим у 1,3 ($p < 0,05$), але в 1,2 раза ($p < 0,01$) нижчим за показник у здорових корів – $22,3 \pm 0,97$ мкмоль/л.

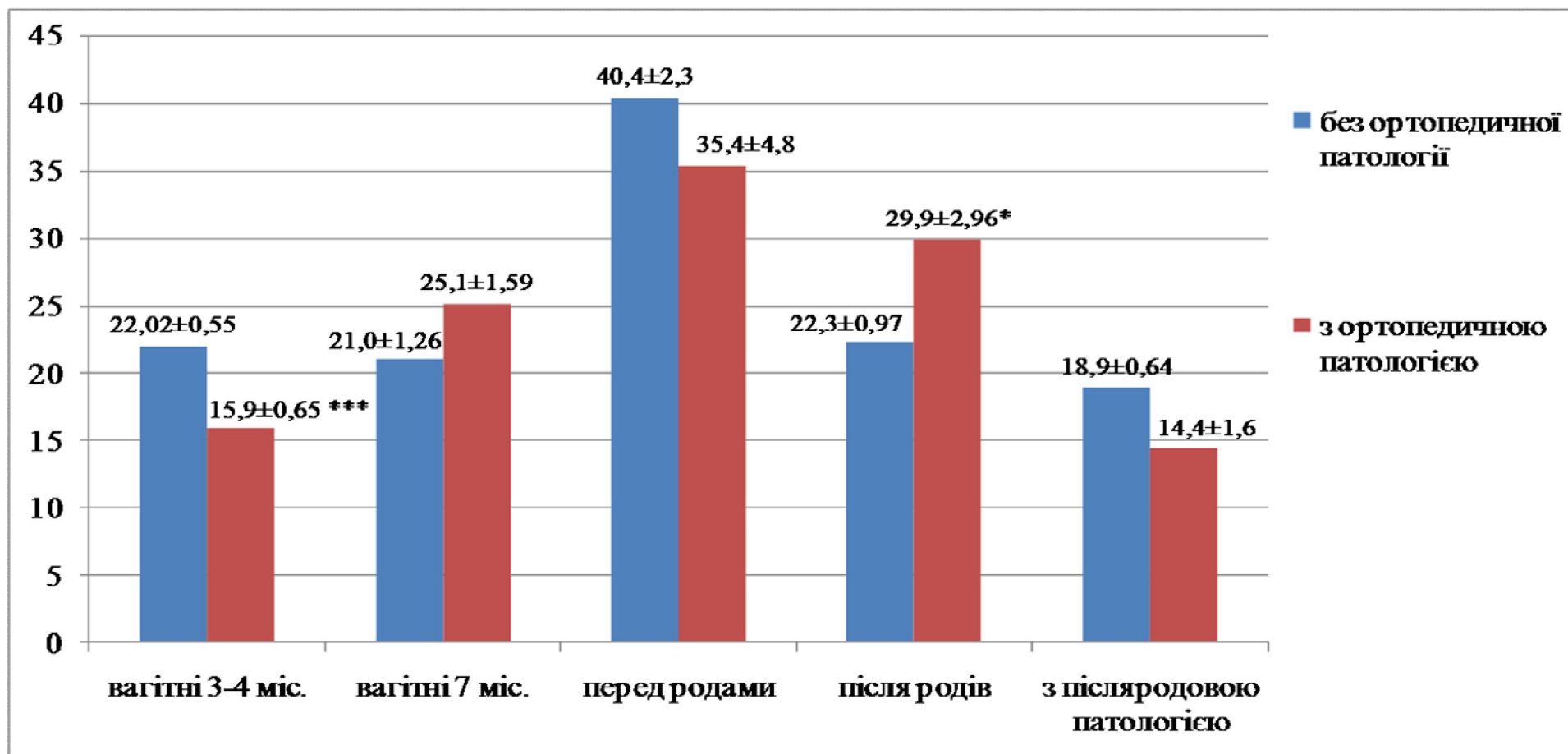


Рис. 5.11. Вміст NO (мкмоль/л) у сироватці крові вагітних корів та з акушерськими хворобами, залежно від ортопедичної патології

Примітка. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ порівняно з коровами з ортопедичною патологією і тваринами зі здоровими кінцівками.

Отже, перебіг гестаційного процесу в корів характеризується різким підвищенням вдвічі рівня у плазмі крові NO в передродовий період з наступною його нормалізацією після родів. Проте за наявності ортопедичної патології, зокрема її гнійно-некротичних нозологічних форм, у вагітних корів його рівень знижується, а в післяродовий період, навпаки, зростає, що в цілому відображає стан ендотеліальної дисфункції. Ендотеліальна недостатність у зв'язку з низьким рівнем NO притаманна і для післяродової патології у корів. У разі асоційованого її перебігу з ортопедичною патологією він дещо підвищується, але не досягає рівня у здорових корів.

У попередніх роботах [452] було доведено, що гнійно-некротичні ураження пальців у корів перебігають на фоні явищ ендотеліальної дисфункції та активації кінінозалежного фібринолізу. Причому, за їх гострих форм рівень NO підвищений, а за персистувальних і хронічних – низький, але з істотним збільшенням у крові кількості десквамованих ендотеліальних клітин. Зважаючи на це та з огляду на одержані результати власних досліджень, розвиток ендотеліальної дисфункції у зв'язку з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок ускладнює перебіг гестаційного процесу та створює патогенетичний фон для виникнення післяродової акушерської патології.

5.3. Протеїназно-інгібіторний і коагуляційний потенціали крові та синовії ділянки ураженої кінцівки

У наступному досліді вивчали загальний протеолітичний, кініновий, коагуляційний і фібринолітичний потенціали плазми крові, одержаної з різних судин за гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів. Дослідження проводили на 12 головах української молочної чорно-рябої худоби з гнійно-некротичними виразками шкіри міжпальцевого склепіння на стадії переходу гнійно-некротичної фази у грануляційну. Кров відбирали з яремної вени, черевної аорти та вени сафена хворої кінцівки.

Згортання крові за гнійно-некротичних процесів може ініціюватися медіаторами запалення із активацією на поверхні пошкодженого ендотелію

фактора Хагемана та тканинним тромбoplastином. Кінцевим етапом активації гемокоагуляції є протеолітичне дроблення фібриногену з утворенням нерозчинного фібрину, який стабілізується фактором XIII (ФХІІІ).

Як видно із табл. 5.8, рівень фібриногену практично не відрізняється у крові із аорти та яремної вени, тоді як у венозній крові, що відтікала з ураженої ділянки кінцівки, він вірогідно збільшувався до $11,9 \pm 0,6$ г/л ($P < 0,05$).

Водночас рівень активності ФХІІІ (фібринази) у плазмі крові, отриманої з будь-якої судини, не мав вірогідної різниці. Однак кількість розчинного фібрину, що має виражені прокоагулянтні властивості, у плазмі крові із вени сафена була в 1,8 рази ($p < 0,05$) більшою, ніж із аорти чи яремної вени. Молекули розчинного фібрину утворюються за протеолітичного розщеплення фібриногену під впливом тромбіну, але збільшення їх концентрації свідчить про незавершеність фібриногенезу і підвищення коагуляційного потенціалу тканин. Розчинний фібрин здатний утворювати комплекси з фібриногеном, що, ймовірно, є причиною збільшеної концентрації останнього у плазмі крові, яка відтікає з ділянки гнійно-некротичного процесу. Підтвердженням цьому є незмінна величина тромбінового часу, який відображає кінетику кінцевого етапу процесу згортання крові. Водночас у плазмі крові, що відтікає з ділянки гнійно-некротичного ураження тканин, скорочувався в 1,1 рази ($P < 0,05$) протромбіновий час, який характеризує активність чи дефіцит факторів згортання. Його скорочення за незмінного тромбінового часу свідчить про активацію коагуляційного каскаду через внутрішній шлях активації системи гемостазу, тобто через контактний фактор Хагемана (ФХІІ) під дією кінінів.

Це підтверджують і результати дослідження протеїназно-інгібіторного балансу в плазмі крові з різних судин. У першу чергу, з огляду на роботи інших дослідників [453] і показники протеолітичної активності та вмісту в плазмі крові її інгібіторів у здорової великої рогатої худоби, в цілому звертає на себе увагу досить високий рівень активності фібринолізу та сумарного протеолізу на фоні низької концентрації швидкореагуючого інгібітора СІ-І.

Таблиця 5.8

Показники прокоагуляційної активності крові з різних судин у корів із гнійно-некротичними міжпальцевими виразками

Судина	ФХІІІ, с	Тромбіновий час, с	Протромбіновий час, с	Розчинний фібрин, г/л	Фібриноген, г/л
Яремна вена, n=12	16,5±1,5	6,9±0,9	39,5±1,3	0,3±0,03	9,6±0,7
Черевна аорта, n=12	16,2±0,9	8,24±0,7	37,2±1,3	0,24±0,02	9,7±1
Вена сафена, n=12	16±1,2	6,6±0,4	34,4±0,9*	0,42±0,05* [^]	11,9±0,6* [^]

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з яремною веною.

2. [^] – $p < 0,05$ порівняно з аортою.

Тобто, присутній протеїназно-інгібіторний дисбаланс. Його формування особливо виражене на рівні ділянки локалізації гнійно-некротичного вогнища. Так, сумарна протеолітична активність плазми крові із вени сафена виявилася вищою в 1,9 ($P < 0,001$), а кількість СІ-І в 1,8 раза ($P < 0,001$) більшою, ніж в аортальній плазмі (табл. 5.9). Оскільки дослідження сумарної протеолітичної активності ґрунтується на визначенні аргінінумісних пептидів, то вона відображає активність трипсиноподібних протеїназ (плазміну, калікреїну) та пептидаз, а її компонентами у плазмі із вени сафена, у першу чергу, можуть бути кініни, плазмін і ендопептидази мікробних патогенів. Про це також свідчить незмінність величини прекалікреїну та більша в 1,2 раза ($P < 0,05$), ніж у аортальній крові, сумарна фібринолітична активність. Причому, остання вірогідно збільшувалася лише сумарно, тобто за рахунок як зовнішнього шляху

фібринолізу через тканинний активатор плазміногену, так і внутрішнього через ФХІІ (Хагемана), завдяки якому продукується не тільки плазмін, а й медіатори запалення – кініни (калідин та брадикінін).

Таблиця 5.9

Протеїназно-інгібіторний баланс плазми крові з різних судин у корів із гнійно-некротичними пальцевими виразками

Судина	Фібриноліз, мм ²			Сумарна протеолітична активність, ммоль / год.л	Калікреїн-кінінова система	
	сумарний	плазмін	t-РА		прекалікреїн, ммоль аргініну / (хв.л)	СІ-I, ммоль аргініну / (хв.л)
Яремна вена, n=12	31,3±1,3	12,2±0,5	19,1±2,2	14,4±1,6	12,9±2	4,6±0,4
Черевна аорта, n=12	27,5±1,5	11,7±1,2	15,8±1,8	15,3±1,4	12,9±3,6	3,3±0,6
Вена сафена, n=12	33,5±1,2 [•]	13,8±0,4	19,7±2	29,1±1,4 ^{**} ^{*•••}	11,9±3,9	6,0±0,5 ^{••}

Примітки: 1. *** – p<0,001 порівняно з яремною веною.

2. • – p<0,05; •• – p<0,01; ••• – p<0,001 порівняно з аортою.

Отже, наслідком гнійно-некротичних уражень тканин у ділянці пальців є надходження в кровообіг протеолітичних ферментів медіаторного і бактеріального типу, продуктів розщеплення їх субстратів з прокоагулянтними властивостями за зниженого інгібіторного потенціалу крові, що відображає перехід місцевого гнійно-запального процесу в системний запальний синдром, причому такий медіаторно-протеїназний пресинг виникає навіть на стадії формування грануляційного бар'єру гнійно-некротичного вогнища.

Нерідко гнійно-некротичні процеси в ділянці пальців, особливо під час їх масового прояву, супроводжуються гнійними тендовагінітами і бурситами в ділянці заплеснового суглоба та його артритидами, що опосередковано свідчить про системний характер дії продуктів гнійно-запальних осередків у ділянці

пальців. Власне саме це стало підставою для вивчення стану інгібіторного потенціалу та продуктів активації коагуляційних процесів у синовіальній рідині заплесного суглоба уражених гнійно-некротичним процесом кінцівок у корів.

При цьому синовіальну рідину відбирали із заплесного суглоба (кінцівки з гнійно-некротичним ураженням у ділянці пальців) у хворих корів чорно-рябої породи (n=7) віком 3–5 років, у клінічно здорових – віком 3–5 років (n=5) та здорових телиць віком 12–16 міс. (n=5).

Дослідженнями встановлено (табл. 5.10), що у синовії клінічно здорових тварин міститься досить значна кількість розчинного фібрину (РФ), яка варіює залежно від віку тварин. У клінічно здорових телиць він становив $13,5 \pm 3,3$, тоді як у клінічно здорових корів був значно вищим – $21,1 \pm 4,42$ мг/100 мл ($p < 0,05$). Такі відмінності зумовлені віковою динамікою становлення протеїназно-інгібіторного і фібринолітичного потенціалу синовії та синовіальної оболонки суглоба, причому за цими ж даними в нормі у синовію молекули фібриногену не проникають. Отже, за представленими результатами встановлено, що через мікроциркуляторне русло синовіальної оболонки проникають продукти метаболізму фібриногену, зокрема розчинний фібрин. При цьому слід взяти до уваги, що він не здатний до згортання.

Разом з тим у корів з ортопедичною патологією відмічали вірогідне збільшення вмісту РФ у синовії – до $36,7 \pm 4,89$ мг/100 мл, що в 1,7 раза ($p < 0,05$) перевищувало його показник у клінічно здорових та в 2,7 раза ($p < 0,05$) – у телиць. Таке збільшення кількості РФ у синовії хворих тварин, з одного боку, зумовлюється активацією протеолітичного каскаду в синовіальній оболонці у зв'язку із персистенцією медіаторів запалення у біологічних рідинах організму внаслідок розвитку запальних процесів у дистальних ділянках кінцівок; з іншого, свідчить про підвищення проникності ендотелію мікроциркуляторного русла синовіальної оболонки для продуктів запальної реакції, що циркулюють у кровоносному руслі.

Це підтверджують і показники інгібіторного потенціалу синовії. Тут також у його формуванні суттєву роль відіграє віковий фактор. У першу чергу

це стосується α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -ІП), який синтезується в печінці, а його концентрація в синовії збільшується з віком. У синовію він надходить із крові, тоді як α_2 -макроглобулін синтезується макрофагами синовіального середовища та ендотелієм [454].

Таблиця 5.10

**Вміст розчинного фібрину та інгібіторів протеїназ у синовії
великої рогатої худоби**

Групи тварин	РФ, мг/100 мл	α_1 -ІП, мкмоль/л	α_2 -М, г/л
Хворі корови (n=7)	36,7±4,89*	33,4±10,1	0,95±0,15*
Клін. здорові телиці (n=5)	13,5±3,3*	9,61±3,05*	0,48±0,08*
Клін. здорові корови (n=5)	21,1±4,42	35,3±11,9	0,46±0,05

Примітка. * – $p < 0,05$; решта – $p > 0,05$, порівняно з клінічно здоровими коровами.

Зокрема, вміст у синовії α_1 -ІП у клінічно здорових корів виявився в 3,7 раза більшим ($p < 0,05$), ніж у телиць. У хворих корів він не змінювався. Водночас кількість α_2 -М у хворих корів була в 2,1 раза ($p < 0,05$) більшою, ніж у здорових. Як відомо [454], α_2 -М – єдиний в організмі універсальний інгібітор протеїназ, який водночас лише обмежує їх активність, завдяки чому виконує регулюючу роль у реакціях гемостазу, фібринолізу, активації комплементарної та кінінової систем, а також у презентації антигенів макрофагам. Значне підвищення його концентрації у тканинах також може бути свідченням посилення їх імунореактивності з елементами сенсibiliзації.

Отже, істотне збільшення в синовії заплесного суглоба кінцівок з гнійно-некротичними ураженнями пальців у корів концентрації розчинного фібрину та α_2 -М є свідченням посилення в синовіальній оболонці ендотеліальної функції та коагуляційних процесів у її мікроциркуляторному

руслі на підґрунті сенсibiliзації, що може бути (тригерним) пусковим фактором розвитку запалення в суглобі. Зокрема, раніше експериментально було доведено [455], що введення у суглоб комплексу α_2 -М з протеїназами зумовлює розвиток синовіту, який морфологічно характеризувався накопиченням макрофагів у периваскулярному просторі, проліферацією синовіальних клітин та міграцією лейкоцитів у синовіальну рідину.

5.4. Стан системи гемостазу

Гемостаз структурно та функціонально пов'язаний через загальні механізми активації й інгібування з калікреїн-кініновою, імунною, ендокринною системами і системою комплементу [201, 456], його фактори моделюють запальні, імунні, метаболічні та репродуктивні процеси [457–460].

Значної трансформації гемостаз зазнає у самок під час вагітності. Зокрема, у зв'язку з гестаційним процесом збільшується об'єм плазми крові на 35–40 %, вміст фібриногену вдвічі, протромбіну, факторів VII–X, адгезивності тромбоцитів за одночасного зниження фібринолітичної активності та рівня фібриностабілізуючого фактора. Тобто, гравідарні процеси перебігають на тлі гіперкоагуляції [201, 461]. Встановлено [201, 460, 462–464], що специфічними гемостазомодельовальними факторами під час вагітності стають Th-залежний тип імунної відповіді та зміни цитокінового профілю, зрушення у співвідношенні статевих стероїдів, механізми плацентогенезу, функціонування фетоплацентарного ендотелію, ендотелію судин матки і трофобласту, плацентарний оксид азоту, D-димери фібриногену, плацентарні й фетальні білки. Однак у репродуктології корів питанням гемостазу в діагностичному й профілактичному сенсі присвячено недостатньо уваги.

Протягом гестаційного процесу у клінічно здорових корів встановлені досить динамічні зміни показників коагуляції та фібринолітичної ланки гемостазу (табл. 5.11). Зокрема, в усі терміни вагітності та після родів виникає гіперфібриногенемія. З огляду на рівень фібриногену в плазмі великої рогатої худоби в нормі – 3,9 г/л, її піки встановлені у періоди 35-го дня вагітності –

6,1±0,3 г/л та 2–5-ї доби після розтелення – 7,0±0,4 г/л. У період 3-го місяця вагітності кількість фібриногену в плазмі крові зменшується в 1,2 раза ($p<0,05$) до 5,0±0,4 г/л, далі невірогідно коливається приблизно на цьому ж рівні, а після родів підвищується в 1,4 раза ($p<0,01$). Проте на 15-ту добу після родів його рівень знижується в 1,6 раза ($p<0,001$) до помірної величини – 4,3±0,18 г/л, близької до норми. Водночас у групі корів з акушерською та гінекологічною патологією виявлена гіперфібриногенемія на рівні 5,2±0,8 г/л, що не мало вірогідної різниці з попереднім показником. Тобто, у групі корів, ймовірно, були тварини з нормальним чи зменшеним рівнем фібриногену.

Біохімічними маркерами активації коагуляційної ланки гемостазу вважають розчиний фібрин (РФ), який вказує на тромбінемію, здатний каскадно посилювати коагуляційний процес та відображає стан тромбофілії. За норми у плазмі крові великої рогатої худоби виявляють лише його сліди, тобто концентрація не перевищує 0,005 г/л. У період з 3-го по 8-й міс. вагітності та через 15 діб після розтелення лише у деяких корів виявляли слідові кількості РФ від 0,001 до 0,01 г/л. Водночас на 35-й день вагітності та за дві доби до і після родів у корів обох груп реєстрували РФ в концентраціях 0,04±0,008, 0,01±0,007 та 0,01±0,005 г/л відповідно. Проте найвищий його показник виявився у корів з акушерською та гінекологічною патологією – 0,064±0,005 г/л.

Аналіз загальних коагуляційних тестів – активованого часткового тромбoplastинового часу та протромбінового індексу також дозволяє виявити певні особливості коагуляційного процесу за вагітності у корів.

Показники АЧТЧ спочатку вірогідно збільшувалися до 51,0±1,4 с ($p<0,001$) у період 3-го міс. вагітності та 47,3±1,6 с на її 35-й день. В подальшому з 5-го місяця вагітності він скорочується в 1,3 раза ($p<0,001$), утримується в межах 38,1–39,7 с протягом вагітності, а перед родами знову повертається до приблизно початкового рівня – 50,3±1,1 с ($p<0,001$).

Таблиця 5.11

Стан системи гемостазу у корів протягом вагітності, після родів та за акушерської і гінекологічної патології

Термін	Ф, г/л	РФ, г/л	АЧТЧ, с	ПІ, %	ПРФ, мкг/мл	ФНФП, мг/мл	ПС, %	ПАТ, і.е./мл	ПАІ-1 і.е./мл
35 днів вагітності (n=10)	6,1±0,3	0,04±0,007	47,3±1,6	91,0±1,0	0	0,88±0,2+	97,0±12,7	1,15±0,09	35,7±1,7
3-й міс. (n=10)	5,0±0,4*	до 0,005	51,0±1,4**	82,7±2,0**	0	0	87,0±1,8	0,99±0,05	43,5±1,7
5-й міс. (n=10)	5,2±0,7	до 0,01	39,7±1,6*** +	81,7±1,8	0	0	85,2±0,8	0,84±0,04	28,5±1,9***
7-й міс. (n=10)	4,9±0,4	до 0,001	38,3±1,5++	86,1±1,9+	0	0,4±0,1+++	90,3±1,7	0,32±0,08***	44,1±0,9***
8-й міс. (n=10)	3,5±0,9	до 0,001	38,1±1,9++	89,6±1,8	0	0,12±0,08+++	98,0±0,9 ++	0,7±0,05***	39,2±1,2**
2–3-я доба до розтєлення (n=10)	5,1±0,5	0,01±0,007 +	50,3±1,1***	101,0±1,9***	0	0	89,3±0,6+	0,64±0,03+++	46,9±1,3***
2–5-а доба після розтєлення (n=10)	7,0±0,4**	0,01±0,005	36,6±1,9***	74,3±3,3*** +++	0	0,17±0,05+++	72,0±1,4	0,8±0,07+	45,7±1,8
15 дїб після розтєлення (n=10)	4,3±0,18***	0,004±0,002 +	43,0±1,0	79,6±1,9+++	2,0±1,0	0	88,3±1,6	0,71±0,05+++	33,8±0,8*** +++
Акушерська та гінекологічна патологія без ортопедичної (n=10)	5,2±0,8	0,064±0,05	49,3±3,3	98,4±2,5	7,5±0,4 +++	1,9±0,34	68,0±1,3	0,38±0,08	45,8±0,9

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з попереднім терміном.

2. + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; +++ – $p < 0,001$ порівняно із хворими тваринами

Тобто, за вагітності посилюється коагуляційний потенціал крові, що має фізіологічно адаптований характер, однак після родів на 2–5-ту добу АЧТЧ різко скорочується в 1,2 раза до $36,6 \pm 1,9$ с ($p < 0,001$), що поряд з наявністю РФ відображає стан тромбофілії. Це безумовно має суттєве фізіологічне значення для попередження кровотечі у зв'язку з родами. Однак у разі дії додаткових факторів – родова травма, інфікування, метаболічні порушення, наявність гнійно-запальних процесів, сенсibilізація організму, це є підґрунтям до виникнення не тільки тромбозів, а й до розвитку післяродової патології у корів.

Подібною виявилась динаміка і ПІ. Проте після родів він виявився досить низьким: $74,3 \pm 3,3$ % ($p < 0,001$) на 2–5-ту та $79,6 \pm 1,9$ % на 15-ту добу за норми 100 %. Однак як тест АЧТЧ, так і ПІ виявилися в межах нормальних величин у корів з акушерською і гінекологічною патологією, що свідчить про недостатню інформаційність загальних коагуляційних тестів.

Водночас продукти розщеплення фібрину/фібриногену, представлені Д-димером, виявлялися лише на 15-ту добу після розтєлення у невеликій кількості – $2,0 \pm 1,0$ мкг/мл, і тільки у деяких корів з акушерською та гінекологічною патологією у значній кількості – $7,5 \pm 0,4$ мкг/мл ($p < 0,001$).

Додатковим тестом для виявлення тромбофілії є рівень функціонально неактивних форм протромбіну (ФНФП), які не виявлялися на 3, 5-му міс. вагітності та до розтєлення і на 15-ту добу після нього. На 35-й день вагітності їх рівень виявився найвищим $0,88 \pm 0,2$ мг/мл, на 7-му місяці значно меншим – $0,4 \pm 0,1$ мг/мл і ще меншим на 8-му – $0,12 \pm 0,08$ та через дві доби після родів – $0,17 \pm 0,05$ мг/мл. Проте надзвичайно високим він виявився у корів з акушерською та гінекологічною патологією.

Оцінка фізіологічного чи патофізіологічного значення посилення коагуляційного стану істотною мірою залежить від рівня антикоагуляційного потенціалу крові, зокрема природного антикоагулянта протеїну С, який протягом вагітності коливався в межах 85–97 %. Проте через 2 доби після розтєлення він різко знизився до $72,0 \pm 1,4$ %, а у хворих корів – до $68 \pm 1,3$ %. Дефіцитом протеїну С вважається рівень < 70 %, тобто за родів різко

зменшується антикоагуляційний потенціал крові, а за акушерської і гінекологічної патології розвивається його дефіцит.

До 3-го місяця вагітності рівень тканинного активатора плазміногену знаходився в близьких до норми межах. Проте на 35-й день вагітності його інгібітор PAI-1 був досить низьким – $35,7 \pm 1,7$ і.о./мл за норми $45,8 \pm 0,8$, що, напевно, пов'язано з активним формуванням плаценти. У подальшому активність t-PA зменшувалася і на 7-му місяці вагітності досягла найнижчого рівня – $0,32 \pm 0,08$ і.о./мл ($p < 0,001$). Далі вона знову підвищувалася і коливалася в межах $0,64$ – $0,8$ і.о./мл, але за високих показників інгібітора. Лише на 15-ту добу після розтєлення активність PAI-1 різко зменшилася до $33,8 \pm 0,8$ і.о./мл. Водночас у корів з акушерською та гінекологічною патологією виявили низький рівень t-PA – $0,38 \pm 0,05$ і.о./мл за високої активності його інгібітора – $45,8 \pm 0,9$ і.о./мл.

Фізіологічні зміни системи гемостазу протягом вагітності та формування гіперкоагуляційного синдрому в корів з акушерською і гінекологічною патологією істотною мірою ускладнюються за наявності у них патології кінцівок і, зокрема, гнійно-некротичних уражень пальців (табл. 5.12). За гнійно-некротичних уражень кінцівок у вагітних і корів з акушерською та гінекологічною патологією прослідковується тенденція до збільшення сумарної протеолітичної активності плазми крові кінінового типу. При цьому вміст у ній універсального інгібітора протеїназ α_2 -M суттєво знижений у корів з ортопедичною патологією: на 3–6-му міс. вагітності – в 1,6 раза ($p < 0,05$), з післяродовим метритом – в 1,8 раза ($p < 0,05$), а з гінекологічною патологією – в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Поряд з цим, у корів з гнійно-некротичними ураженнями пальців у всіх випадках суттєво більший рівень у плазмі крові фібриногену – в 1,2–1,3 раза, прослідковується тенденція до вищої концентрації розчинного фібрину, яка в період 7–9-го місяців вагітності більша у 2,7 раза ($p < 0,05$), що свідчить про потужну тромбінемію. Останнє також вказує на скорочення протромбінового і тромбінового тестів активації зовнішнього шляху коагуляційного каскаду, що

за післяродового метриту і гінекологічної патології носить вірогідний характер, про що свідчить збільшення показників в 1,3 та 1,1 ($p < 0,05$) і в 2,1 та 1,5 ($p < 0,001$) рази відповідно.

Водночас, незважаючи на потужний гіперкоагуляційний процес, активність фібриностабілізуючого фактора XIII у корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців виявилася істотно меншою ($p < 0,05$): в 1,3 рази у період 3–6-го міс. вагітності; в 1,3 – за метриту; в 1,2 рази – за гінекологічної патології. Це свідчить про неповноцінність фібринових бар'єрів.

Таким чином, гестаційний процес у корів супроводжується гіперкоагуляційним станом, який характеризується гіперфібриногенемією, посиленням активності факторів згортання крові у його зовнішньому шляху. При цьому в періоди 35 днів, 7 і 8 міс. вагітності та після родів у крові корів з'являються маркери тромбофілії – розчинний фібрин та функціонально неактивні форми протромбіну. Ці явища прогресують у разі акушерської та гінекологічної патології з розвитком дефіциту антикоагуляційних факторів на фоні пригнічення зовнішнього шляху фібринолізу, що відображає стан коагулопатії споживання як однієї із форм дисемінованого внутрішньосудинного мікрозгортання крові.

Функціонування гемостазу за вагітності в корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок ускладнюється надмірною продукцією прозапальних і недостатнім рівнем протизапальних цитокінів, порушеннями метаболізму фібриногену з високою концентрацією маркерів тромбофілії, формуванням дефіциту природних антикоагулянтів та інгібіторів протеїназ, що в цілому є патологічним ланцюгом системного запального синдрому.

Матеріали розділу 5 опубліковані в наступних працях [394, 465–478].

Таблиця 5.12

Показники гемостазу у вагітних корів, за акушерської, гінекологічної та ортопедичної патології

Термін вагітності та патологія	Кількість тварин	α_2 -М, г/л	СПА, ммоль-год/л	Fg, г/л	РФ, мг%	Ф XIII, %	ПЧ, с	ТЧ, с
3–6-й міс. тільності	27	<u>0,83±0,6</u>	<u>26,1±3,7</u>	<u>3,9±0,3*</u>	<u>74±15,7</u>	<u>44,3±4,7*</u>	<u>48,5±2,1</u>	<u>5,2±0,5</u>
	13	1,1±0,2	19,1±3,4	3,0±0,23	72,6±17,2	57,0±4,0	57,7±4,0	6,1±0,38
7–9-й міс. тільності	27	<u>0,94±0,2</u>	<u>29,6±3,0</u>	<u>4,0±0,27*</u>	<u>160,0±36,0*</u>	<u>49,1±8,7</u>	<u>53,7±8,0</u>	<u>5,2±0,3</u>
	13	0,97±0,05	22,1±4,1	3,3±0,2	59,8±9,7	62,0±6,4	53,2±10	5,2±0,4
Метрит	27	<u>0,70±0,1*</u>	<u>30,6±4,4</u>	<u>6,5±0,4*</u>	<u>45,6±6,3</u>	<u>45,0±4,3*</u>	<u>22,4±1,1**</u>	<u>4,2±0,33***</u>
	13	1,25±0,2	20,9±3,8	5,4±0,41	30,2±4,1	60,4±3,2	29,0±1,64	8,9±0,62
Гінекологічні хвороби	27	<u>0,84±0,13*</u>	<u>25,7±4,6</u>	<u>5,7±0,37*</u>	<u>56,8±6,64</u>	<u>58,2±2,2*</u>	<u>27,2±0,97*</u>	<u>4,8±0,18***</u>
	13	1,31±0,13	21,1±4,6	4,3±0,47	49,9±9,47	67,5±2,5	31,0±1,51	6,98±0,41

Примітки: 1. Чисельник – тварини з ортопедичною патологією, знаменник – без ортопедичної патології.

2. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з показниками корів без ортопедичної патології.

РОЗДІЛ 6

ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСУ СУЧАСНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕКРОБАКТЕРІОЗНИХ УРАЖЕНЬ ПАЛЬЦІВ У ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ

Некробактеріозні ураження кінцівок створюють істотні проблеми для сучасного молочного скотарства. У зв'язку з багатофакторністю цього інфекційно-запального процесу можливі різноманітні його маніфестація і форми перебігу – латентна, гостра, персистувальна, за яких створюється патогенетичне підґрунтя для розвитку акушерської та гінекологічної патології. Спалахи некробактеріозу здебільшого спочатку проявляються різними клінічними формами гнійно-некротичних уражень кінцівок, від вчасного й ефективного лікування яких значною мірою залежить дизадаптація систем саногенезу організму великої рогатої худоби. Зважаючи на це, було розроблене комплексне лікування некробактеріозних уражень пальців у бугайців вагою 250–350 кг за масового їх спалаху.

Характерними етіологічними особливостями захворювання є перманентна персистенція його збудника *Fusobacterium necroforum* в організмі тварин, а розвиток інфекційно-запального процесу супроводжується рановою поліінфекцією, до якої входять *Cl. perfringens*, *St. aureus*, *Corynebacterium pyogenes*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. coli*. При цьому специфічна профілактика, як правило, малоефективна, а збудники цієї ранової інфекції мають високий рівень антибіотикорезистентності [479].

Недостатність та неповноцінність лікувально-профілактичних заходів пов'язана також із наявністю низки інших сприятливих етіологічних чинників: генетично зумовлені імунодефіцити, неадекватні санітарно-гігієнічні умови утримання тварин, фактор високої продуктивності, генетично чи технологічно зумовлена низька резистентність тканин копитаць, неоптимальна годівля і порушення рубцевого травлення, наявність акушерської та гінекологічної патології [401, 425].

Здебільшого ці фактори усунути повністю неможливо або ж вони мають віддалений вплив чи діють спорадично. У зв'язку з цим, важливими заходами у разі стаціонарного неблагополуччя ферм молочної худоби є спрямована селекційно-зоотехнічна робота щодо некробактеріозу, контроль і корекція годівлі, профілактика акушерської та гінекологічної патології, системне комплексне лікування гнійно-некротичних уражень кінцівок для місцевої і загальної санації організму тварин від високовірулентних популяцій збудника захворювання.

Некробактеріоз у бугайців мав класичний прояв. Головним чином, уражувалася шкіра міжпальцевого склепіння, м'якуш та ділянка вінчика, зрідка виявляли виразку підошви. Ураження м'якуша та підошви характеризувалися гнійно-некротичним розпадом основи шкіри, відшаруванням рогу та утворенням виразок. У складних випадках зона некрозу суттєво збільшувалася та поширювалася в ділянку вінчика, з формуванням його флегмони. Здебільшого відмічали кульгавість опірної кінцівки, а у складних випадках – хвора кінцівка взагалі не включалась у функцію опори.

Незважаючи на значний ступінь ураження, комплексна схема лікування суттєво скорочувала тривалість усіх фаз гнійно-запального процесу та прискорювала одужання тварин порівняно з контролем (рис. 6.1).

Найбільш динамічно клінічні ознаки змінювалися у тварин I та II груп, у яких термін одужання скорочувався в 1,6 рази ($p < 0,001$), причому рецидивів хвороби у них після проведених лікувальних заходів не виявляли протягом року.

Дещо повільніше, проте з вірогідною різницею ($p < 0,05$), відбувалася епітелізація ушкоджених ділянок у тварин, яким застосовували лише препарат Авестим (III група). Термін їх одужання складав близько 11 діб, тоді як у контрольних – $13,2 \pm 0,58$. Надалі у деяких бугайців контрольної групи реєстрували рецидиви хвороби.

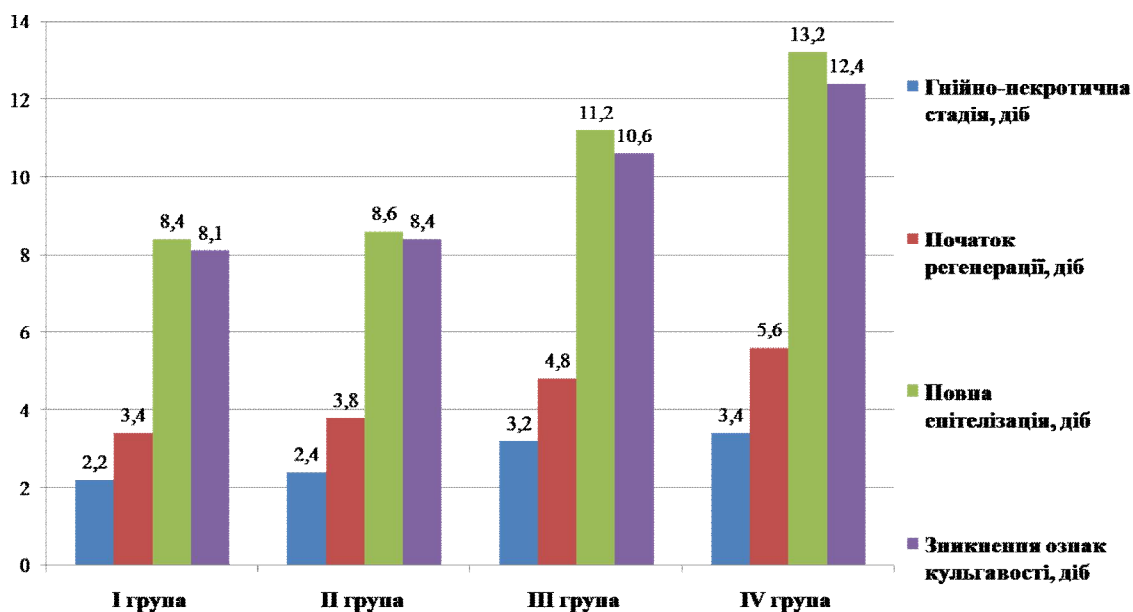


Рис. 6.1. Клінічна характеристика лікувальних заходів у бугайців, хворих на некробактеріоз

Гематологічні показники бугайців, хворих на некробактеріоз, знаходилися в межах відомих референтних значень, проте спостерігали зниження рівня гемоглобіну в 1,1 ($p < 0,05$) та збільшення кількості лейкоцитів в 1,3 рази ($p < 0,01$) порівняно з середніми показниками клінічно здорових тварин цієї технологічної групи.

Після проведення комплексних лікувальних заходів відмічали позитивну динаміку досліджуваних гематологічних показників (рис. 6.2) у тварин усіх груп, проте ці зміни вірогідними були лише у першій та другій дослідних групах. Поряд з цим, найвищим уміст гемоглобіну виявився у тварин другої дослідної групи, у яких він у 1,1 рази ($p < 0,05$) перевищував такий у контрольних – $118,7 \pm 3,09$ г/л. Така дія, з одного боку, зумовлена бактерицидним ефектом антибіотиків на фузобактерії та асоціативний пейзаж мікроорганізмів у вогнищі ураження, що зменшувало резорбцію у кров їх токсинів, у тому числі й гемолізіну. З іншого боку, антибактеріальний ефект послаблював інфекційно-запальний процес, тим самим зменшував персистенцію медіаторів запалення, переважна більшість яких діють токсично на еритроцитарну мембрану.

Лейкоцитарна реакція у тварин з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців характеризувалася збільшенням кількості лейкоцитів у 1,3 раза ($p < 0,01$), порівняно з такими показниками у клінічно здорових тварин, хоча їх середнє значення варіювало в межах референтних величин.

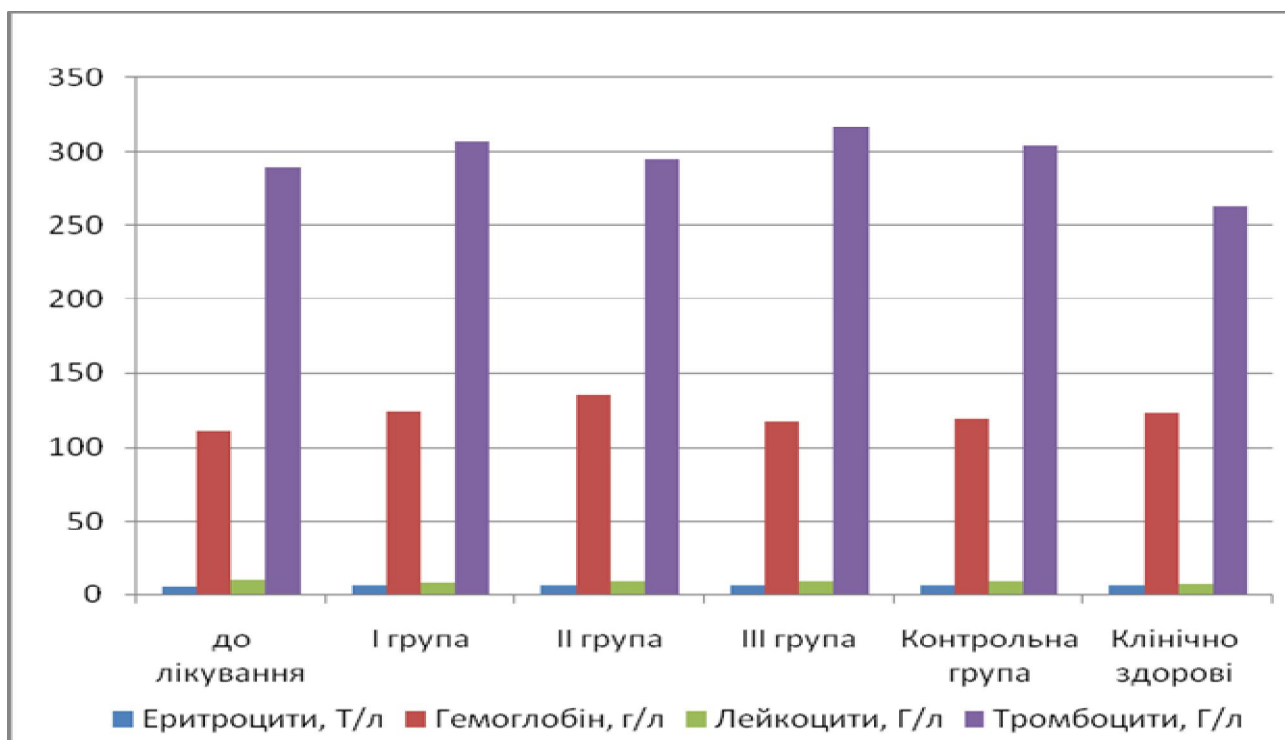


Рис. 6.2. Динаміка гематологічних показників у бугайців, хворих на некробактеріоз

Після лікування у хворих тварин виявляли зменшення кількості лейкоцитів порівняно з показниками до лікування, утім вірогідний характер воно мало лише у тварин, яким застосовували цефтіоклін з авестимом (I група) – $8,04 \pm 0,66$ г/л ($p < 0,05$).

З огляду на загальну динаміку лейкоцитів та тромбоцитів, помітною була тенденція до збільшення їх кількості у тварин, яким застосовували лише авестим (III дослідна група). Враховуючи, що ці клітини є ключовими елементами системи запалення та імунітету, застосування такого імуномодулятора певною мірою може посилювати імунний потенціал через помірну активацію клітинного компонента імунної системи.

На це також вказували показники імунного статусу (ЦК) тварин, яким застосовували авестим. Зокрема, на фоні загального збільшення кількості великих ЦК (табл. 6.1) у тварин усіх груп, найменше їх виявляли у I – $114,8 \pm 15,4$ (авестим+цефтіоклін) та III – $124,0 \pm 18,1$ ум. од (авестим) дослідних групах. Проте більш показовими виявилися малі циркулюючі імунні комплекси, кількість яких у тварин, яким застосовували імуномодулятор, мала тенденцію до зниження в 1,1 раза ($p > 0,05$) порівняно з хворими – $413,9 \pm 40,5$ ум. од, тоді як у решти їх кількість збільшувалася, а в II дослідній групі була в 1,3 раза ($p < 0,05$) вищою.

Таблиця 6.1

Динаміка ЦК та МСМ у бугайців, хворих на некробактеріоз, ум. од

Групи тварин	ЦК		МСМ
	великі	малі	
Хворі (до лікування) (n=15)	$64,36 \pm 9,12$	$413,9 \pm 40,5^{\bullet}$	$0,05 \pm 0,009^{\bullet}$
I дослідна (n=10)	$114,8 \pm 15,36^{*\bullet\bullet}$	$380,6 \pm 45,30$	$0,14 \pm 0,015^{***\bullet\bullet}$
II дослідна (n=10)	$168,0 \pm 12,20^{***\bullet\bullet\bullet}$	$550,6 \pm 33,85^{*\bullet\bullet\bullet}$	$0,11 \pm 0,006^{***\bullet}$
III дослідна (n=10)	$124,0 \pm 18,13^{*\bullet\bullet\bullet}$	$389,7 \pm 64,24$	$0,06 \pm 0,012$
Контрольна (n=10)	$157,6 \pm 15,09^{***\bullet\bullet\bullet}$	$427,0 \pm 68,73$	$0,05 \pm 0,028$
Клінічно здорові (n=15)	$54,3 \pm 7,84$	$293,7 \pm 40,22$	$0,082 \pm 0,009$

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; решта – $p > 0,05$ порівняно з хворими до лікування.

2. \bullet – $p < 0,05$; $\bullet\bullet$ – $p < 0,01$; $\bullet\bullet\bullet$ – $p < 0,001$; решта – $p > 0,05$ порівняно з клінічно здоровими.

Зменшення кількості циркулюючих імунних комплексів під впливом авестиму додатково свідчить про позитивний (стимулювальний) його ефект на систему клітинного імунітету, оскільки відомо [402], що елімінацію ЦК з організму забезпечує саме система мононуклеарних макрофагів.

Поряд з цим, лікувальні схеми, до яких входив антибіотик, зумовлювали незначне підвищення рівня молекул середньої маси у тварин першої – $0,14 \pm 0,015$ ($p < 0,001$) та другої груп – $0,11 \pm 0,006$ ум. од. ($p < 0,001$), порівняно з хворими до лікування, що є свідченням посилення процесів протеолізу та виведення збудника з організму тварин.

За розвитку гнійно-некротичних уражень кінцівок формуються коагулопатії (табл. 6.2) і реакції гострої фази, внаслідок чого збільшується чи зменшується концентрація у крові білків різних груп.

Таблиця 6.2

Динаміка показників гемокоагуляції

Група тварин	Показники		
	фібриноген, г/л	фібриназа, у проц.	заг. білок, г/л
Клінічно здорові, n=15	$2,7 \pm 0,23$	100	$79,6 \pm 5,09$
До лікування, n=15	$3,2 \pm 0,33$	$76,2 \pm 5,73^{***}$	$84,8 \pm 4,90$
Антибіотик, авестим, n=10	$3,8 \pm 0,39^*$	$150,5 \pm 7,50^{***\wedge\wedge}$	$96,2 \pm 5,60$
Антибіотик, n=10	$4 \pm 0,40^*$	$147,9 \pm 14,10^{***\wedge\wedge}$	$83 \pm 1,80$
Авестим, n=10	$3,75 \pm 0,22^*$	$143,9 \pm 12,10^{***\wedge\wedge}$	$78,9 \pm 40$
Контроль, n=10	$3,9 \pm 0,46^*$	$188 \pm 10,20^{***\wedge\wedge}$	$79,2 \pm 50$

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з клінічно здоровим

2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ ^ – $p < 0,001$ порівняно з показниками до лікування.

Концентрація фібриногену до початку лікування була дещо підвищеною, але невірогідно. За проведеного лікування в усіх групах встановлено вірогідне її збільшення, що може свідчити про позитивну динаміку перебігу запального процесу, формування повноцінного грануляційного бар'єру та відсутність передумов для розвитку коагулопатії споживання.

Вірогідно знижений в 1,3 раза ($p < 0,001$) до початку лікування рівень фактора XIII – $76,2 \pm 5,7$ % є ознакою зменшення коагуляційного потенціалу тканин, непомірно високої активації протеолітичних процесів під впливом ендотоксинів патогенної мікрофлори. Водночас на 7-му добу лікування в усіх групах було відмічено виражену різною мірою позитивну динаміку перебігу гнійно-некротичних уражень на кінцівках, грануляцію дефектів та їх поступову епітелізацію, що знаходить своє відображення у динамічному підвищенні активності фактора XIII у дослідних і контрольній групах.

Однією з основних функцій церулоплазміну є нейтралізація вільних радикалів, які звільняються зовні активованими макрофагоцитами і нейтрофілами, а також за інтенсифікації вільно-радикального окиснення в осередках запалення. Встановлено (табл. 6.3), що одночасне застосування антибактеріального препарату та імуностимулятора супроводжувалося швидкою нормалізацією його вмісту.

У другій та третій дослідних групах ситуація була подібною. Рівень МДА істотно не відрізнявся, хоча у контрольній він був значно нижчим – $2,8 \pm 0,4$ ммоль/л. Встановлено зниження концентрації гаптоглобіну в усіх дослідних групах, тоді як у контрольній цей показник був невірогідним.

За гнійно-некротичних уражень кінцівок у великої рогатої худоби посилюються коагуляційні процеси з боку судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостаз (табл. 6.4), на що вказує підвищений сумарний індекс агрегації тромбоцитів (СІАТ) – $71,8 \pm 2,39$ %, особливо швидкість агрегації тромбоцитів (ШАТ) – $0,36 \pm 0,050$ ум. од/хв ($p < 0,05$). Водночас у тварин I та II дослідних груп СІАТ був зниженим в 1,7 та 1,5 раза – $42,5 \pm 4,1$ та $47,3 \pm 4,2$ % ($p < 0,001$) відповідно, а показник ШАТ у тварин першої дослідної групи зменшувався у 3,3 раза і був найнижчим ($0,11 \pm 0,03$ ум. од/хв, $p < 0,01$). Тобто застосування цефтіокліну та його комбінація з авестимом усуває посилення коагуляційних процесів, відповідно знижуючи інтенсивність запального процесу.

Таблиця 6.3

Динаміка показників гострої фази

Група тварин	Гаптоглобін, г/л	Церулоплазмін, мг/л	МДА, ммоль/л
Клінічно здорові, n=15	0,88±0,09	111,8±8,46	1,79±0,05
До лікування, n=15	0,71±0,04	145,7±10,98*	3,7±0,64*
Антибіотик, авестим, n=10	0,18±0,07***^^^	96±9^^	3,31±0,21***
Антибіотик, n=10	0,23±0,06***^^^	109,8±7,3^	3,5±0,5**
Авестим, n=10	0,5±0,05**^	110,7±5,7^	3,5±0,8*
Контроль, n=10	0,64±0,1	123,1±3,26	2,8±0,4*

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими;

2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$, порівняно з показниками до лікування.

Водночас застосування лише самого цефтіокліну сприяє зростанню синтезу природного антикоагулянту – оксиду азоту (NO), рівень якого був підвищеним у тварин II дослідної групи (NO_x – 18,1±1,7 мкмоль/л, $p < 0,01$). Саме антикоагуляційний вплив останнього на тромбоцити зумовлював знижений показник CIAT.

У тварин контрольної групи показник CIAT був найнижчим – 39,6±5,9 % ($p < 0,05$) за підвищеного рівня NO_x – 15,7±1,0 мкмоль/л ($p < 0,05$), що вказує на розвиток дефіциту факторів згортання крові внаслідок тривалого запального процесу, оскільки NO продукується лейкоцитами в умовах запальної реакції.

Дослідження одного із показників гуморальної ланки системи гемостазу – протромбінового індексу (ПІ) підтвердило, що високі концентрації оксиду азоту проявляють антикоагуляційний ефект. Так, у бугайців другої та контрольної груп він був найнижчим – 60,2±8,2 та 60,8±1,7 % ($p < 0,001$) відповідно (табл. 6.5).

Таблиця 6.4

Агрегація тромбоцитів та рівень NO_x у бугайців із гнійно-некротичними ураженнями кінцівок

Групи тварин	Агрегація тромбоцитів			NO _x , мкмоль/л
	САТ, %	ШАТ, ум. од/хв	ІДТ, %	
Хворі тварини (n=40)	71,8±2,39	0,36±0,050 [*]	6,0±0,58 ^{***}	11,3±1,02
I дослідна (n=10)	42,5±4,15 ^{** ...}	0,11±0,030 ^{** ...}	8,0±1,64 ^{***}	5,4±1,18 ^{...}
II дослідна (n=10)	47,3±4,19 ^{* ...}	0,24±0,08	5,5±1,21 ^{***}	18,1±1,76 ^{** ..}
III дослідна (n=10)	65,5±4,02	0,12±0,010 ^{*** ...}	5,4±1,70 ^{***}	8,2±1,51
Контрольна (n=10)	39,6±5,97 ^{* ...}	0,21±0,070	7,8±1,51 ^{***}	15,7±1,03 ^{* ..}
Клінічно здорові тварини (n=10)	64,9±5,96	0,24±0,13	0	9,6±1,84

Примітки: 1. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; решта – p>0,05 порівняно з показниками клінічно здорових тварин.

2. • – p<0,05; •• – p<0,01; ••• – p<0,001; решта – p>0,05 порівняно з показниками хворих тварин.

Таблиця 6.5

Протромбіновий індекс, активність протеїну С та системи фібринолізу в бугайців із гнійно-некротичними ураженнями кінцівок

Групи тварин	ПІ, %	Фібриноліз			Протеїн С, %
		СФА, мм ²	РА, мм ²	t-РА, мм ²	
Хворі тварини (n=40)	87,5±2,23 ^{***}	73,6±8,63	19,5±4,00	41,2±6,72 ^{**}	32,6±0,96 ^{***}
I дослідна (n=10)	78,6±5,79 ^{**}	115,6±16,87 [•]	37,1±5,38 [•]	78,5±1,62 [*]	55,3±2,17 ^{***•••}
II дослідна (n=10)	60,2±8,24 ^{***••}	133,5±11,78 ^{*•••}	18,8±3,85	103,6±3,57 ^{***}	59,9±8,45 ^{***••}
III дослідна (n=10)	68,6±4,60 ^{***••}	110,7±17,08	29,8±1,74 [•]	81,6±3,25 ^{*•••}	37,9±1,72 ^{***•}
Контрольна (n=10)	60,8±1,70 ^{***•••}	98,9±11,68	25,9±4,65	73,0±8,86 [•]	37,1±0,81 [*]
Клінічно здорові тварини (n=10)	100	90,0±11,53	23,0±5,23	67,0±9,98	98,0±2,02

Примітки. 1. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; решта – p>0,05 порівняно з показниками клінічно здорових тварин.

2. • – p<0,05; •• – p<0,01; ••• – p<0,001; решта – p>0,05 порівняно з показниками хворих тварин.

Доповнення схем лікування цефтіокліном і авестимом мало позитивний вплив на фібринолітичну активність плазми крові хворих тварин. Сумарна фібринолітична активність (СФА) була найвищою у бугайців другої дослідної групи – $133,5 \pm 11,7 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$), тоді як у тварин першої вона вірогідно вища (СФА – $115,6 \pm 16,8 \text{ мм}^2$, $p < 0,05$) за таку у хворих (СФА – $73,6 \pm 8,6 \text{ мм}^2$).

Посилення СФА у тварин I та II дослідних груп зумовлено, насамперед, збільшенням активності тканинного активатора плазміногену (t-РА) – $78,5 \pm 1,62$ та $103,6 \pm 3,57 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$; $p < 0,001$) відповідно. Також активність t-РА зростала в третій дослідній групі – $81,6 \pm 3,25 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$), водночас у хворих тварин відмічали дефіцит t-РА – $41,2 \pm 6,72 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$). Останнє, з огляду на продукцію t-РА підтверджує, що гнійно-некротичні ураження пальців у великої рогатої худоби зумовлюють його дисфункцію. Застосування цефтіокліну та, особливо, авестиму, усуває це, тому що авестим як препарат триазолового ряду має високі мембраностабілізуювальні, антиоксидантні та детоксикаційні властивості.

За гнійно-некротичних уражень кінцівок спостерігали дефіцит природного антикоагулянту протеїну С – $32,6 \pm 0,9 \%$ ($p < 0,001$). Застосування цефтіокліну та його комбінації з авестимом вірогідно підвищувало активність протеїну С – $55,3 \pm 2,2$ та $59,9 \pm 8,4 \%$ ($p < 0,01$; $p < 0,001$) відповідно. Водночас за використання лише авестиму (III дослідна група) активність протеїну С зростала незначно – $37,9 \pm 1,7 \%$ ($p < 0,05$). Тобто, цефтіоклін забезпечує надзвичайно ефективну елімінацію збудника некробактеріозу з організму великої рогатої худоби, що створює умови для реалізації метаболіотропних властивостей авестиму.

Таким чином, комплексна схема лікування некробактеріозу у великої рогатої худоби із застосуванням цефтіокліну та авестиму у поєднанні з місцевим лікуванням маззю на гідрофільній основі Левомеколь забезпечує етіотропний, патогенетичний та імуномодулювальний лікувальний ефект, що прискорює одужання тварин в 1,6 раза без рецидивів. Застосування антибіотика цефтіоклін та імуностимулювального препарату Авестим супроводжується

швидкою нормалізацією рівня церулоплазміну на фоні високих показників пероксидного окиснення ліпідів. Водночас підвищений рівень фібриногену та ріст активності фібринази свідчать про формування повноцінного біологічного бар'єру в ділянці некробактеріозних уражень з нейтралізацію надлишкової активності тканинних протеїназ, що сприяє прискоренню регенеративних процесів.

Ортопедична патологія некробактеріозного характеру у великої рогатої худоби супроводжується наростаючим дефіцитом природних антикоагулянтів, зниженням фібринолітичних властивостей крові та розвитком коагулопатій. Доповнення схеми місцевого лікування антибіотиком Цефтіоклін та імуномодулятором Авестим запобігає розвитку коагулопатій у хворих тварин, збільшує рівні оксиду азоту та протеїну С, що покращує функціональний стан судинного ендотелію та посилює фібриноліз і сприяє скороченню терміну перебігу гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців.

Проведення клінічної апробації комплексного методу лікування некробактеріозних уражень кінцівок у корів підтвердило його високу ефективність (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Лікувальна ефективність цефтіокліну, авестиму та мазі Левомеколь у корів з некробактеріозними ураженнями пальців

Групи	Стадії гнійно-некротичного процесу, днів		
	гнійно-некротична	початок регенерації	повна епітелізація
Дослідна, n=10	2±0,3*	4,7±0,3*	9,6±0,4**
Контрольна, n=10	5,4±0,6	7,8±0,5	16,6±1,2

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками тварин контрольної групи

При цьому встановлено, що застосування комплексу сучасних фармакологічних засобів (препарати Цефтіоклін, Авестим та мазь Левомеколь)

скорочує термін перебігу гнійно-некротичної стадії у 2,7 рази ($p < 0,05$) і прискорює початок стадії регенерації в 1,6 рази ($p < 0,05$) та повне загоєння гнійно-некротичних виразок – в 1,7 рази ($p < 0,01$).

Матеріали розділу 6 опубліковані в статті [480].

РОЗДІЛ 7

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ КОРІВ ЗА АСОЦІЙОВАНОГО РОЗВИТКУ ПІСЛЯРОДОВОГО МЕТРИТУ І ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ КІНЦІВОК

Результати попередніх досліджень дозволили окреслити системні зміни та загальні патогенетичні ланки запалення матки і гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців, що виникають у корів після родів. Окрім того, доведено (див. розд. 4), що наявність ортопедичної патології у корів істотно знижує ефективність лікування метриту. Тому наступним етапом роботи була розробка методів комплексного лікування післяродового метриту і гнійно-некротичних уражень з урахуванням встановлених патогенетичних факторів та спрямованих як на місцеву корекцію запальних процесів, так і на моделювання системних складових гомеостазу.

7.1. Мікробіологічний моніторинг дослідних корів

Деякі літературні джерела [44, 45] вказують, що асоційований розвиток у корів маститу, ортопедичних хвороб та метриту може зумовлюватися загальними збудниками, зокрема *Fusobacterium necrophorum*. Для з'ясування цього питання у 34 корів з післяродовим метритом та гнійно-некротичними ураженнями кінцівок для мікробіологічного дослідження були відібрані біоптати ділянок виразок тканин м'якуша і міжпальцевого склепіння, проби ексудату з матки, синовію та секрету молочної залози. Встановлений мікробний пейзаж наведено в табл. 7.1.

Виявлено, що мікробний пейзаж біоматеріалу від дослідних корів у СТОВ "Гребінківське" та СВК ім. Щорса мав незначні відмінності, що напевно відображає особливості біоценозів молочних ферм. Водночас мікробним фактором розвитку гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців корів в обох господарствах були змішані бактеріози. У корів СТОВ "Гребінківське" вони були представлені *F. Necrophorum*, яку виявили в 35,3 % пунктатах уражених

Таблиця 7.1

**Результати бактеріологічних досліджень біоматеріалу від корів з
післяродовим метритом та виразками в ділянці пальців**

Матеріал досліджень, кількість проб	Виявлена мікрофлора	Кількість проб / %	
СТОВ "Гребінківське"			
Біоптат з ділянок виразок тканин м'якуша та міжпальцевого склепіння, 17	<i>F. necrophorum</i>	6 / 35,3	
	<i>S. aureus</i>	3 / 17,6	
	<i>S. faecalis</i>	5 / 29,4	
	<i>P. vulgaris</i>	2 / 11,8	
	<i>P. aeruginosa</i>	2 / 11,8	
Ексудат з матки, 18	<i>E. coli</i>	3 / 17,6	
	<i>Bac. polymyxa</i>	2 / 11,1	
	<i>Cor. vaginalis</i>	3 / 16,7	
	<i>Pr. vulgaris</i>	14 / 77,7	
Синовіальна рідина, 16	<i>E. coli</i>	6 / 33,3	
	<i>Bac. mycoides</i>	4 / 25,0	
	<i>Bac. cereus</i>	2 / 12,5	
	<i>Bac. fulvum</i>	2 / 12,5	
Молоко, 18	Відсутні ізоляти	8 / 50,0	
	<i>Str. thermophilus</i>	13 / 72,2	
	<i>Lactococcus lactis</i>	9 / 50,0	
	<i>Str. mastitidis</i>	3 / 16,7	
	<i>E. coli</i>	5 / 27,7	
Біоптат з ділянок виразок тканин м'якуша та міжпальцевого склепіння, 16	<i>S. aureus</i>	5 / 27,7	
	СВК ім. Щорса		
	<i>F. necrophorum</i>	3 / 18,7	
	<i>Cl. septicum</i>	1 / 6,25	
	<i>Pr. vulgaris</i>	3 / 18,7	
<i>E. coli</i>	5 / 31,2		
<i>S. faecalis</i>	7 / 43,7		

Продовження табл. 7.1

Ексудат з матки, 18	<i>Pr. vulgaris</i>	6 / 33,3
	<i>E. coli</i>	10 / 55,5
	<i>Cor. vaginalis</i>	4 / 22,2
	<i>Str. pyogenes</i>	5 / 27,8
	<i>Bac. subtilis</i>	6 / 33,3
	<i>S. aureus</i>	3 / 16,7
Синовіальна рідина, 15	<i>S. epidermidis</i>	3 / 20,0
	<i>S. aureus</i>	4 / 26,6
	<i>Str. pyogenes</i>	4 / 26,6
	Відсутні ізоляти	3 / 20,0
Молоко, 16	<i>Lactococcus lactis</i>	9 / 56,2
	<i>Str. lactis</i>	7 / 43,7
	<i>Str. thermophilus</i>	8 / 50,0
	<i>E. coli</i>	6 / 37,5
	<i>Str. agalactiae</i>	5 / 31,2
	<i>S. aureus</i>	5 / 31,2
	<i>Candida</i>	1 / 6,2

тканин та асоціаціями *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Escheirichia coli*. У корів СВК ім. Щорса збудник некробактеріозу виявлено у 18,7 % патматеріалу. Також були ізольовані *E. coli*, *Pr. vulgaris*, *Str. faecalis* та *Cl. septicum*. З ексудату матки цих корів були виділені мікроорганізми гнійного процесу, а саме *Pr. vulgaris*, *E. coli*, *Str. pyogenes*, *Cor. vaginalis* та *Bac. polymyxa*.

У ході бактеріологічного дослідження молока від хворих корів, окрім притаманної йому нормальної мікрофлори (*Str. thermophilus*, *Lactococcus lactis*, *Str. lactis*), з 6,2–37,5 % проб були ізольовані збудники, що спричинюють мастит, зокрема *S. aureus*, *Str. agalactiae*, *Str. mastitidis* та *Candida*. Водночас у 50 % корів СТОВ “Гребінківське” та 20 % – СВК ім. Щорса в синовіальній рідині мікроорганізмів не виявили, а у решти корів ізолювали *Bac. mycoides*, *Bac. cereus*, *Bac. fulvum*, *S. epidermidis*, *S. aureus* та *Str. pyogenes*.

Таким чином, збудниками гнійно-некротичних уражень кінцівок у дослідних корів була асоційована умовно-патогенна інфекція, ускладнена у

18,7–35,3 % некробактеріозом, а післяродового метриту – асоціація грампозитивних стрептококів, стафілококів, протею та кишкової палички. У деяких корів в ексудаті матки, пунктатах уражених тканин кінцівок, молоці та синовіальній рідині виявлено *S.aureus* та *Pr. vulgaris*, які можливо є ендогенним компонентом асоційованої інфекції. Загалом, генералізований характер гнійно-некротичного процесу у корів з післяродовим метритом та ортопедичними ураженнями відсутній.

7.2. Методологічна схема та фармакологічне забезпечення комплексного лікування корів

Враховуючи складний патогенетичний механізм післяродового метриту, що зумовлює трансформацію локального запалення у системний патологічний процес, лікування хворих корів має бути обов'язково комплексним. За узагальненими даними наукових джерел [8, 11–14, 20, 21], терапевтична дія має спрямовуватися, насамперед, на: знешкодження мікробного фактора, токсинів; стимуляцію імунної реактивності; корекцію нервово-м'язового тону та скоротливості матки для інтенсивної евакуації ексудату з порожнини; забезпечення протизапальних та регенеративних процесів в уражених тканинах. У ветеринарній практиці основним методом лікування післяродового метриту традиційно залишається місцеве чи парентеральне застосування антибактеріальних засобів, але у світлі сучасних екологічних вимог існує необхідність обмеження щодо їх використання. Тому нагальними проблемами є розробка і широке впровадження принципово нових лікувальних методів, які могли б повною мірою замінити антибіотикотерапію за метриту у корів. Окрім того, більшість внутрішньоматкових лікарських форм мають жирову або піноутворювальну основу, що не забезпечує усунення надлишкової гідратації тканин ураженої матки, глибоке проникнення в товщу антибактеріальних засобів, нормалізацію мікроциркуляції та прискорення в ній інволюційно-регенеративних процесів. Враховуючи зазначене, як етіотропний засіб нами

використано поверхневоактивний антисептик Декаметоксин на полімерній основі (рис. 7.1).



Рис. 7.1. Фармакологічна характеристика декаметоксину

Цей антисептик належить до групи катіонних поверхнево-активних речовин (біс-четвертинна амонієва сполука). За рахунок спроможності з'єднуватися з фосфатидними групами ліпідів цитоплазматичної мембрани мікробної клітини, він порушує її проникність і таким чином проявляє високу антимікробну активність. Декаметоксин має виражену бактерицидну дію на стафілококи, дифтерійну і синьогнійну палички, капсульні бактерії, пневмококи, а також фунгіцидну – на дріжджеподібні гриби, збудники

епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, аспергіли та антипротозойну – на трихомонади.

Застосування декаметоксину не провокує виникнення резистентності у мікроорганізмів, а за поєданого використання з антибіотиками – підвищує чутливість до них резистентних штамів. Окрім того, виявлені властивості, які позитивно корегують патогенез запалення. Зокрема, декаметоксин не пригнічує імунну реактивність, не спричинює алергічну реакцію, проявляє десенсибілізувальну та спазмолітичну активність, детоксикуючу дію щодо мікробних ендотоксинів і регенеруючий ефект [481]. У роботі використовували 0,1 % розчин декаметоксину в метилцелюлозі.

Водночас гнійний процес зумовлює синдром системної запальної відповіді з інтенсивною секрецією прозапальних цитокінів, активуванням і взаємодією лейкоцитів та клітин ендотелію, поліорганну недостатність, розлади гемостазу й імунних процесів. Зважаючи на це, з метою патогенетичної ввели у лікувальну схему застосування 2,5 % розчин тіотриазоліну (імзауф) і пентоксифіліну. Зокрема, тіотриазолін має унікальне поєднання антиоксидантних, мембраностабілізувальних, протизапальних та імуномодулювальних властивостей (рис. 7.2). Також встановлені його плейотропні ефекти – антиагрегатний (нормалізація транспорту катіонів через мембрану), ліпідознижувальний, протинабряковий. Як антиоксидант, тіотриазолін активує ферменти, що пригнічують процеси пероксидного окиснення ліпідів, підсилює дію анаеробного гліколізу та процеси окиснення в циклі Кребса із збереженням внутрішньоклітинних АТФ, знижуючи таким чином інтенсивність оксидантного стресу. Як імуномодулятор він сприяє нормалізації Т- і В-клітинного імунітету, збільшенню вмісту IgM та зменшенню – IgA й IgG. Водночас тіотриазолін здатний підвищувати фібринолітичну активність, зменшувати агрегацію тромбоцитів і в'язкість крові та забезпечує протизапальний ефект.

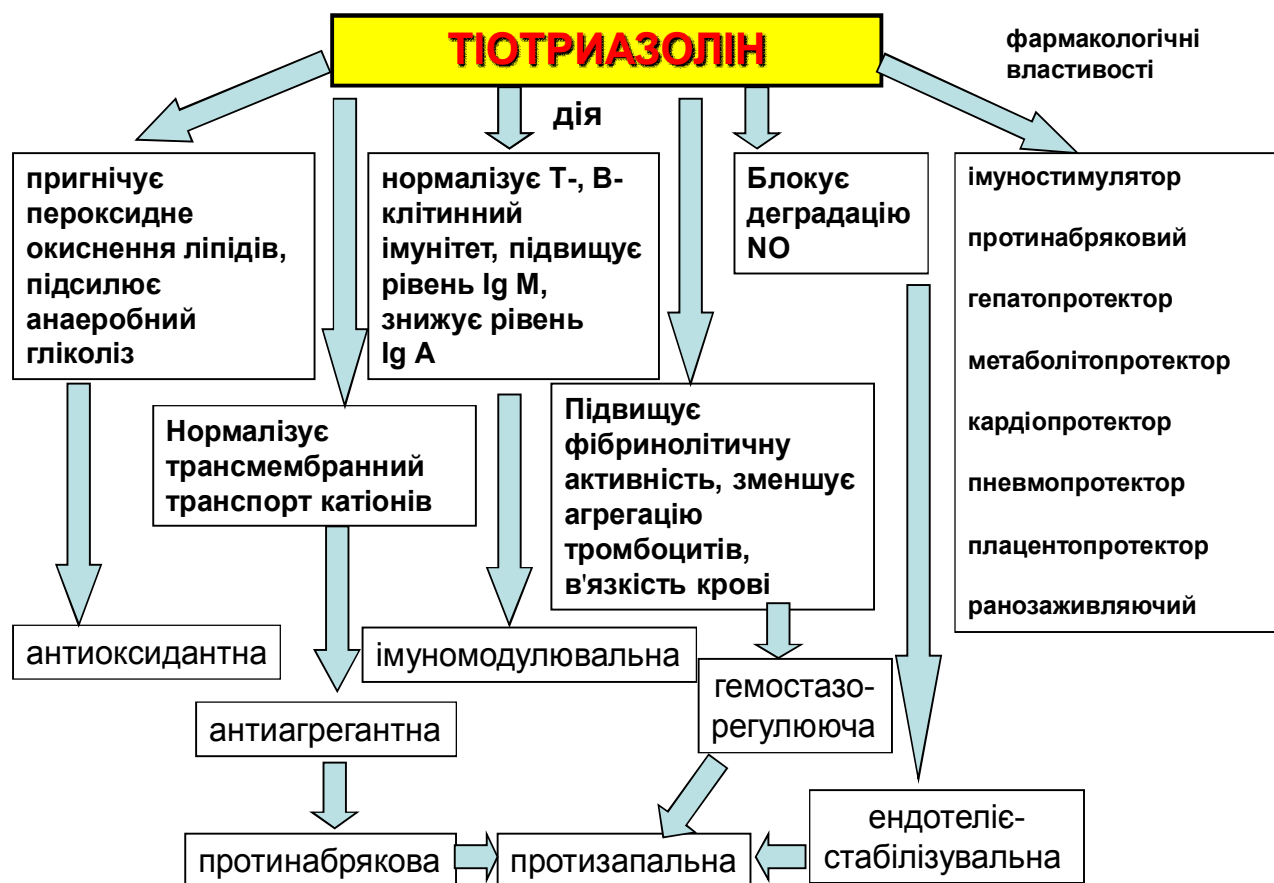


Рис. 7.2. Механізм патогенетичної дії тіотриазоліну

У свою чергу, пентоксифілін насамперед є ангіопротектором (рис. 7.3). Під його впливом відбувається розширення артеріол, зниження периферійного судинного опору, зникають внутрішньосудинна агрегація еритроцитів і периваскулярний набряк, нормалізується в'язкість крові та покращуються її реологічні властивості. Також спостерігають поліпшення судинної реактивності за рахунок ендотелієзалежної вазорелаксації. Водночас він стимулює фібриноліз, підвищує рівень активатора плазміногену, антитромбіну та нормалізує реакцію гострої фази. Тому цей препарат призначають для поліпшення як мікроциркуляції крові, так і загальноорганної гемодинаміки за атеросклерозу, тромбозу, цукрового діабету, полінейропатії, порушень мозкового, внутрішньосерцевого, легеневого кровообігу. Також була виявлена багатопрофільність впливу пентоксифіліну на різні патогенетичні моделі.

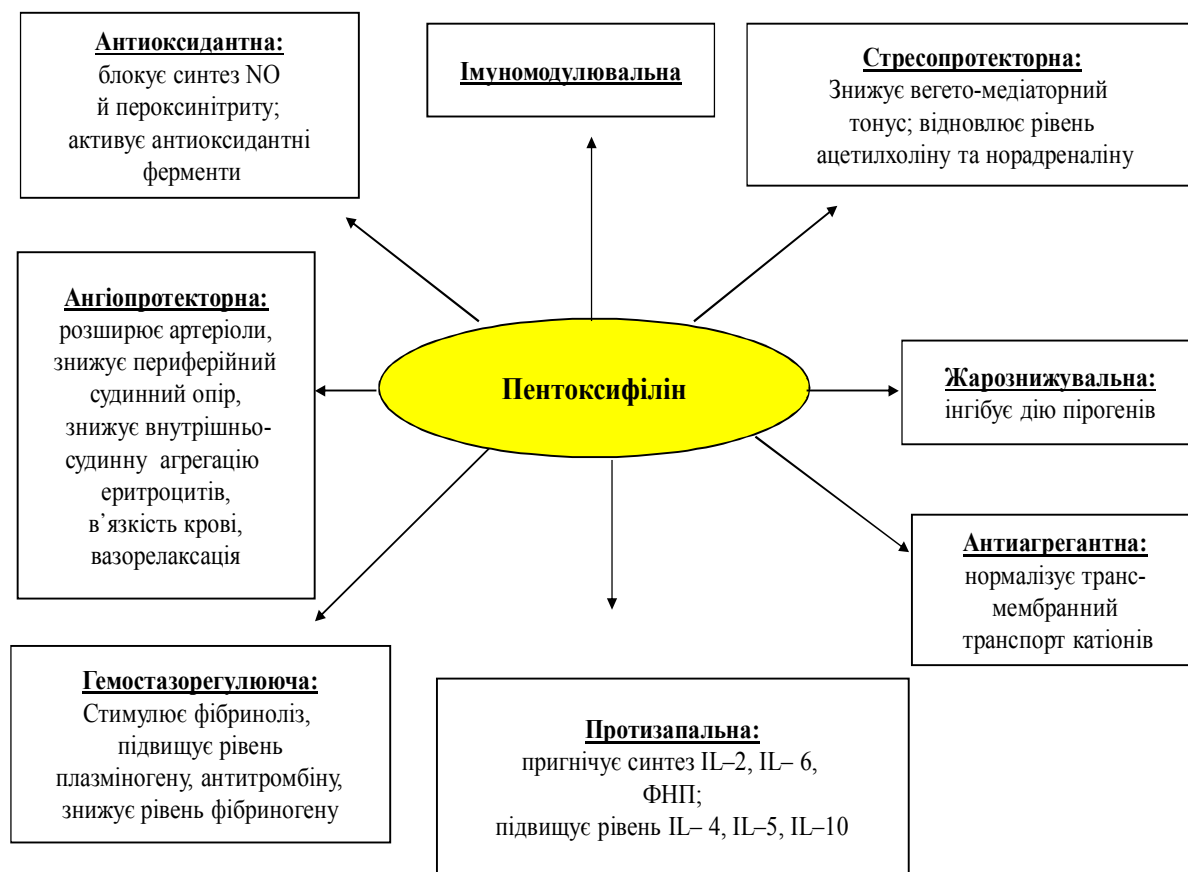


Рис. 7.3. Патогенетична дія пентоксифіліну

Його протизапальна дія базується на гальмуванні ранньої фази запалення через пригнічення синтезу макрофагальних цитокінів (ІЛ-2, ФНП, ІЛ-6) та підвищення рівня протизапальних ІЛ-4 й ІЛ-5, ІЛ-10. Також підтверджена імуномодулювальна та антиоксидантна властивості пентоксифіліну. Він блокує синтез NO та пероксинітриту, зменшує продукцію радикалів кисню, нормалізує концентрацію проміжних продуктів ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів у крові й тканинах. У деяких повідомленнях вказують [482] на жарознижувальний ефект пентоксифіліну за рахунок інгібуючої дії на секрецію пірогенів та стресопротекторну здатність знижувати вегето-медіаторний тонус і відновлювати рівні ацетилхоліну та норадреналіну.

Також були удосконалені й методи лікування за гнійно-некротичних процесів. Адже дія терапевтичних засобів, а це переважно антибактеріальні

мазі та присипки, одностороння і не завжди охоплює весь спектр інфекційних агентів у вогнищі запалення. А складний патогенез запального процесу в дистальних ділянках кінцівок з урахуванням його основних складових компонентів під час гнійно-некротичної стадії потребує одночасної багатоспрямованої дії – антимікробної, протизапальної, некролітичної, знеболювальної. Також у полі патогенетичної корекції повинна знаходитися і знижена імунологічна реактивність організму в ортопедично хворих корів.

Тому складовими елементами запропонованого комплексного методу є лікування гнійно-некротичних уражень пальців, що включає ортопедичну, хірургічну та антисептичну обробку ураженої ділянки, міжпальцеву блокаду і місцеве застосування мазі Нітацид.

Міжпальцеву блокаду виконували перед ортопедичною та хірургічною обробкою для полегшення останніх завдяки знеболювальному ефекту місцевого анестетика. З огляду на недостатню анестезувальну дію новокаїну, застосовували 1 % розчин лідокаїну, який до того ж має помірні бактеріостатичні властивості.

Щодо гнійно-некротичного осередку, то тут основну дію справляли компоненти мазі Нітацид. До сьогодні як місцеві засоби терапії застосовувалися різноманітні мазі, емульсії та присипки, які мали обмежену односпрямовану дію у вогнищі запалення: антимікробну, гіперосмотичну, некролітичну тощо. Стосовно різноманітних антибактеріальних присипок, то вони мають оклюзивний ефект, їх компоненти не проникають глибоко в тканини і, адгезуючись, створюють ситуацію сторонніх тіл, що нерідко спричиняє посилення загальної реакції. Той же оклюзивний ефект є характерним для різноманітних мазей на гідрофобній (ланолін-вазелиновій основі чи бальзамічні жиросировні лініменти: мазі (за Вишневським) з мінімальним, суто поверхневим, антимікробним ефектом. Водночас мазь Нітацид належить до препаратів комбінованої дії з протимікробною та гіперосмолярною активністю. Її мазева основа складається із поліетиленоксиду-400 (ПЕО), 1, 2-пропіленгліколю та проксанолу-26. ПЕО-400 – є водорозчинним похідним

етилену та має низьку токсичність і виражені осмотичні властивості. Він добре наноситься на ранову поверхню, рівномірно на ній розподіляється, що покращує контакт мазі з тканинами та вмістом рани, добре змішується з рановим ексудатом. Характеризується повільною дифузією всередину клітин. Молекули ПЕО-400 спроможні проникати вглиб тканин, де вони розподіляються вже через 2 год після застосування препарату. Створюючи комплекси із протимікробними сполуками, ПЕО-400 проводить їх вглибину ушкоджених тканин – основних місць локалізації мікробів. Це принципово відрізняє препарати, створені на основі ПЕО, від мазей на жирових основах, які не впливають на глибинну мікрофлору. Важливою особливістю ПЕО є опосередкована некролітична дія, яка приводить до відторгнення некротичного струпа за рахунок проникнення у мікрощілини на периферії зони відторгнення і збільшення там об'єму рідини, яка розсуває змертвілі тканини.

У свою чергу, 1,2-пропіленгліколь є низькомолекулярною сполукою, яка швидко проникає у клітини і таким чином створює осмотичну рівновагу поміж цитоплазмою клітин та препаратом. Після нього до клітин проникає ПЕО-400, що забезпечує тривалу та високу абсорбцію ранового вмісту. Проксанол-268 забезпечує рівномірну та тривалу абсорбцію. Він має виражені поверхнево-активні властивості – змочування ранової поверхні, розтікання по ній, проникнення під некротичний струп. Таким чином, використання комбінації ПЕО-400, пропіленгліколю і проксанолу дає змогу регулювати силу осмотичної дії, забезпечувати ефект контрольованої сорбції та водночас захищати життєздатні клітини рани від надмірної втрати ними води.

Завдяки вмісту в мазі Нітацид нітазолу (2,5 %) та стрептоциду (5 %) спектр її антибактеріальної дії поширюється на стафілококи, стрептококи, кишкову паличку, протей, паличку синьо-зеленого гною, облігатні анаеробні бактерії як споротворні (клостридії), так і аспорогенні (бактероїди, пентококи, пентострептококи та інші), а також простоцидно впливає на найпростіших багато видів, включаючи трихомонади. Отже, спектр антибактеріальної дії мазі Нітацид включає і некробактеріозні ураження пальців у великої рогатої худоби.

Таким чином, на основі застосування зазначених методів та фармакологічних препаратів була розроблена схема комплексного лікування корів (табл. 7.2), клініко-патогенетичне обґрунтування якого провели на 58 коровах з виразками м'якуша і шкіри міжпальцевого склепіння, флегмоною вінчика, гнійним пододерматитом та гострим метритом, що розвивався на 7–10-ту добу після родів. Контрольними були 42 корови із зазначеною ортопедичною та акушерською патологією, яких лікували традиційними методами.

Ефективність терапевтичних заходів визначали за динамікою клінічних і гемостазіологічних показників та гістологічними змінами в уражених тканинах кінцівок і перебігом запалення матки та відновленням відтворної функції у корів.

Таблиця 7.2

**Схема комплексного лікування корів з післяродовим метритом та
гнійно-некротичними ураженнями в ділянці кінцівок**

Група корів, методи та фармакологічні засоби	Доба лікування													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<u>Дослідна група</u>														
1. Міжпальцева блокада з 1% лідокаїном	+		+		+									
2. Мазь Нітацид, зовнішньо на уражену ділянку	+		+		+									
3. Тіотриазолін, 2,5 % розчин, 1 мг/1 кг живої маси, внутрішньом'язово	+			+										
4. Декаметоксин, 0,1 % розчин, 100 мл, внутрішньоматково	+		+		+									
5. Пентоксифілін, 2 % розчин, 10 мл внутрішньочеревно		+		+		+								
6. Тривіт, 15 мл внутрішньом'язово	+													+
<u>Контрольна група</u>														
1. Міжпальцева новокаїн-антибіотинова (біцилін-3) блокада	+		+		+									
2. Порошок Островського, зовнішньо, на уражену ділянку	+		+		+		+		+					
3. Супозиторії Метродекс, по 2 шт., внутрішньоматково	+		+		+									
4. Тривіт, 15 мл внутрішньом'язово	+													+

7.3. Клінічні показники та гістологічна характеристика уражених тканин кінцівок у корів за комплексного лікування

Клінічно доведено, що застосування комплексного методу дозволяє вдвічі ($p < 0,001$) скоротити термін лікування гнійно-некротичних уражень пальців (табл. 7.3).

Ефективність лікування зумовлена кількома факторами. Зокрема, блокуються медіаторні процеси запалення, про що свідчить зменшення у плазмі крові корів на 5-ту добу лікування рівня фібриногену ($p < 0,01$) та підвищення активності фібриностабілізуючого фактора ($p < 0,001$), що сприяє формуванню грануляційного бар'єру (табл. 7.4). При цьому, у дослідних корів фібринозно-некротична стадія гнійно-некротичного процесу скорочується в 1,8 раза ($p < 0,01$), гнійно-секвестраційна – у 2,3 ($p < 0,01$), а регенерації – в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Підтвердженням клінічних спостережень є і гістологічні дослідження. До лікування за виразки міжпальцевої щілини виявлено значні патологічні зміни ураженої ділянки. Проте, гістоархітектоніка шкіри на межі з виразкою була чітко вираженою і зберігала свою будову (рис 7.4).

Таблиця 7.3

Ефективність комплексного методу лікування гнійно-некротичних уражень у корів

Групи тварин, n	Стадії гнійно-некротичного процесу, діб (lim)			Термін лікування, діб (lim)
	фібринозно-некротична	гнійно-секвестраційна	регенерації	
Дослідна, n=58	3,7±0,2** (3–4)	4,3±0,2** (3–5)	7,6±0,4* (6–9)	14,5±0,8*** (12–18)
Контрольна, n=42	6,7±1,1 (4–8)	10±0,7 (9–11)	13,2±0,6 (12–14)	29±1,2 (25–33)

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Таблиця 7.4

Вміст фібриногену та активність ФХІІІ у плазмі крові корів на 5-ту добу лікування

Показники	До лікування	Групи тварин	
		контрольна	дослідна
Фібриноген, г/л	8,7±0,8	8,5±0,4	5,9±0,7*•
ФХІІІ, %	78,1±2,1	85,4±1,2••	120±2,1***•••

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

2. • – $p < 0,01$; •• – $p < 0,001$; ••• – $p < 0,001$ порівняно з показниками до лікування.



Рис. 7.4. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів:
 а – епідерміс; б – дерма; в – базальний шар; г – шипуватий шар; д – зернистий шар; е – блискучий шар; є – зроговілий шар; ж – сосочковий шар; з – сітчастий шар (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 56$)

Епідерміс та дерма візуально диференціювалися. Епідерміс мав трубчасту будову у вигляді округлих або ж поздовжніх структур, залежно від проходження площини гістозрізів. В епідермісі виявляли базальний, шипуватий, зернистий, блискучий та зроговілий шари. Дерма була представлена сосочковим і сітчастим шарами, в яких виявлені колагенові, ретикулярні та еластичні волокна і судини.

Разом з тим, у ділянці розвитку патологічного процесу зроговілий шар епідермісу був відсутній (рис. 7.5).

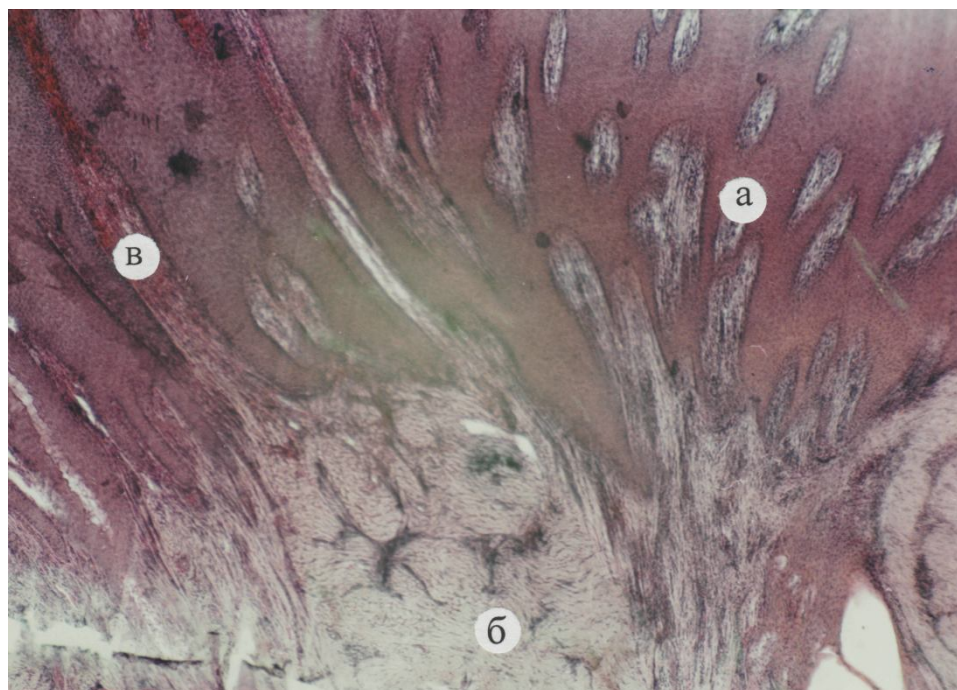


Рис. 7.5. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів:

а – епідерміс; б – дерма; в – крововиливи у сосочковому шарі дерми

(заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 56$)

Виявляли також крововиливи, особливо у сосочковому шарі дерми, а на межі патологічного процесу з нормальною тканиною зустрічалися нерівномірні ділянки зроговілого шару епідермісу різної товщини. У деяких місцях такий зроговілий шар епідермісу поширювався із здорової тканини на ушкоджену. В

зернистому шарі епідермісу спостерігали ділянки некрозу, а на межі зернистого і зроговілого шарів – значну кількість поліморфноядерних лейкоцитів (рис 7.6).

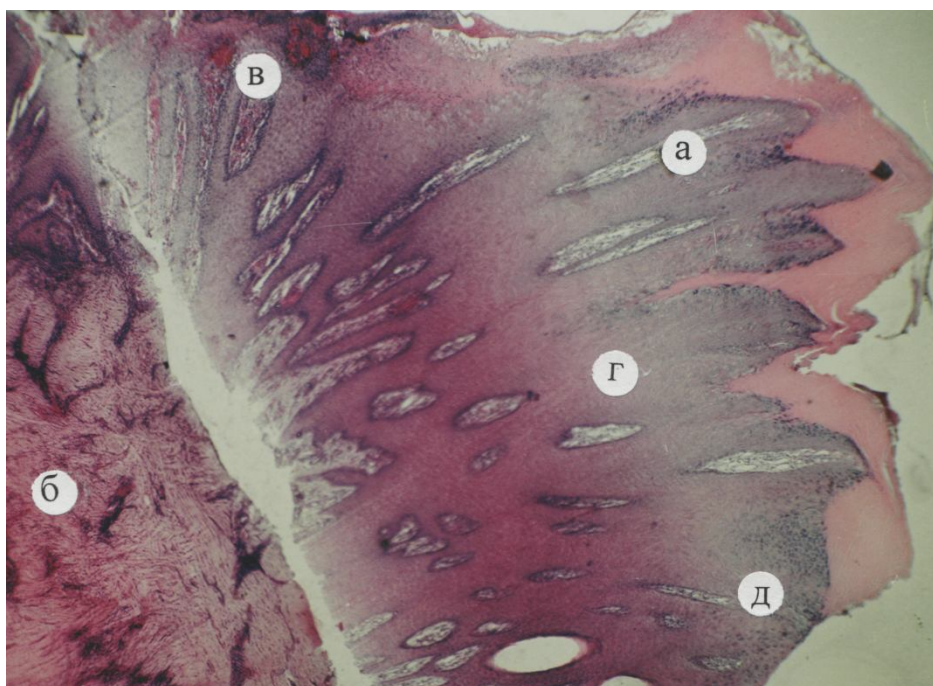


Рис. 7.6. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів:
 а – епідерміс; б – дерма; в – крововиливи; г – ділянки некрозу епідермісу;
 д – поліморфноядерні лейкоцити (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 56$)

Тканина дерми перебувала в дещо розпушеному стані (рис. 7.7). У ній була велика кількість судин, навколо яких виявляли периваскулярні лімфоцитарні проліферати. Стінки судин великого та середнього діаметра були розрихленими, разом з тим, судини середнього діаметра – місцями потовщені. У деяких ділянках поліморфноядерні лейкоцити у вигляді дифузних скупчень заселяли тканину дерми, але здебільшого переважали інфільтрати вогнищевого характеру.

Ретикулярні, колагенові та еластичні волокна тканин дерми у ділянці рани мали нехарактерне положення у вигляді сіткоподібної структури. У дермі помітні крововиливи, які часто містилися в самих сосочках дерми. Також спостерігали вогнищеві ділянки лізису еритроцитів, які після забарвлення

гістопрепаратів гематоксиліном та еозином набували форми суцільної маси темно-жовтого кольору (рис. 7.8).

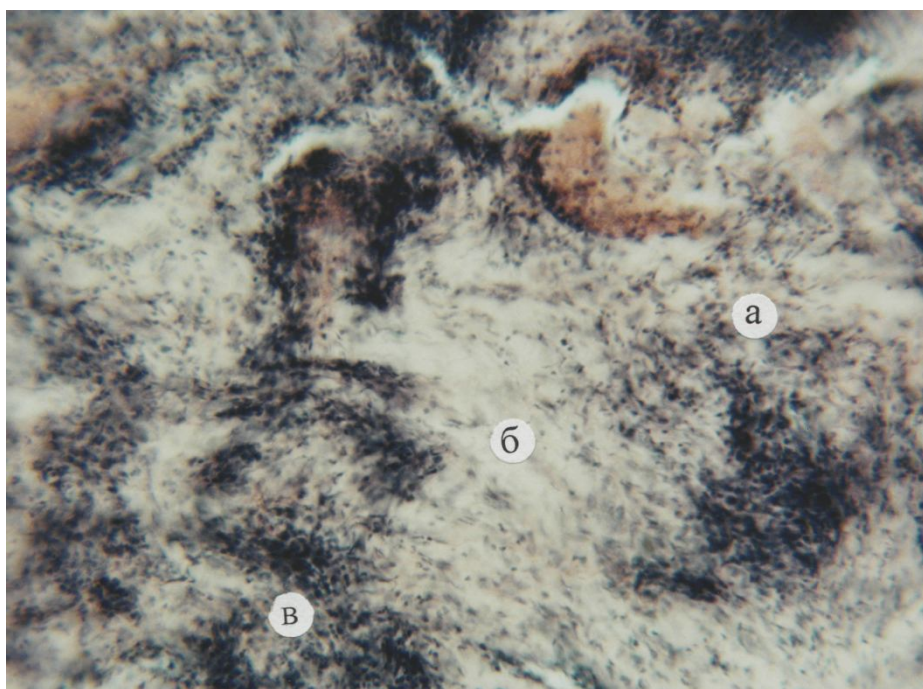


Рис. 7.7. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини корів:
а – дерма; б – розрихлені ділянки тканини дерми; в – інфільтрація дерми поліморфноядерними лейкоцитами (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 280$)

У тканинах, що оточували виразку, контури клітин епідермісу виражені (рис. 7.9), проте в деяких місцях його зернистого та рогового шарів виявляли як незначні, так і досить поширені ділянки некрозу та крововиливи і розширені рогові трубочки.

Місцями спостерігали лізис ядер окремих клітинних елементів епідермісу. У роговому шарі епідермісу, який був дуже розвинутим та потовщеним, виявляли ділянки некрозу (рис. 7.10).

Апікальний полюс зернистого шару епідермісу утворював нерівномірну поверхню у вигляді язичків та проникав у роговий шар епідермісу (рис. 7.11).

Судини дерми були розширеними, контури їх стінок нерівними, місцями утворювалися випинання різної величини і форми.

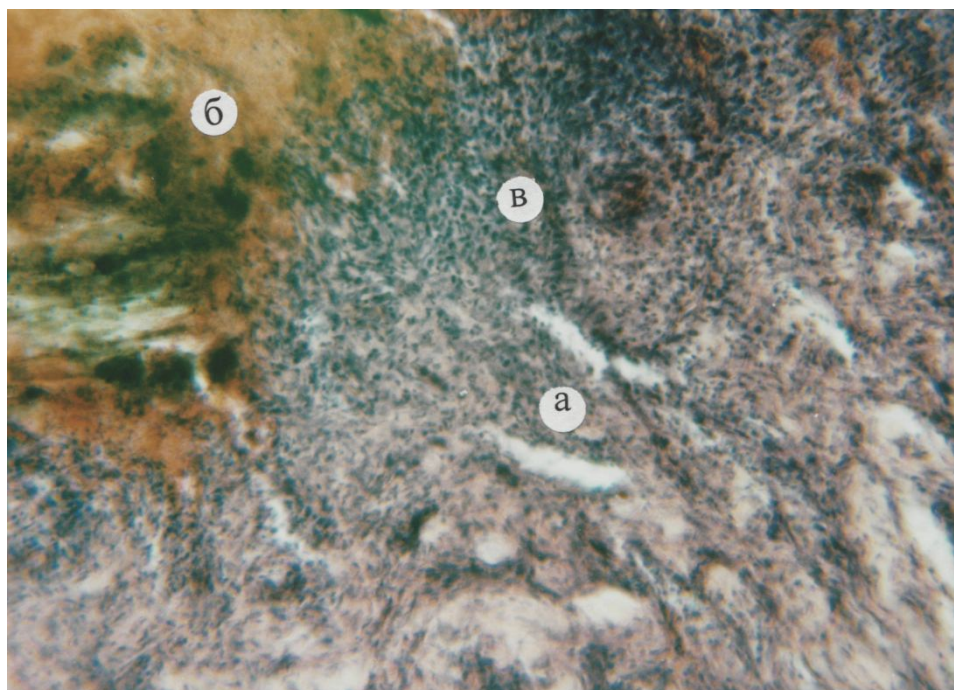


Рис. 7.8. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів:
 а – фрагмент тканини дерми; б – лізовані ділянки еритроцитів; в – інфільтрація дерми поліморфноядерними лейкоцитами (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 280$)

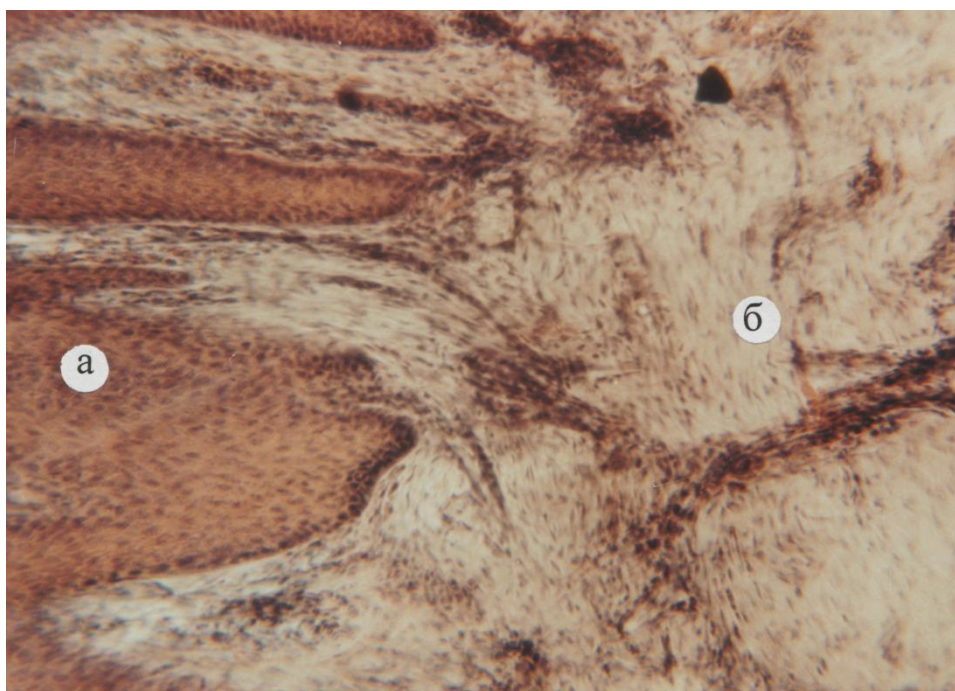


Рис. 7.9. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів:
 а – епідерміс; б – дерма (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 280$)

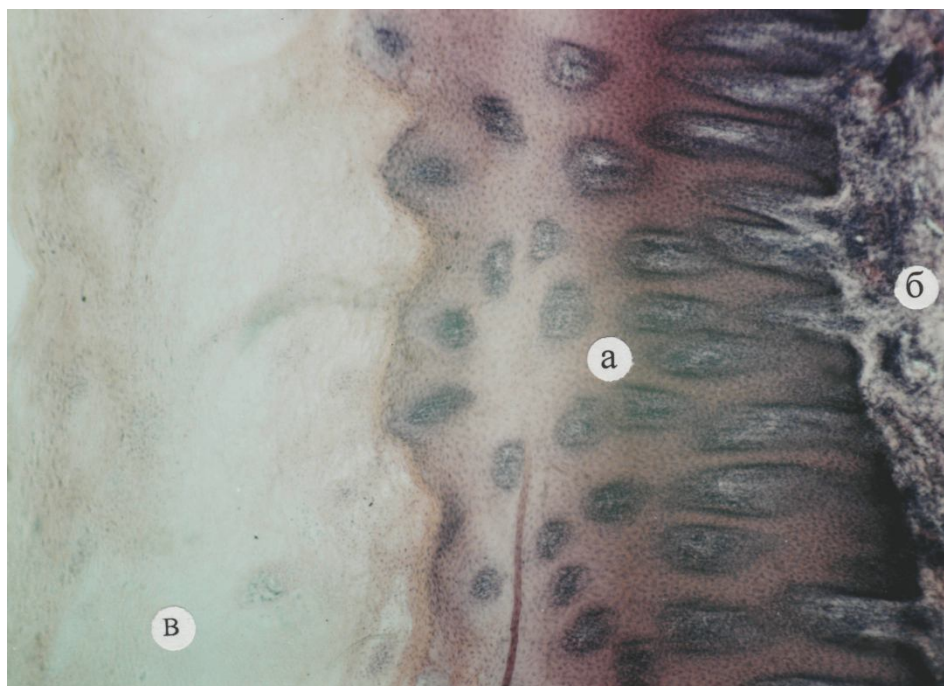


Рис. 7.10. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів:
 а – епідерміс; б – дерма; в – ділянки некрозу зроговілого шару епідермісу
 (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 80)

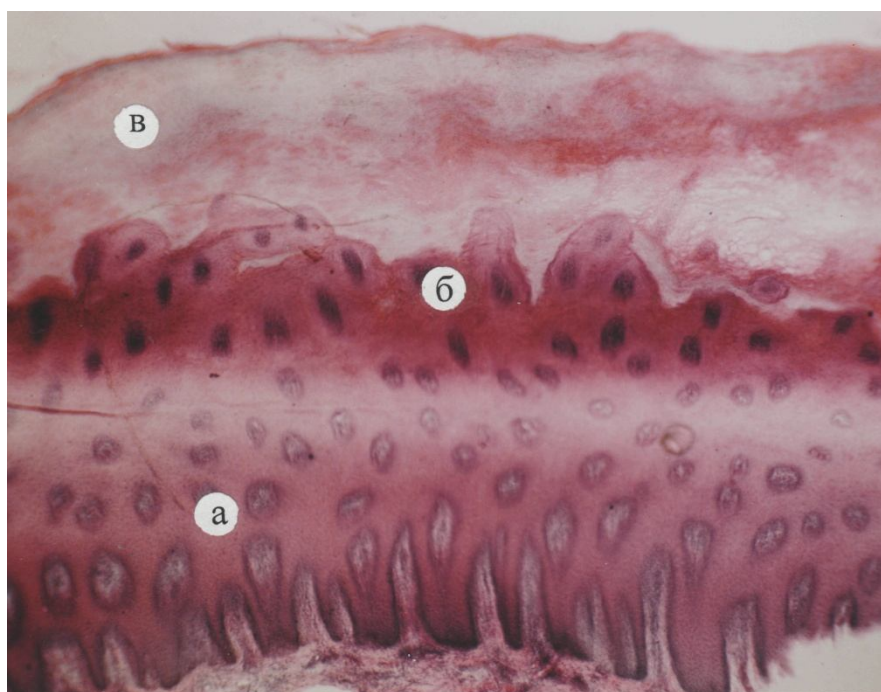


Рис. 7.11. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів:
 а – епідерміс; б – нерівномірна поверхня апікального полюса зернистого шару епідермісу; в – ділянки некрозу зроговілого шару епідермісу
 (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 80)

Внаслідок порушення гемодинаміки сполучна тканина навколо уражених мікроструктур була набряклою і містила окремі лімфоцити. Також виявляли лейкоцитарну інфільтрацію сосочкового та сітчастого шарів дерми і вогнищеві ділянки крововиливів (рис. 7.12).

Такі клітинні проліферати утворювали в окремих ділянках скупчення у вигляді вузликів (рис. 7.13). Місцями спостерігали розволокнення, лізис та розриви колагенових волокон, втрачалася чітка структура і формувалася гомогенна маса з вогнищами набухання, що мало дрібнозернистий або сітчастий вигляд.

Гістологічні дослідження біоптату виразки м'якуша пальців також свідчать про значні порушення гістоархітекτονіки, характерної для здорової тканини. Зміни у тканинах, що оточували виразку, були незначними і проявлялися їх набряком. В епідермісі виявляли незначні ділянки некрозу (рис. 7.14).

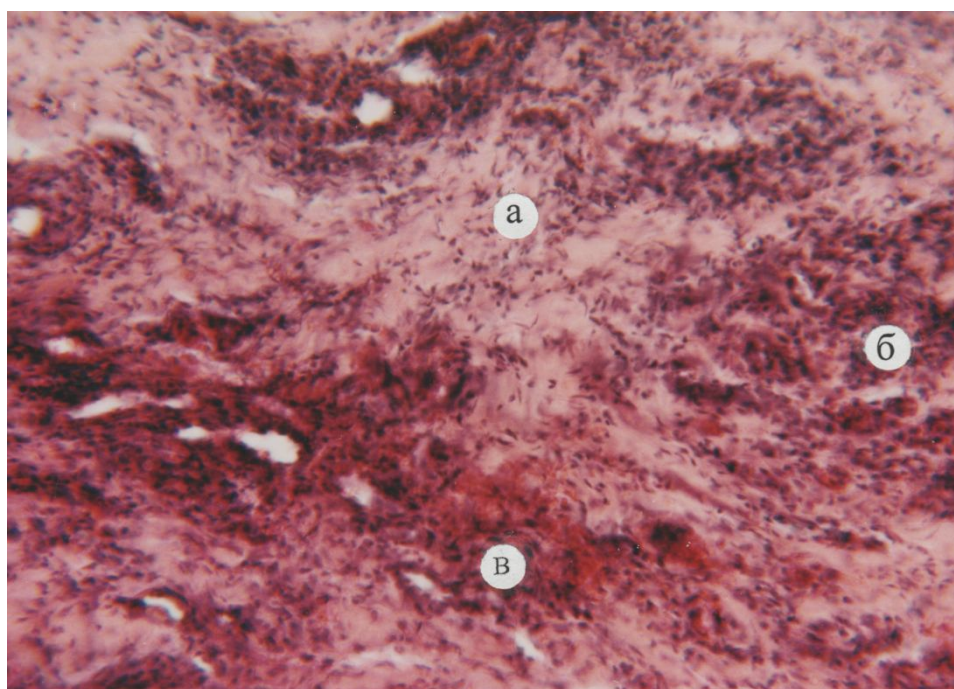


Рис. 7.12. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів:
а – фрагмент тканини дерми; б – лейкоцитарна інфільтрація дерми; в – вогнищеві ділянки крововиливів (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 280$)

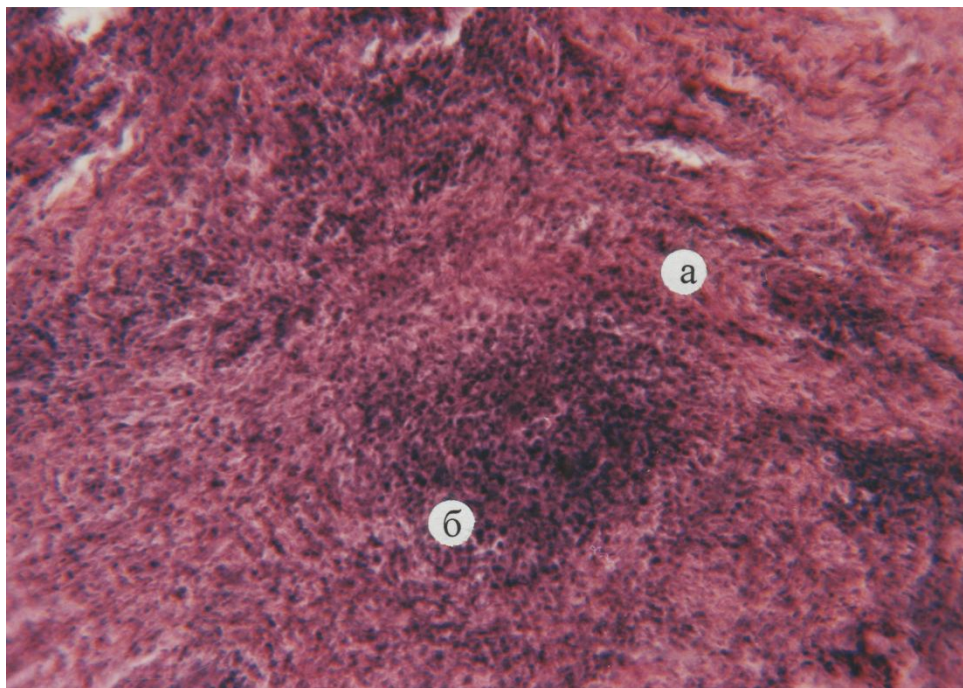


Рис. 7.13. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів:
а – фрагмент тканини дерми; б – лейкоцитарна інфільтрація дерми у вигляді
вузликів (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 280$)

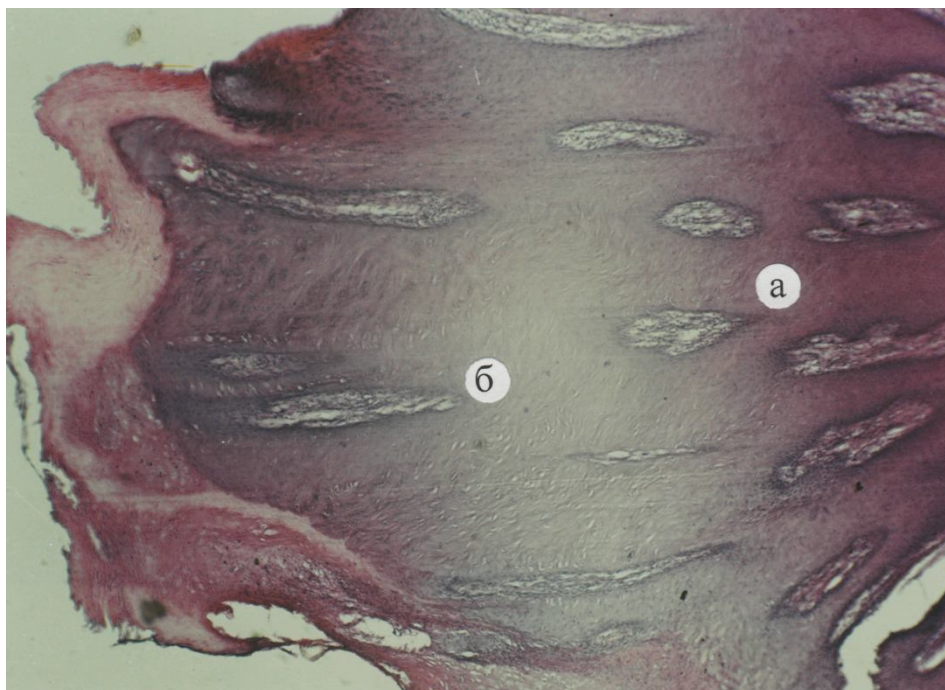


Рис. 7.14. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша у корів:
а – фрагмент тканини епідермісу; б – ділянки некрозу епідермісу
(заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 80$)

Сосочковий та сітчатий шари дерми були також набряклі і дряблі (рис. 7.15).

На межі епідермісу з дермою спостерігали інфільтрацію клітин лімфогістіоцитарного типу. Колагенові, ретикулярні та еластичні волокна набували звивистої форми. Водночас сполучна тканина характеризувалася різноманітністю клітинних форм, зокрема виділялися фібробласти, макрофаги, гранулоцити та лімфоцити. Навколо судин спостерігали незначну інфільтрацію лімфоцитарних клітин. Судини великого діаметра перебували у розпушеному стані і мали нехарактерну для них будову. У деяких ділянках виявляли вогнища периваскулярної інфільтрації лімфоцитами і гістіоцитами та зрідка – лейкоцитами (рис. 7.16).

У ділянці ранового процесу роговий шар епідермісу був відсутній (рис. 7.17). Проте контури клітин епідермісу, особливо, базального шару ще зберігалися. Це свідчить, ймовірно, про ранню стадію розвитку ранової інфекції.. У деяких місцях на апікальному полюсі зернистого шару епідермісу виявляли лізовані еритроцити.

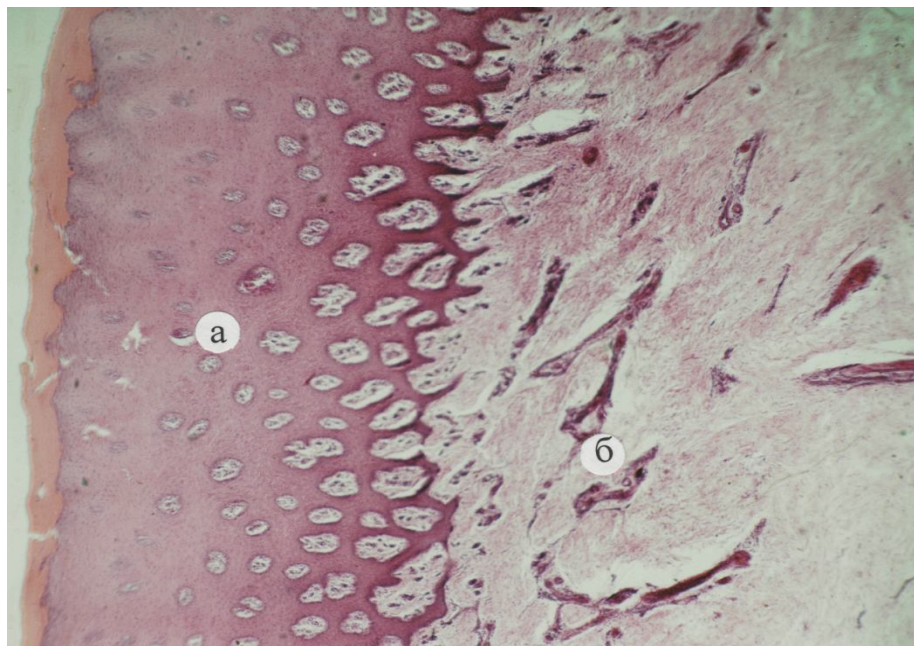


Рис. 7.15. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів:
а – епідерміс; б – набряк тканини дерми (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 80)

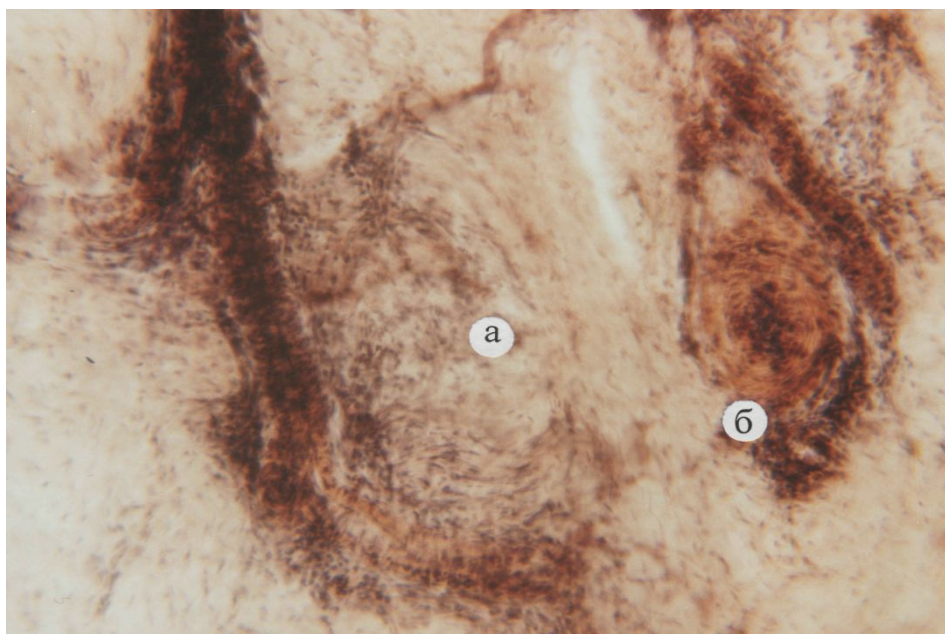


Рис. 7.16. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів:
 а – фрагмент тканини дерми; б – периваскулярна інфільтрація судин
 (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 280$)

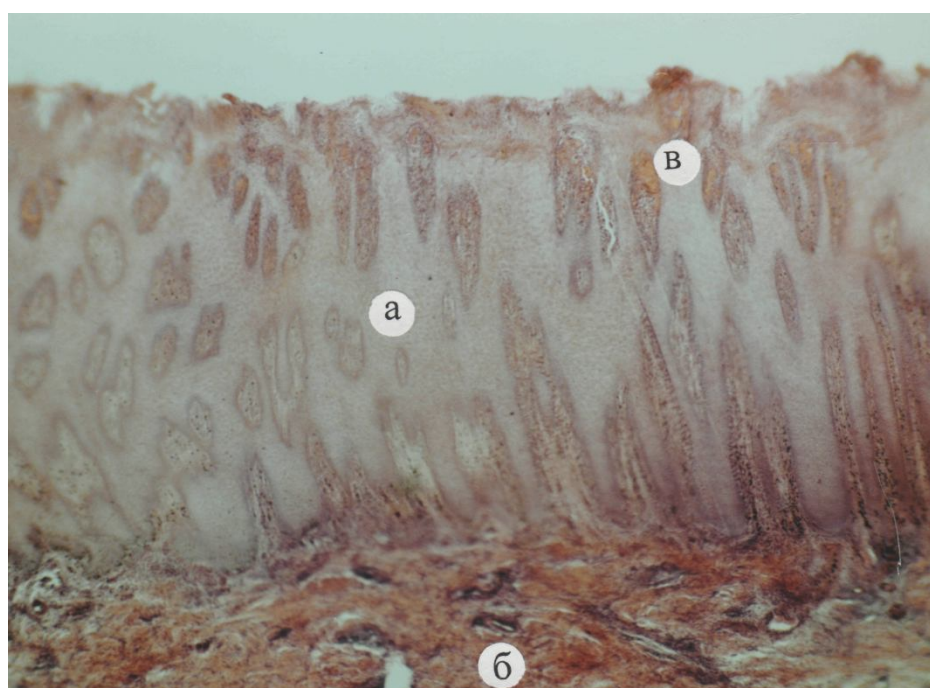


Рис. 6.17. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів:
 а – епідерміс; б – дерма; в – лізис еритроцитів
 (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 80$)

Водночас спостерігали лізис клітин зернистого шару епідермісу та окремі вогнищеві ділянки з ознаками некрозу. У тканинах під виразкою виявляли деструктивні процеси різної стадії у клітинах і волокнистих елементах. Так, у

дермі патологічно зміненої тканини були окреслені ділянки, характерні для хронічного запалення з інфільтрацією клітин лімфо-гістіоцитарного типу та дистрофічними процесами. Лімфо-гістіоцитарна інфільтрація набувала дифузної форми, внаслідок чого волокна тканини були майже непомітними (рис. 7.18, 7.19). Кількість функціонуючих судин гемо- та лімфоциркуляторного русла зменшувалася, а їх контури згладжувалися. У результаті хронічного запалення відбувався розрив судин з наступними крововиливами всередину рогових трубочок. Також часто зустрічалися лізис та розриви волокон дерми і ділянки некрозу.

Загалом, структура здорової тканини була зруйнована. У деяких місцях спостерігали скупчення судин різноманітної форми та величини. Вони утворювали в тканині дерми нетипові структури у вигляді печеристих тіл. Навколо таких судин виявляли периваскулярні скупчення клітин лімфо-гістіоцитарного типу.

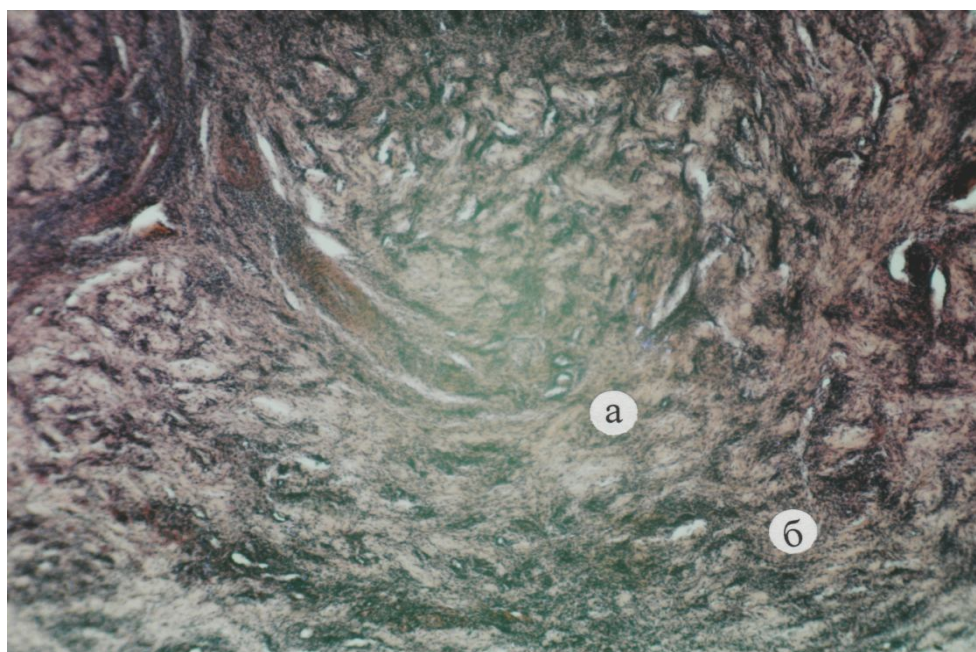


Рис. 7.18. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів:
 а – фрагмент тканини дерми; б – дифузна інфільтрація дерми клітинами лімфо-гістіоцитарного типу (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)



Рис. 7.19. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів:
 а – епідерміс; б – дерма; в – периваскулярна інфільтрація судин; г – судини різноманітної форми (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

Таким чином, гістологічними дослідженнями показано, що виразки характеризувалися розвитком запального інфільтрату та відсутністю регенерації шкірного епітелію в ділянках рани. У ділянці ранового процесу виразки міжпальцевої щілини та м'якуша пальців у корів спостерігали досить чіткі зміни морфологічної будови тканин шкіри: деструкція клітин, запальна інфільтрація у навколоранових ділянках, набряк сполучної тканини та некроз тканин.

Гістологічну оцінку ефективності лікування у контрольних та дослідних корів проводили за змінами у біоптатах ушкоджених тканин, отриманих на 4 та 8-му добу від початку застосування лікарських препаратів.

На четверту добу після застосування порошку Островського поверхні виразок збільшувалися та з'являлися незначні крововиливи. У тканині, відібраній на межі ранового процесу, спостерігали лізис ядер епідерміоцитів (рис. 7.20) та ділянки некрозу епідермісу.

В основі шкіри виявили інфільтрацію тканини клітинами лімфо-гістіоцитарного типу, що є переконливим свідченням хронічного запалення

(рис. 7.21). Колагенові волокна дерми під час фарбування гістопрепаратів гематоксиліном та еозином по-різному сприймали забарвлення. Також виявляли ділянки їх деструкції, лізису та розривів. Спостерігали застійну гіперемію дерми ураженої тканини м'якуша. Місцями тканина основи шкіри втрачала властиву їй виражену волокнисту структуру і набувала вигляду сітки. У ділянці рани роговий шар епідермісу був відсутній (рис. 7.22).

У самому центрі виразки міжпальцевої щілини спостерігали повну відсутність тканин епідермісу. У дермі цих же ділянок виявлялись дегенеративні процеси та вогнищево-дифузні проліферати поліморфноядерними лейкоцитами. Зустрічали також і ділянки з ознаками некрозу. Поверхня рани місцями була покрита струпом некротизованих тканин.

На восьму добу застосування порошку Островського, у ділянці ранового процесу спостерігали збільшення кількості гнійно-некротичних мас, але характерних змін, які б свідчили про інтенсивне загоювання, не виявили.

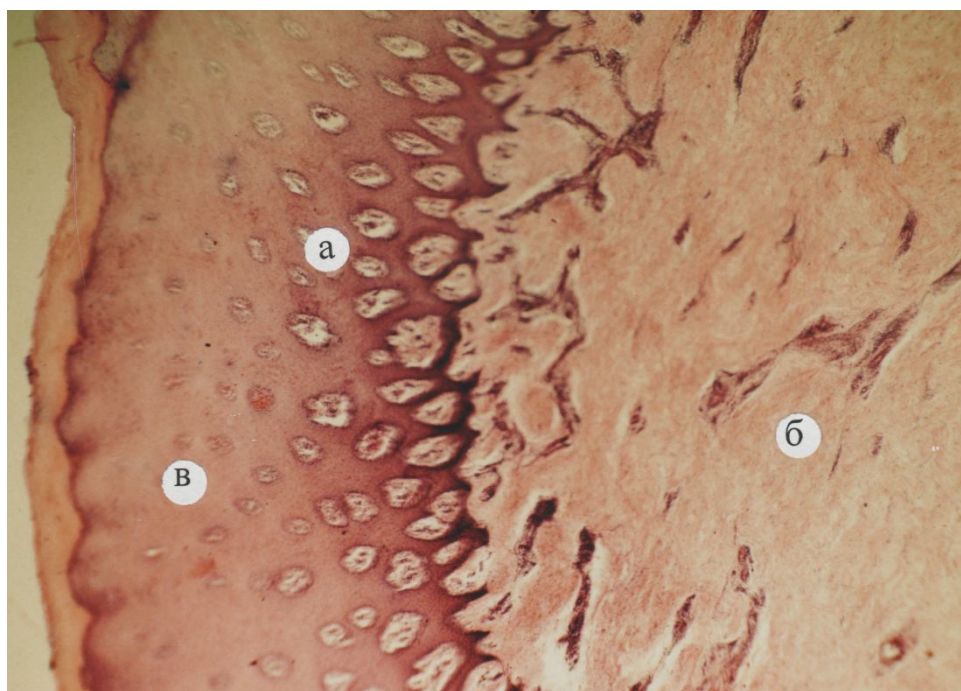


Рис. 7.20. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 4-й день застосування порошку Островського:
 а – епідерміс; б – дерма; в – лізис ядер епідерміоцитів
 (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

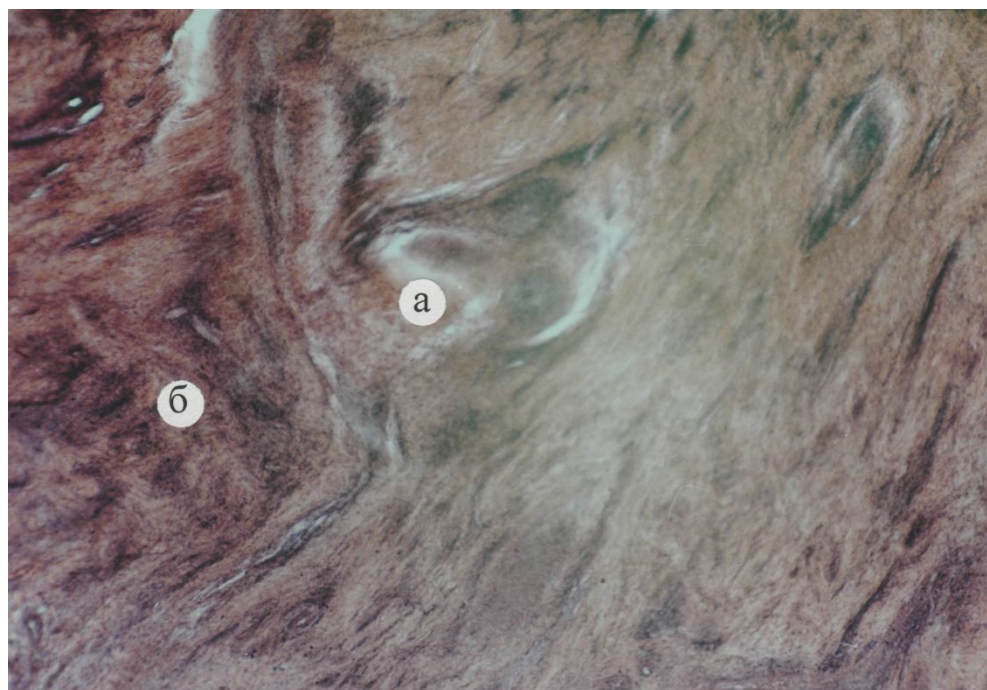


Рис. 7.21. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 4-й день застосування порошку Островського: а – фрагмент тканини дерми; б – інфільтрація дерми клітинами лімфо-гістіоцитарного типу (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 56$)

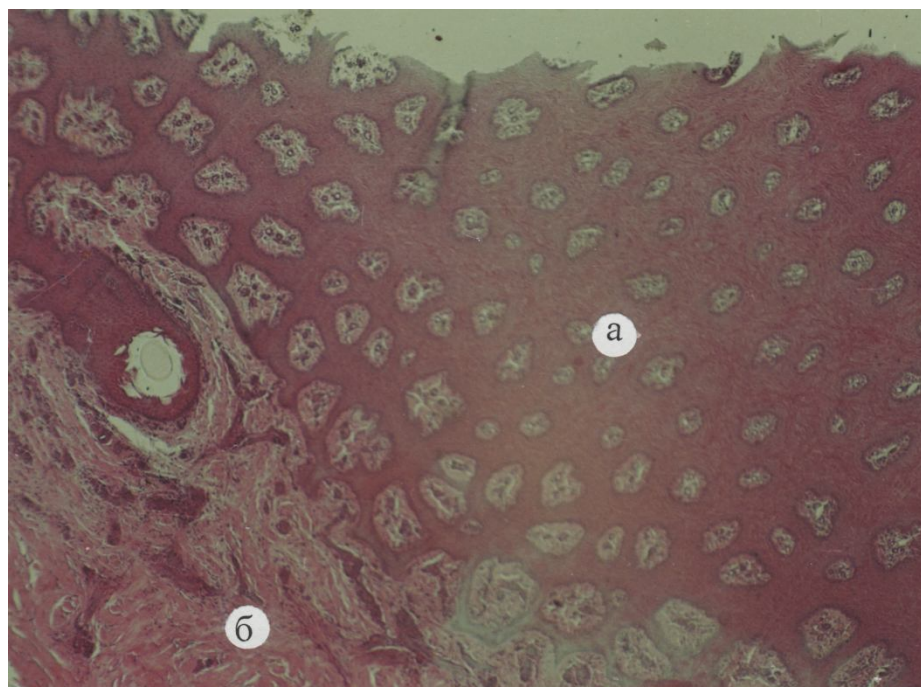


Рис. 7.22. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 4-й день після застосування порошку Островського: а – епідерміс; б – дерма (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 80$)

У поверхневих шарах центру виразки спостерігали глибокі некротичні процеси у більшості клітин, мукоїдне та фібринозне набухання волокнистих елементів міжклітинної речовини (рис. 7.23).

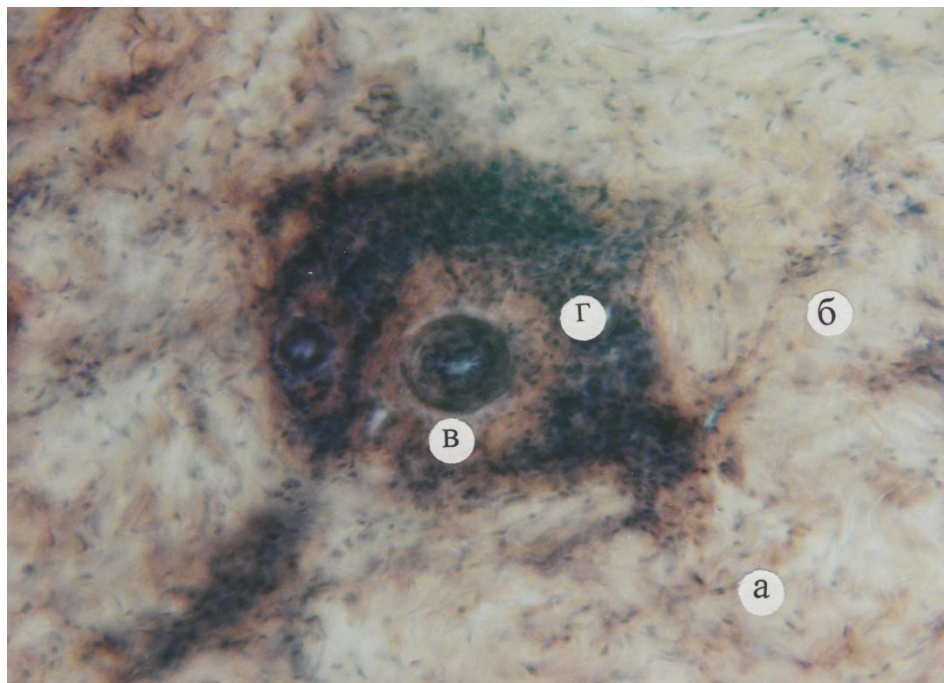


Рис. 7.23. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 8-й день застосування порошку Островського: а – дерма; б – набухання волокнистих елементів міжклітинної речовини; в – потовщення стінки судин; г – периваскулярні скупчення клітин лімфо-гістіоцитарного типу (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 280$)

Стінки судин були потовщеними. Біля них виявляли периваскулярні скупчення клітин лімфо-гістіоцитарного типу. У сосочковому та сітчастому шарах дерми спостерігали значне скупчення поліморфноядерних лейкоцитів та лімфоцитів. Межі рани були масивними та нерівними. Водночас рани були заповнені фібринозним ексудатом і грубими грануляціями та мали нерівномірний характер, проте епітелізація їх поверхні не відбувалася.

Динаміка гістологічних змін тканин м'якуша пальців за виразки показала, що на четверту добу застосування порошку Островського поверхня рани покривалася кіркою, під якою містилася тканина сіро-білого кольору та

з'являлися нові вогнища запалення. У тканинах, які оточували виразку, спостерігали незначні ділянки некрозу шарів епідермісу. Окремі епідерміоцити перебували у стані лізису (рис. 7.24).

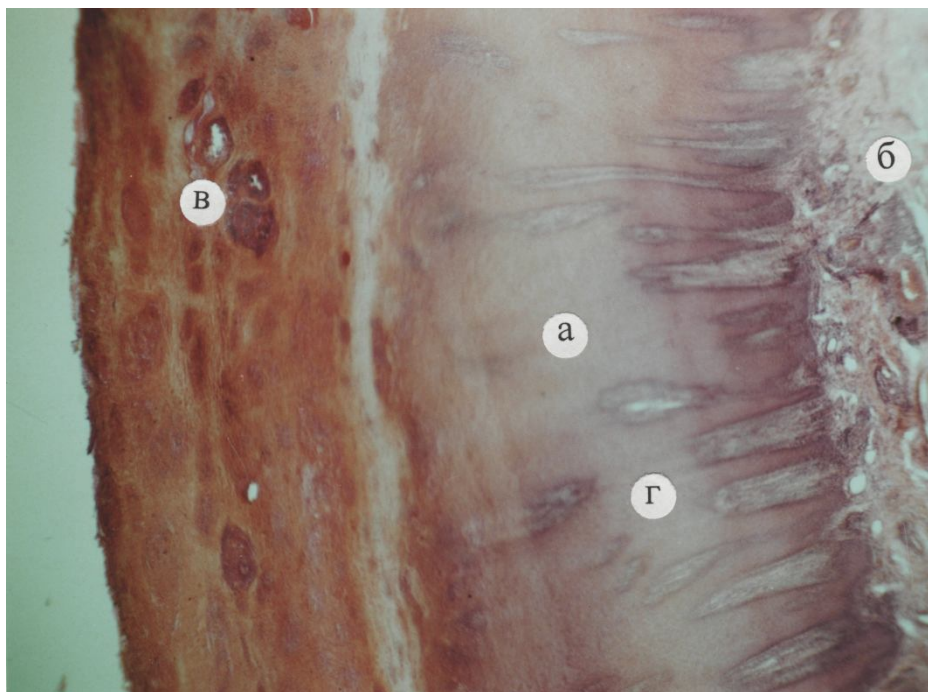


Рис. 7.24. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів на 4-й день застосування порошку Островського: а – епідерміс; б – дерма; в – відкладення солей кальцію; г – лізис епідерміоцитів (заб. Гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

Роговий шар епідермісу нерівний, у ньому виявляли нехарактерні структури, ймовірно, відкладення солей кальцію, внаслідок місцевого порушення мінерального обміну, а також явища гіалінозу тканини (рис. 7.25). При цьому сполучна тканина набувала досить щільної та хрящоподібної консистенції. У свою чергу, гіаліноз епідермісу призводив до атрофії епітеліоцитів епідермісу.

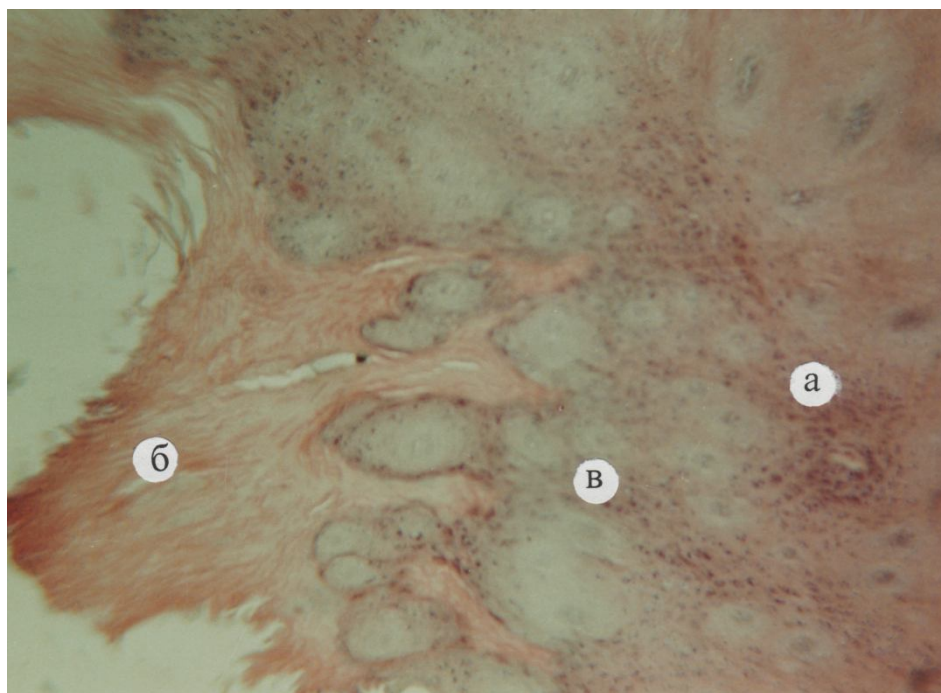


Рис. 7.25. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів на 4-й день застосування порошку Островського: а – епідерміс; б – роговий шар епідермісу; в – гіаліноз тканини (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 280)

У той же час спостерігали й гіаліноз стінок судин (рис. 7.26). При цьому відбувалося розростання сполучної тканини внутрішньої оболонки, яка поступово грубшала і піддавалася гіаліновому переродженню. Через наростання гіаліну звужувався просвіт артерій та наставала атрофія м'язового шару. Окремі артерії мали вигляд суцільних гіалінових трубочок, без ознак тришарової структури стінок, з вузьким або закритим судинним просвітом.

У дермі сосочкового і сітчастого шарів спостерігали значне скупчення поліморфноядерних лейкоцитів, внаслідок чого проявлялися периваскулярні та вогнищеві інфільтрати тканини основи шкіри (рис. 7.27). Стінки великих судин були розширені, їх ендотелій частково десквамований, а волокна дерми та їх пучки – ущільнені. Відомо, що такі патологічні зміни призводять до порушення гістоархітекtonіки органа, деформації сосочків і основи шкіри.

На тлі гіалінізації тканини основ шкіри виникали нові вогнища набряку, ексудації, дезорганізації та некрозу. Спостерігали розплавлення базальної

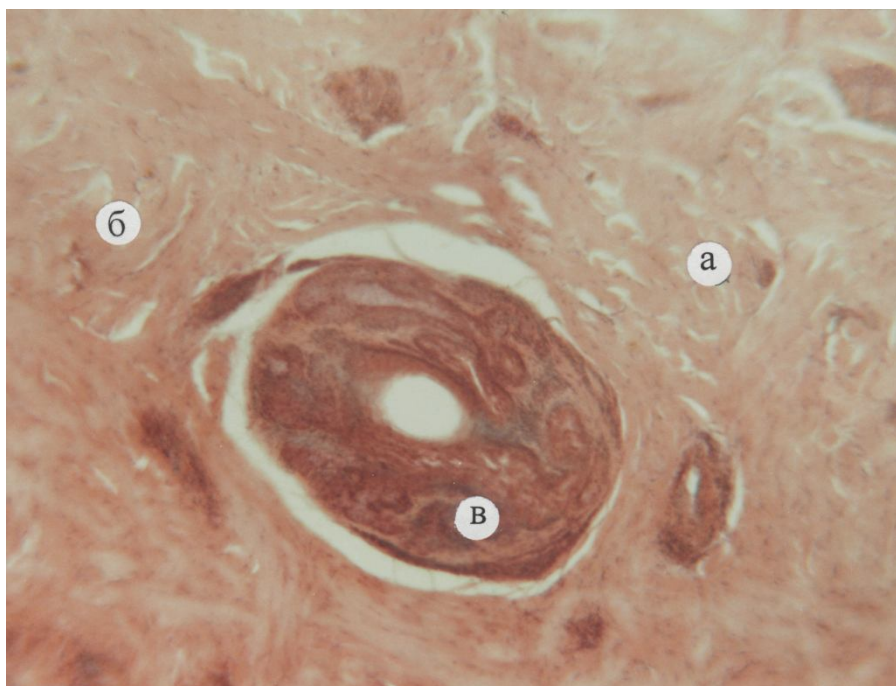


Рис. 7.26. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша у корів на 4-й день застосування порошку Островського: а – дерма; б – волокна дерми; в – гіаліноз стінки судин (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 400)

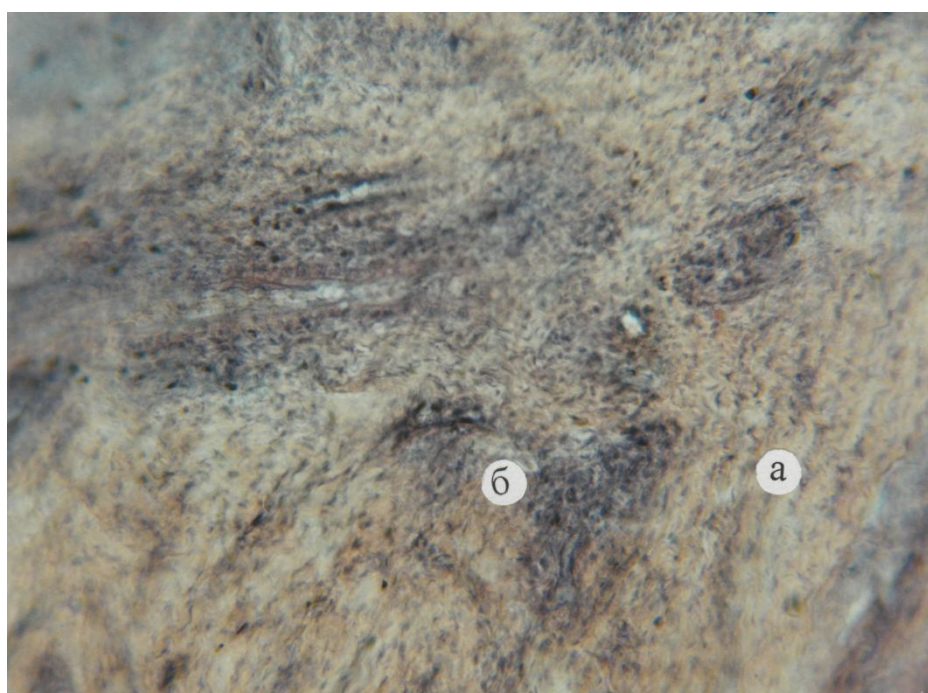


Рис. 7.27. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів на 4-й день застосування порошку Островського: а – дерма; б – інфільтрація тканини дерми поліморфноядерними лейкоцитами (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 120)

мембрани і розширення міжклітинних щілин базального шару. На апікальному шарі епідермісу виявляли скупчення лейкоцитів різного типу зрілості (рис. 7.28).

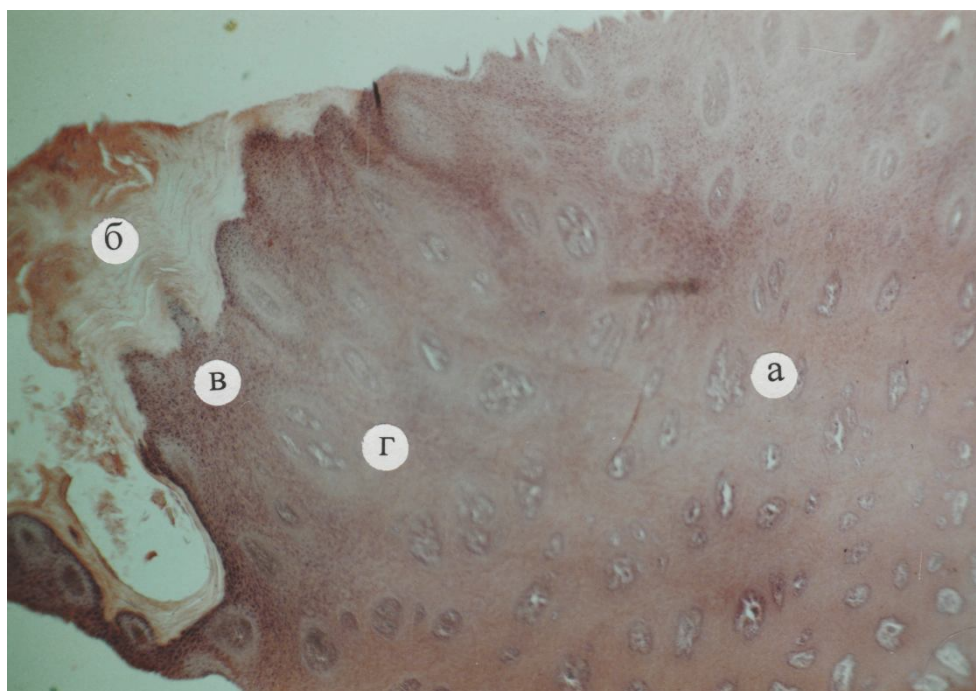


Рис. 7.28. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів на 4-й день застосування порошку Островського: а – епідерміс; б – зроговілий шар епідермісу; в – скупчення лейкоцитів на апікальному шарі епідермісу; г – гіаліноз тканини (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 120)

На восьму добу з рани виділялися гнійно-некротичні маси. Проте на гістограмі виявлено, що у ділянках навколо виразки зберігалася характерна для тканини будова. Ядра клітин епідермісу виражені, але його роговий шар був дещо стоншеним (рис. 7.29). У дермі виявляли периваскулярні скупчення лімфогістіоцитарних клітин. Стінки судин ущільнені. Однак волокна основи шкіри не втрачали нормальної структури.

Краї рани ставали менш набряклими. У ділянці дерми ранового процесу спостерігали вогнищеву, а місцями і дифузну, у вигляді тяжів, інфільтрацію поліморфноядерних лейкоцитів. Деякі судини дерми були розширеними, а контури їх стінок – нерівними. Такий розлад крово- і лімфообігу ускладнював перебіг нормальної регенерації.

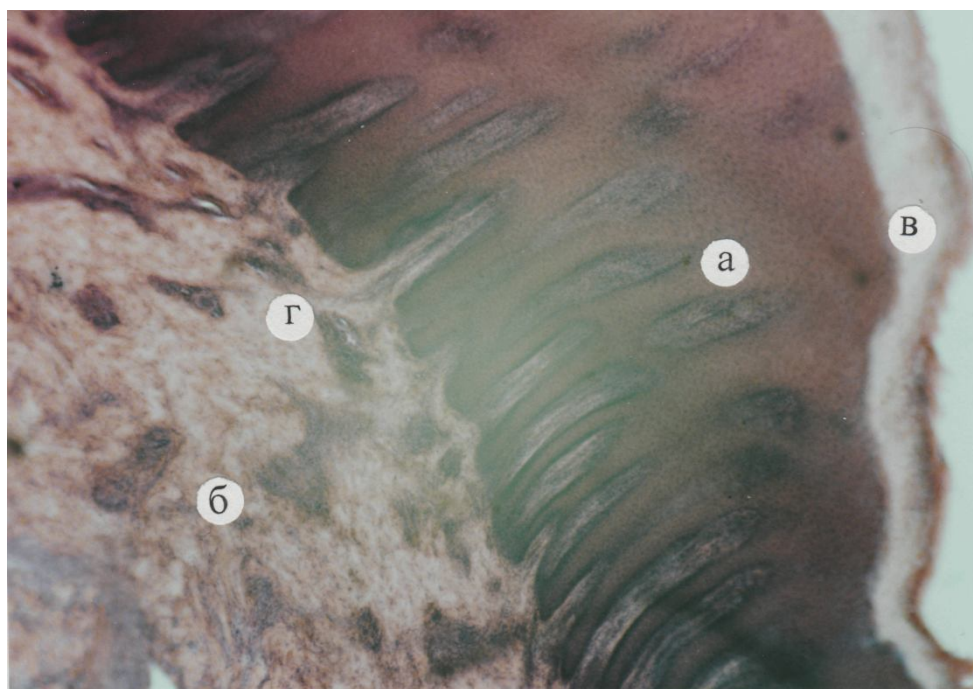


Рис. 7.29. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів на 8-й день застосування порошку Островського: а – епідерміс; б – дерма; в – зроговілий шар епідермісу; г – периваскулярні скупчення лімфогістіоцитарних клітин (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

Поверхня рани була покрита струпом (рис. 7.30). Виявлена ділянка повільної епітелізації ранового процесу. При цьому, епідерміоцити внаслідок їх проліферації починали наповзати на рану, закриваючи таким чином поверхню виразки. Це означає, що загоювання виразки м'якуша пальців у тварин контрольної групи відбувалося за вторинним натягом.

На четверту добу після застосування мазі Нітрацид у ділянці рани характерна гістологічна будова шкіри міжпальцевої щілини була зруйнована, а межа епідермісу, дерми і підшкірної основи – згладжена. На поверхні рани у вигляді тоненької зроговілої смужки виявляли кірочку (рис. 7.31). Подекуди епідерміс був виражений, проте його зернистий шар без чіткої межі переходив у зроговілий (рис. 7.32). Волокна дерми виразки міжпальцевої щілини мали звивисту форму і різновекторний напрямок (рис. 7.33).



Рис. 7.30. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів на 8-й день застосування порошку Островського: а – ранова поверхня; б – струп; в – епідерміс; в – початок епітелізації ранового процесу (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

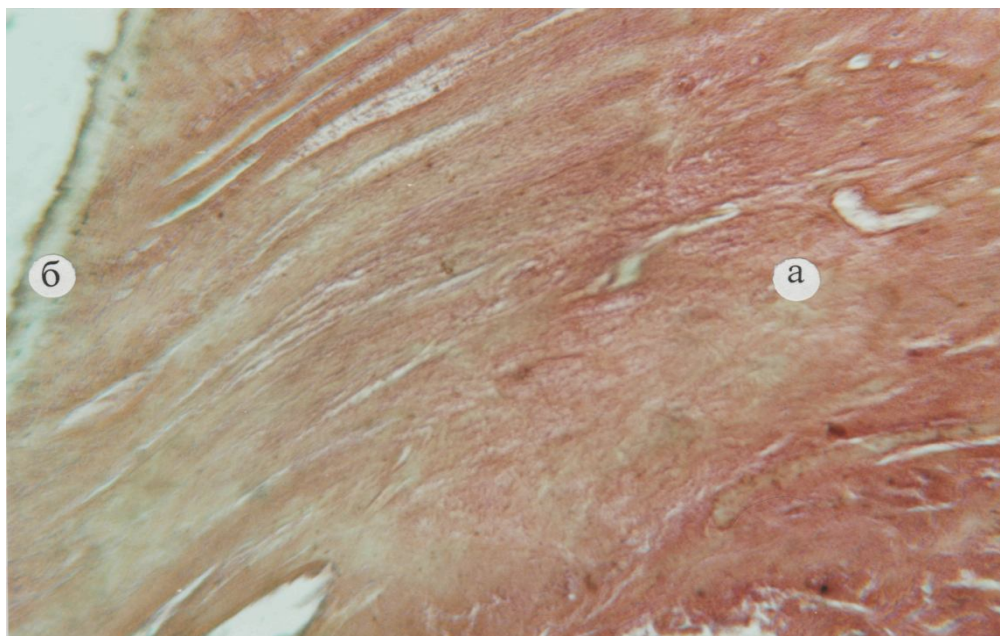


Рис. 7.31. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 4-й день застосування мазі Нітацид: а – згладження межі епідермісу та дерми; б – тоненька зроговіла смужка на поверхні рани (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

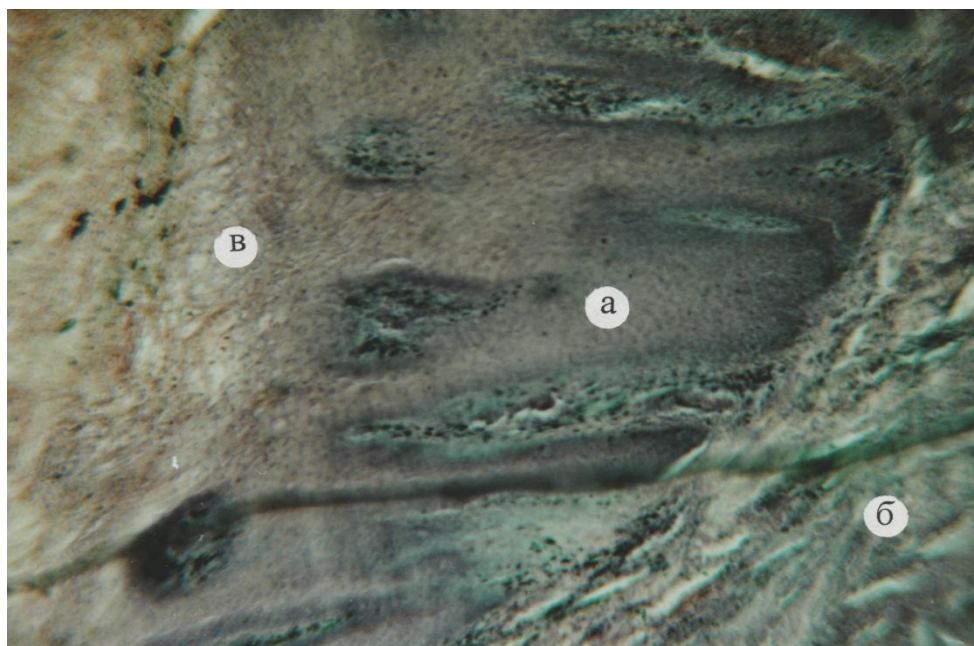


Рис. 7.32. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 4-й день застосування мазі Нітацид: а – епідерміс; б – дерма; в – перехід зернистого шару епідермісу у зроговілий (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 280)

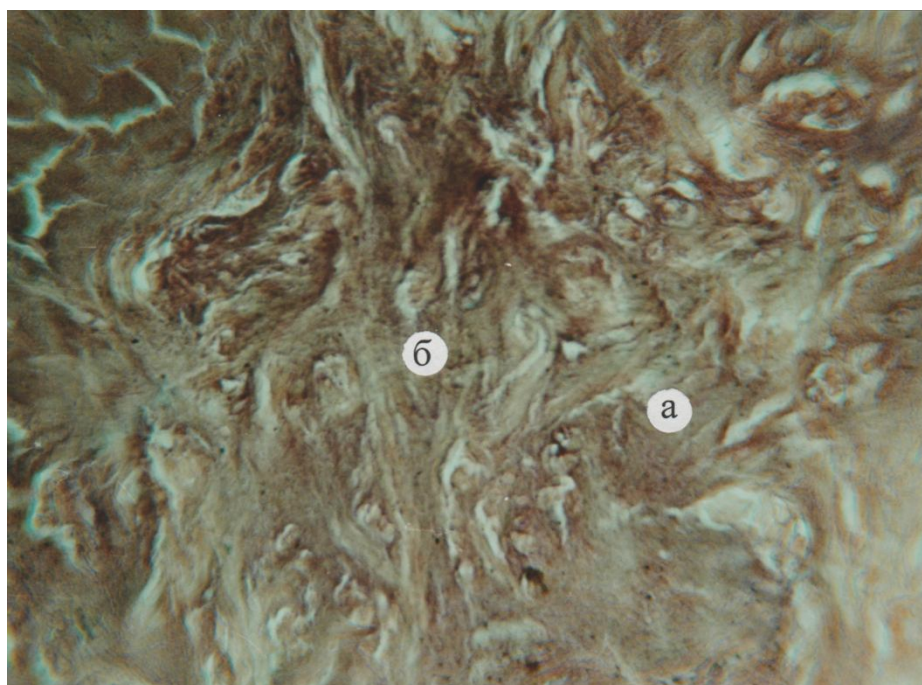


Рис. 7.33. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 4-й день застосування мазі Нітацид: а – дерма; в – волокна дерми (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 280)

Місцями у дермі виявляли незначні вогнищеві лімфоцитарні інфільтрати (рис. 7.34). Разом з тим, встановлено, що площа ранової поверхні в усіх дослідних тварин зменшувалася, а рановий дефект виповнювався грануляційною тканиною.

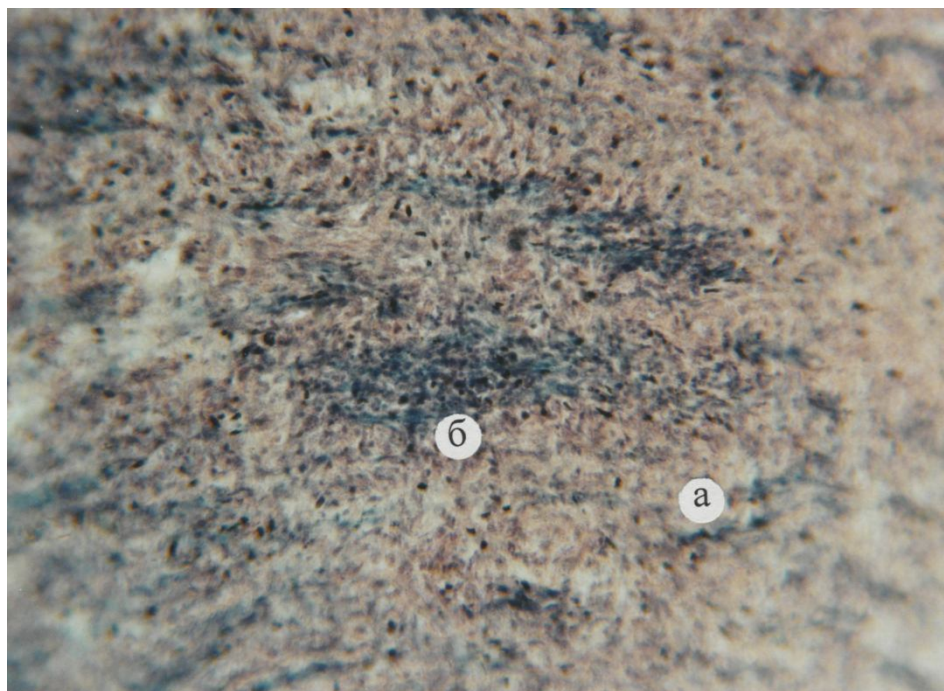


Рис. 7.34. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 4-й день застосування мазі Нітацид: а – дерма; б – вогнищеві скупчення лімфоцитарних клітин (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 280$)

Поверхня рани була покрита зоною некротизованих тканин, під якою розташовувалася молода грануляція (рис. 7.35).

Отже, вже на четвертий день у дослідних корів відбувається епітелізація ранового дефекту з проникненням молодого епітелію під струп (рис. 7.36).

Водночас у ділянці виразки продовжувався процес очищення ранового дефекту, що проявлялося запальною реакцією та комплексом морфологічних змін. Він характеризувався утворенням згустків крові, гіперемією і запальним набряком тканин. У тканинах ранової зони виявляли також лейкоцитарні інфільтрати, розвиток дегенеративних і некротичних процесів, внаслідок чого з'являвся

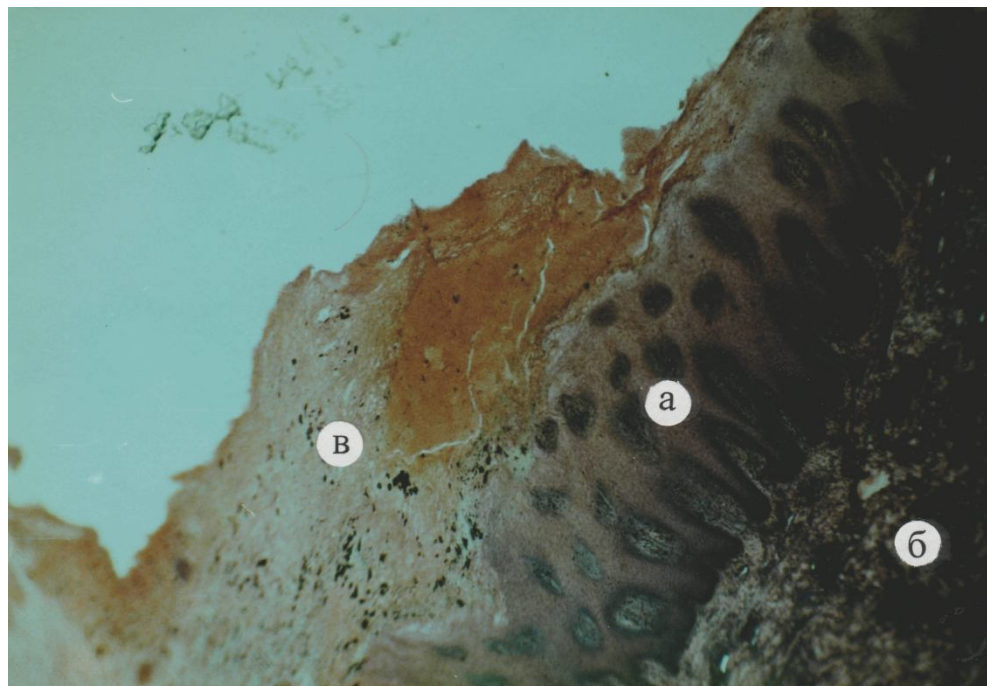


Рис. 7.35. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 4-й день застосування мазі Нітацид: а – епідерміс; б – дерма; в – струп (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

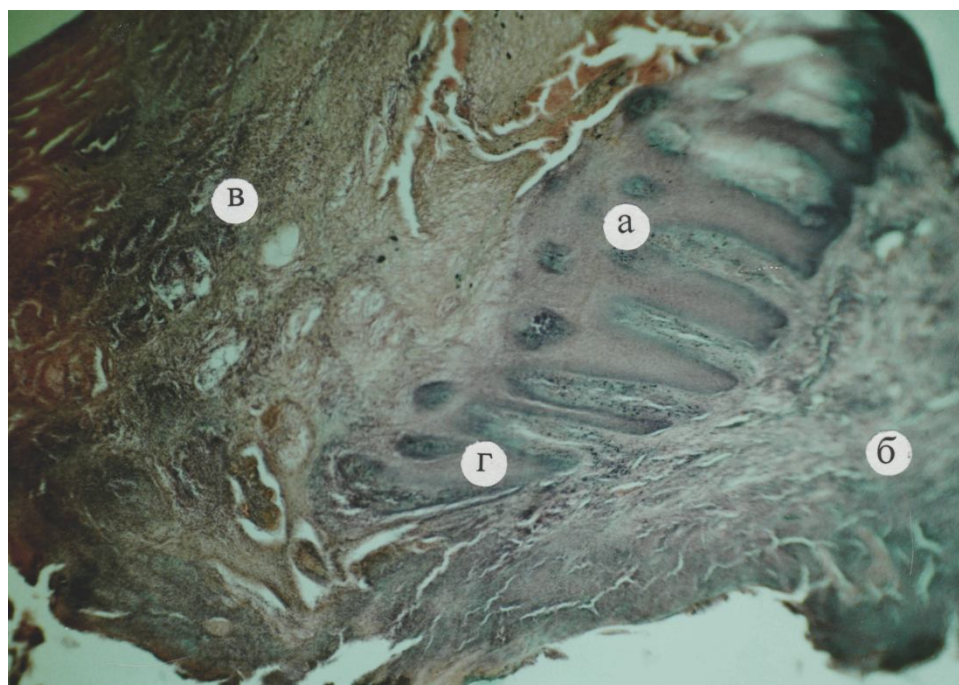


Рис. 7.36. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 4-й день застосування мазі Нітацид: а – епідерміс; б – дерма; в – струп; г – епітелізація молодого епітелію з подальшим проникненням його під струп (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

гнійний ексудат. Це свідчило про поступове очищення рани від продуктів дегенерації та некрозу.

Таким чином, на четвертий день після застосування мазі Нітацид та препарату Імзауф відбувається біологічне очищення уражених ділянок за типом демаркаційного запалення з мінімальним нагноєнням і з'являється грануляція та епітелізація ранового дефекту.

На восьмий день у дослідних корів спостерігали заповнення ранового дефекту і його епітелізацію. Новоутворена тканина була представлена типово розвинутими сполучнотканинними, судинними та епітеліальними компонентами. Епідерміс в окремих ділянках набував характерної йому будови (рис. 7.37), при цьому межі між епідермісом та дермою були чітко вираженими.

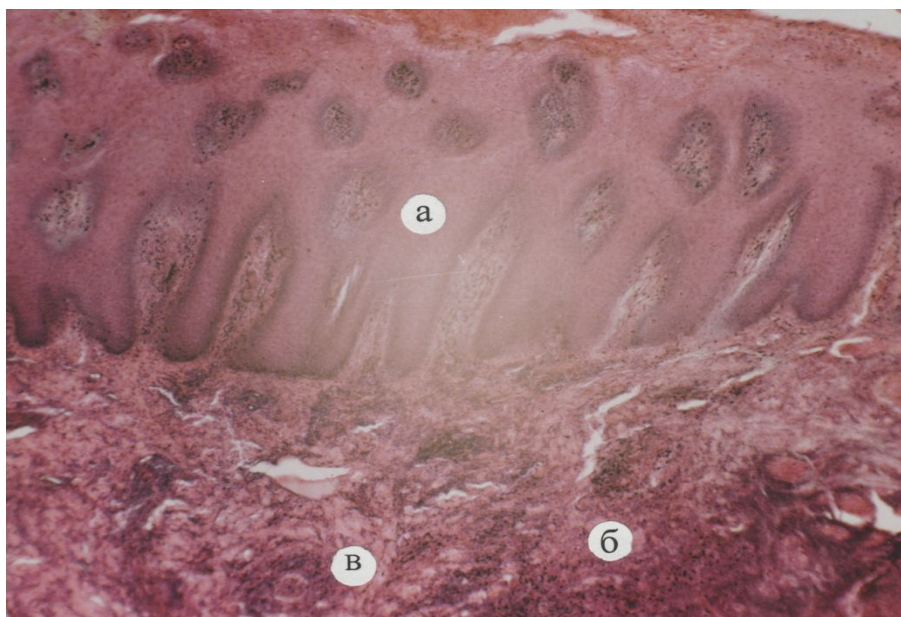


Рис. 7.37. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 8-й день після застосування мазі Нітацид: а – епідерміс; б – дерма; в – периваскулярні скупчення лімфогістіоцитарних клітин (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

Проте в окремих місцях епітелізація ранового процесу була ще не завершеною. Зустрічалися лише незначні острівці тканин епідермісу (рис. 7.38).

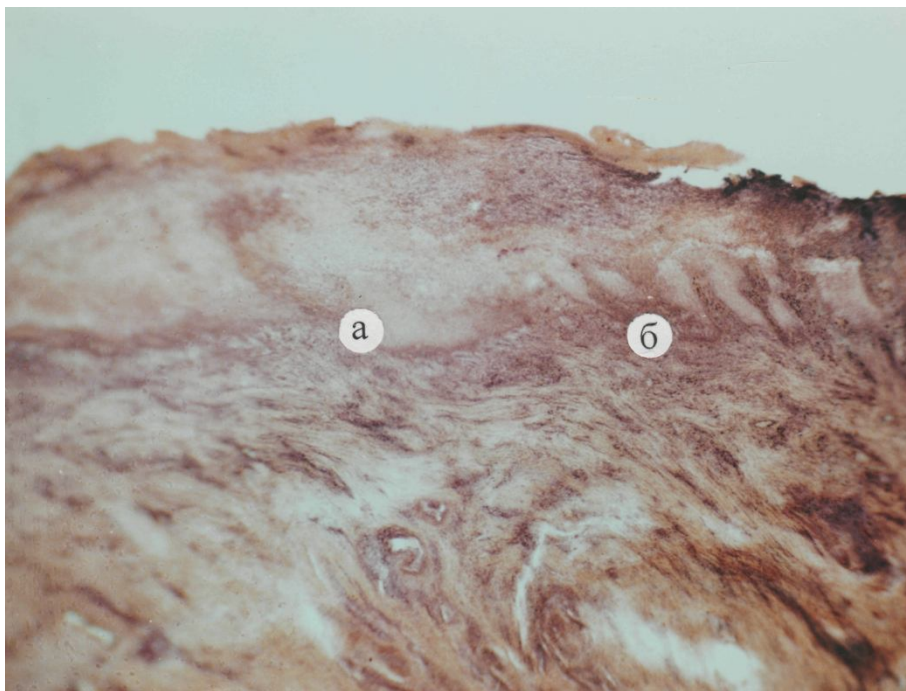


Рис. 7.38. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 8-й день після застосування мазі Нітацид: а – згладження межі між епідермісом і дермою; б – незначні островці тканин епідермісу (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 80)

На поверхні рани містилась зона некротизованих тканин (струп). У дермі такої тканини ще знаходилися окремі вогнища лейкоцитарних інфільтратів (рис. 7.39).

У ділянці навколо ранового процесу морфологічних змін не спостерігали. Його гістологічна будова відповідала нормі (рис. 7.40). При цьому чітко виявляли епідерміс, дерму, у сполучній тканині якої переважали фібробласти і фіброцити, проте ще траплялися невеликі вогнища лімфоцитарних проліфератів.

Динаміка гістологічних змін тканин виразки м'якуша пальців у дослідних корів показала, що на четверту добу лікування у периферійній зоні виразки гістоархітектоніка тканини була збережена (рис. 7.41).

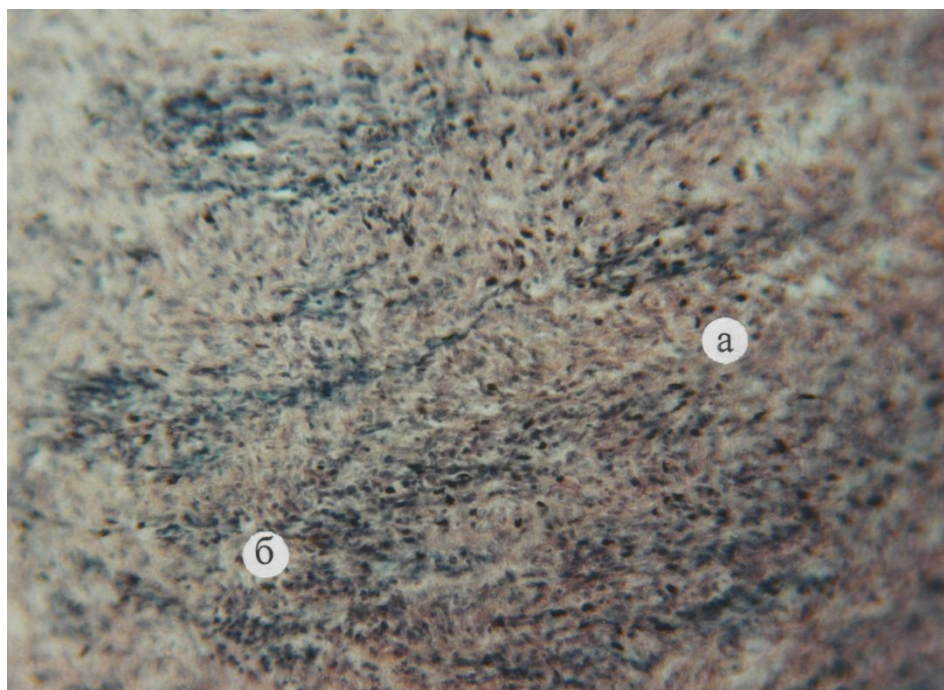


Рис. 7.39. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 8-й день застосування мазі Нітацид: а – дерма; в – вогнищеві скупчення лімфоцитарних клітин (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

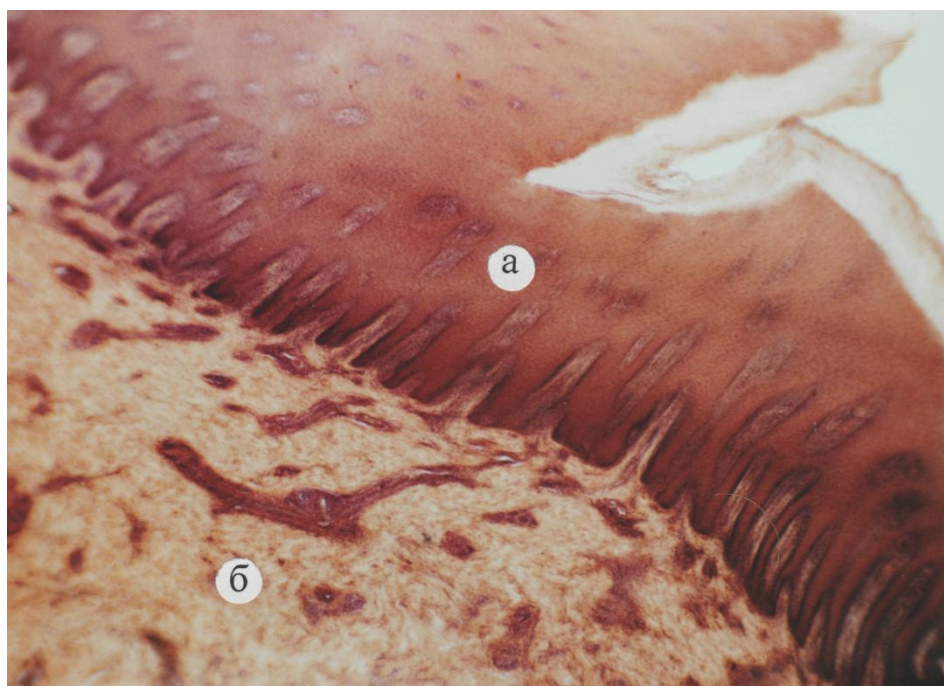


Рис. 7.40. Гістоструктура біоптату виразки міжпальцевої щілини у корів на 8-й день після застосування мазі Нітацид: а – епідерміс; б – дерма (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 56$)

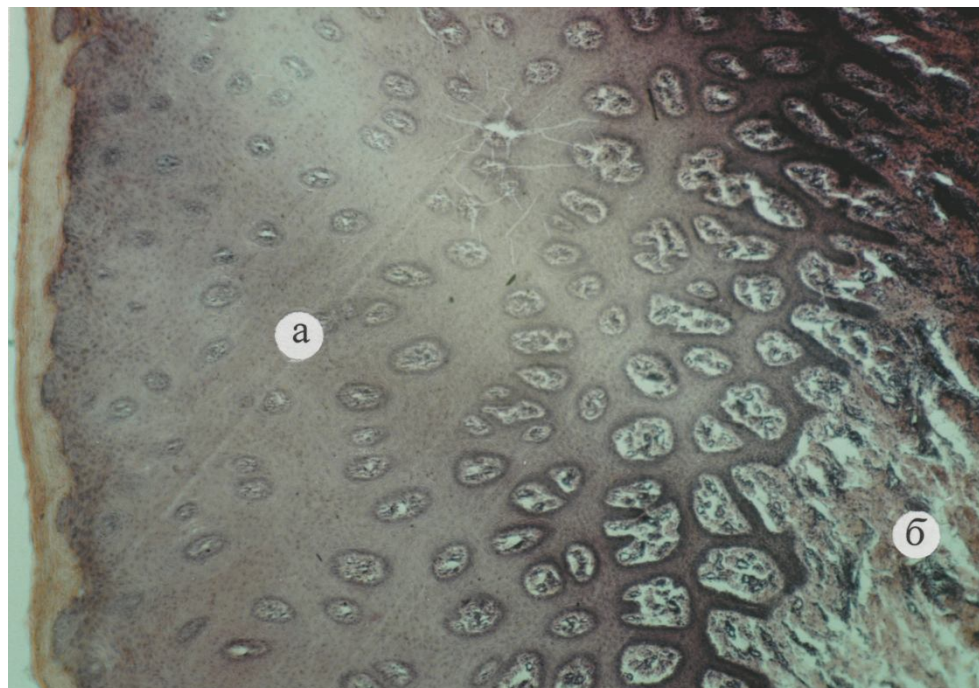


Рис. 7.41. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів на 4-й день після застосування мазі Нітацид: а – епідерміс; б – дерма (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 80$)

Досить чіткими були межі епідермісу, дерми та підшкірної основи. Однак у деяких ділянках контури епідерміоцитів були згладжені. Блискучий шар епідермісу чітко виражений, а зроговілий – потовщений (рис. 7.42).

Місцями в ньому візуалізувалися незначні ділянки з явищами некрозу та неспецифічні структури у вигляді вузликів, ймовірно, – відкладення солей кальцію. Дерма на межі з епідермісом була набряклою, а біля судин спостерігали лейкоцитарні проліферати. Судини дерми були набряклими та дещо розрихленими. Волокна дерми тканин мали також розрихлений стан і займали нетипове положення. Клітини базального шару епідермісу зберігали свою структуру, проте у зернистому шарі відбувався лізис епідерміоцитів. Загалом рана виразки мала ніжні тонкі краї, а її порожнина виявилася заповненою грануляційною тканиною різного ступеня зрілості.

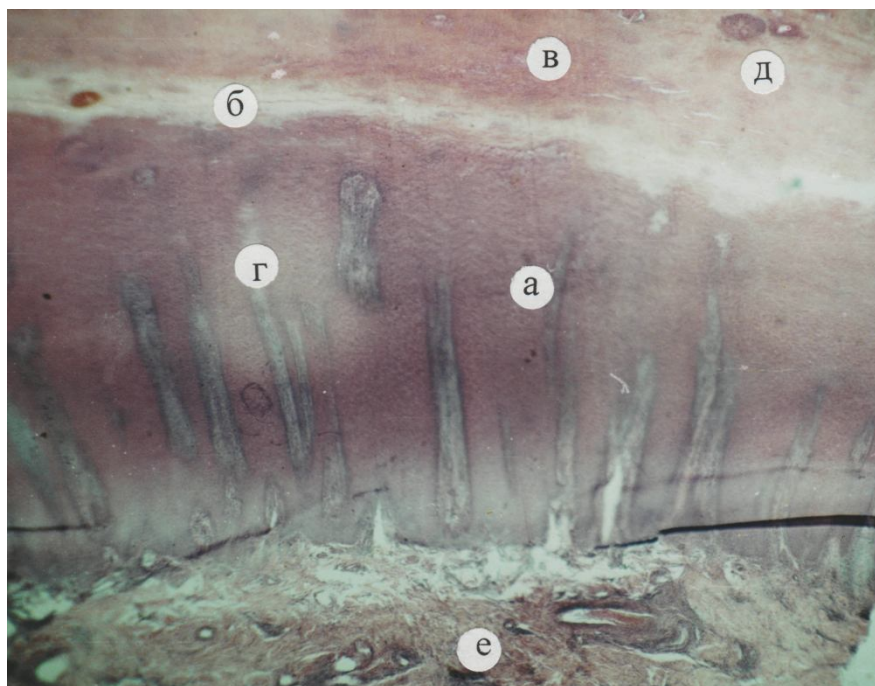


Рис. 7.42. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів на 4-й день застосування мазі Нітацид: а – епідерміс; б – блискучий шар епідермісу; в – зроговілий шар епідермісу; г – некротичні ділянки; д – відкладення солей кальцію; е – дерма (заб. гематоксилін та еозин, зб. × 80)

На восьму добу застосування нітацидової мазі уражена тканина м'якуша пальців характеризувалася чітко вираженою будовою епідермісу, дерми і підшкірної основи. Проте у потовщеному шарі епідермісу ще виявляли некротизовані ділянки, а місцями, на межі з рановою зоною – лізовані ділянки еритроцитів, які під час фарбування гематоксиліном та еозином забарвлювалися у жовто-червоний колір (рис. 7.43). Стінки судин перебували у розпушеному стані, навколо них виявляли інфільтрати поліморфноядерних лейкоцитів.

У ділянці навколо ранового процесу роговий шар епідермісу був потовщеним. Водночас на ділянці рани спостерігали регенерацію багатошарового плоского зроговілого епітелію завдяки розмноженню клітин базального шару на краю рани (рис. 7.44). Такий молодий епітелій нашаровувався на строму, покриваючи виразку м'якуша пальців.

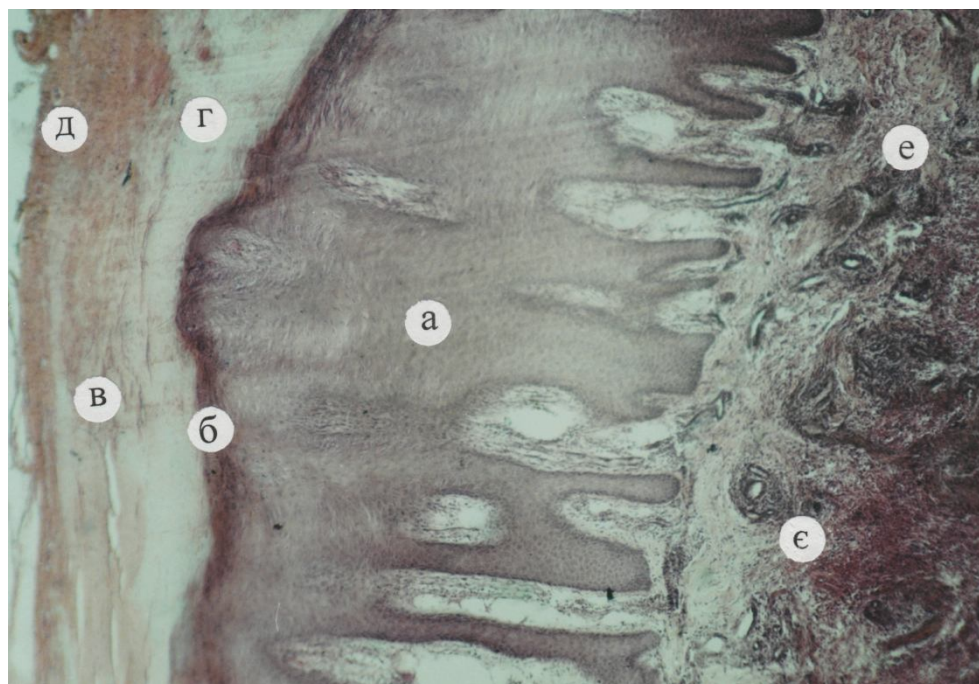


Рис. 7.43. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів на 8-й день після застосування мазі Нітацид: а – епідерміс; б – блискучий шар епідермісу; в – зроговілий шар епідермісу; г – некротичні ділянки; д – ділянки лізису еритроцитів; е – набряк тканини дерми; е – периваскулярні інфільтрати (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

Однак новоутворений епітелій не відновлював втрачених властивостей до повної диференціації, характерної для шарів епідермісу і покривав дефект тоненьким, ще не повністю сформованим пластом. Але молоді епітеліоцити, які покривають рановий дефект спочатку одним шаром плоских клітин інтенсивно розмножуватимуться та сформуєть багатошаровий епідерміс, що відповідатиме структурі звичайного багатошарового плоского епітелію.

Отже, застосування мазі Нітацид більш ефективно у загоюванні виразки міжпальцевої щілини і м'якуша пальців порівняно з використанням порошку Островського. Швидше очищаються вогнища ураження, раніше утворюється фіброзно-тканинний струп, який сприяє інтенсивному процесу загоювання; зменшується набряк тканин та активуються процеси грануляції й епітелізації ранового процесу, тому в деяких випадках вже на четвертий день у ділянці дефекту з'являються здорові грануляції.

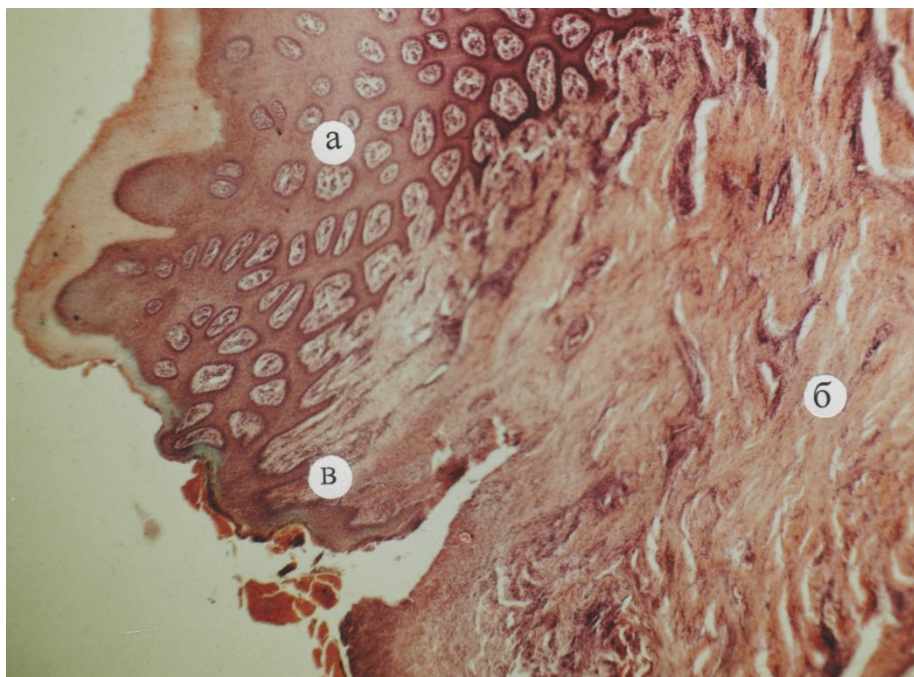


Рис. 7.44. Гістоструктура біоптату виразки м'якуша пальців у корів на 8-й день застосування мазі Нітацид: а – епідерміс; б – дерма; в – фрагмент наповзання молодого епітелію на виразку м'якуша пальців (заб. гематоксилін та еозин, зб. $\times 120$)

7.4. Перебіг післяродового метриту та відновлення відтворної функції у корів за комплексного лікування

Ефективність лікування визначали за характером перебігу запального процесу в матці та терміном відновлення генеративної активності яєчників. При цьому, відмічали період виділення ексудату із матки та відновлення її ригідності, реєстрували дату прояву стадії збудження статевого циклу, оцінювали морфофункціональний стан геніталій корів перед осіменінням та визначали заплідненість. Отримані дані подано в табл. 7.5.

Таблиця 7.5

Ефективність лікування метриту та відновлення статевої функції у корів

Показники	Групи корів, n		P<
	дослідна, n=58	контрольна, n=42	
Термін виділення ексудату з матки, діб	6,9±0,2	19,3±1,7	0,001
Відновлення ригідності матки, діб	21,8±0,4	34,6±0,9	0,001
Термін до прояву першої стадії збудження статевого циклу, діб	32,0±1,7	134,4±34,8	0,01
Кількість корів із порушеннями морфофункціонального стану геніталій перед осіменінням, n/%	11/18,9	15/35,7	0,01
Заплідненість, %	70,6	64,3	>0,05

У разі внутрішньоматкового введення хворим коровам розчину декаметоксину термін виділення ексудату складав у середньому $6,9 \pm 0,2$ доби. Ригідність, розміри та консистенція тканин матки відновлювалися на $21,8 \pm 0,4$ -ту добу після лікування. За $32,0 \pm 1,7$ -денний період спостерігали нормалізацію внутрішньоєчникових гермінативних процесів, внаслідок чого всі корови проявили стадію збудження статевого циклу. У 81,1 % корів морфофункціональний стан геніталій перед осіменінням був повноцінним, а у решти 18,9 % – виявляли атонію матки, відсутність набряку і почервоніння вульви, естрального слизу та залишкові жовті тіла в яєчниках. При цьому заплідненість у дослідній групі склала 70,6 %.

Водночас слід зазначити, що, порівняно з контрольною групою, у якій тваринам внутрішньоматково застосовували супозиторії Метродек, період ексудації у дослідних корів скорочувався у 2,8 раза ($p < 0,001$), нормалізації морфофункціонального стану матки – в 1,6 ($p < 0,001$), відновлення статевої циклічності – и 4,2 раза ($p < 0,01$), а показник їх заплідненості зріс на 6,3 %.

Таким чином, застосування коровам з асоційованими ортопедичною патологією і післяродовим метритом розробленого комплексного лікування зумовлювало ефективну місцеву терапію гнійних процесів у матці і ділянці пальців та корегування гемостазіологічних, імунних, метаболічних, оксидантних складових загальної запальної реакції й забезпечувало швидке загоєння ран у ділянці пальців, скорочення термінів перебігу метриту і повноцінного відновлення репродуктивної функції.

Матеріали розділу 7 опубліковано в статтях та методичних рекомендаціях [478, 483–494].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Однією з нагальних проблем як світового, так і вітчизняного молочного скотарства, є низький рівень відтворення високопродуктивних корів. Аналіз сучасних літературних даних дозволяє окреслити основні причини порушень їх фертильності:

- довготривале відновлення статевої циклічності після родів та низька заплідненість [495, 496];
- значна поширеність акушерської і гінекологічної патології [20, 497, 498];
- технологічна недосконалість штучного осіменіння [184, 499];
- короткотривалий термін експлуатації та значне передчасне вибракування корів [26, 70].

Вони зумовлюються багатофакторним впливом біотичних і абіотичних чинників на організм корів. При цьому розвиток і перебіг акушерських та гінекологічних хвороб нерідко ускладнюється метаболічними порушеннями, стресреакцією, поліморбідною патологією, низькою імунною реактивністю, імунопатологічними реакціями, ендогенним токсикозом чи специфічними інфекційно-запальними процесами [10–22, 31, 43, 166, 176, 496]. Проте первинність того чи іншого етіологічного фактора чи патогенного ланцюга здебільшого має дискусійний характер за відсутності доказової бази. Водночас, незважаючи на багатокомпонентність і багатогранність патогенетичних механізмів, у їх реалізації, як правило, задіяні одні й ті ж системи організму.

Також залишається відкритим і питання залежності відтворної здатності корів від їх продуктивності. Адже, зниження фертильності високопродуктивних корів одні дослідники пов'язують з генетично зумовленими факторами [495, 500], а інші – з неповноцінним технологічним забезпеченням [499, 501].

Результати власних досліджень свідчать про закономірне зниження відтворної функції у корів за підвищення їх молочної продуктивності. У

кожному дослідному господарстві, незалежно від породи та технологічних особливостей, у корів з максимальними надоями достовірно збільшувався термін відновлення статевої циклічності після родів в 1,2–1,4 раза. Найдовшим він виявився у корів за середньої продуктивності 8874 кг – $121,6 \pm 14,1$ діб. Причина довготривалої інволюції у високопродуктивних корів, як встановлено за результатами власних досліджень, насамперед, пов'язана з підвищеним у 1,3–2,7 раза рівнем у їх крові пролактину в кінці післяродового періоду та стабільно високим впродовж наступних двох місяців лактації. Таким чином, лактаційна домінанта у цих корів формується ще в пуерперії, що негативно відображається на швидкості та морфологічній якості інволюційних процесів як у статевих органах, так і в інших функціональних системах організму самки. До того ж, інтенсивний синтез лактогенного гормону зумовлює пригнічення виділення гіпофізом гонадотропних гормонів ФСГ і ЛГ, концентрація яких на 60–64-ту добу після родів була меншою, відповідно, у 3,6 і 2,4 раза, ніж у корів з середньою продуктивністю. Власне це стає основним гальмівним чинником відновлення фолікулогенезу і причиною довготривалої анафродизії на тлі гіпофункції гонад. Отже, у високопродуктивних корів спостерігають ендокринний антагонізм лактопоезу і репродуктивної функції протягом двох-трьох місяців після родів, хоча еволюційно молочна продуктивність лише доповнює реалізацію відтворення, забезпечуючи оптимальне вигодовування потомства.

Зниження фертильності корів зумовлює зміни в технологічних стандартах їх плодючості. Слід зазначити, що навіть за високої продуктивності існує можливість експлуатації корів понад 8–10 років [3, 11]. Проте, за даними досліджень [502], максимальним терміном господарського використання є сім лактацій, який витримують за продуктивності 5156–5390 кг лише 35,4 % корів симентальської породи та 19,5 % української молочної чорно-рябої. У стадах, де від корів отримують 5–13 тис. кг молока, знаходиться 12–13 % самок, які залишаються неплідними більше року [503]. У країнах Західної Європи, зокрема у Великій Британії, стандарт плодючості становить 90 телят на 100

корів [17]. У Німеччині економічно доцільним вважають дотримання наступних показників відтворної функції у дійної корови: період між отеленням і першим осіменінням – 60–85 (100) діб; сервіс-період – 85–125 діб; індекс осіменіння – 1,8–2,0; заплідненість – не менше 55 %; міжотельний період – 365–405 діб; вибракування корів через неплідність – менше 8 %. Доречно додати, що при цьому середня тривалість експлуатації корів не перевищує 2,5 лактації.

В Україні корів, у середньому, використовують 2,8–3,3 лактації. Встановлено, що з ростом продуктивності на кожен тисячу літрів молока індекс осіменіння збільшується на 0,9, міжотельний період – на 25–30 діб, а сервіс-період – до 90–120 діб і більше [504]. Загалом, заплідненість корів знизилася до 30–45 % [505]. У свою чергу, короткий термін експлуатації високопродуктивних тварин зумовлює необхідність щорічного введення у стадо понад 30–35 % нетелей, що унеможлиблюється значною поширеністю симптоматичної неплідності. Остання за продуктивності корів 5500–6000 кг виникає у 25,7 % корів через патологічні роди, 28,6 – затримання посліду, 40 – ендометрит, 22,8 – субінволюцію, у 37,1 % – гіпофункцію яєчників [503].

За результатами власних досліджень встановлено, що фертильність корів, ризик розвитку і характер акушерської та гінекологічної патології у них залежить від рівня продуктивності. Причому, негативний вплив високого рівня лактації на продовженість сервіс-періоду в корів проявлявся в усіх дослідних господарствах, а на повноцінність стадії збудження та заплідненість – лише у корів з продуктивністю більше 7000 кг. Встановлено, що незалежно від технологічних умов, у межах стада у корів з вищими надоями, на тлі виражених ознак тітки, поведінкові зміни, притаманні для феномена загального збудження проявляються лише у 12–21 % корів. Це вказує на естрогенну недостатність, що пов'язано, ймовірно, з неповноцінним розвитком фолікулів у яєчниках внаслідок зниженого синтезу гіпофізом ФСГ.

Гормонально повноцінний еструс у корів характеризується виділенням естрального слизу, почервонінням і набряком вульви. За позитивної сексуальної реакції корови занепокоєні, постійно облизують, обнюхують та

стрибають на інших тварин, пресингають підборіддям на їх спинах, ділянки попереку і крижів, ревуть. Спостерігають зниження апетиту, підвищену рухову динаміку, гіпогалактію. У цей період естрогени досягають максимальної концентрації в крові, яка поступово починає знижуватися, водночас рівень прогестерону низький, а ЛГ – високий [506]. Формування та клінічна вираженість статевої домінанти відповідає естрогенній напруженості і є визначальним фактором для своєчасного, а значить – перспективного осіменіння [507, 508]. Через 10–15 годин після закінчення еструсу відбувається овуляція та розвиток жовтого тіла. Естрадіол та прогестерон знаходяться на низькому рівні, а концентрація ЛГ залишається високою. Зміни стероїдогенезу та співвідношення статевих гормонів зумовлюють зміни в продукції гіпофізом ЛГ, внаслідок чого порушуються механізми овуляції та унеможлиблюється запліднення. За даними представлених досліджень, у високопродуктивних корів частота ановуляцій зростає у 2,8 рази – до 34,5 %. У подальшому, за ланцюговим зв'язком, розвиваються ендокринні порушення лютеогенезу [186]. За нормального перебігу на 5–7 добу закінчується формування жовтого тіла та починається його гормональна активність. Прогестерон у крові досягає плато, а під його дією відбувається передгравідарна підготовка матки та імплантація ембріона [6, 9]. За низької морфофункціональної якості жовтих тіл на 7–10 добу статевого циклу рівень прогестерону недостатньо високий, через що не відбуваються блокування рецепторів матки до міометиків, проліферація ендометрію та активація маткових залоз. Це призводить до ембріональної смертності, оскільки встановлено, що у 31 % вагітних корів з річними надоями 8419–9505 кг протягом 40–60-ї доби після осіменіння відмічали резорбцію ембріонів. Водночас у корів з надоями 7075–7620 кг ембріональна смертність була виявлена у 16,6 %. З цієї причини заплідненість у високопродуктивних корів знижувалася більш ніж удвічі та не перевищувала 17,2 %. Отримані дані узгоджуються з окремими літературними повідомленнями [191, 192, 194].

Окрім низької результативності осіменіння клінічна невираженість та зменшена тривалість еструсу у високопродуктивних корів породжує виробничу

проблему його виявлення і своєчасного осіменіння. Так, клініко-візуальний метод дозволяє виявити лише 30–70 % корів під час стадії збудження [184, 509]. А такі методи, як рефлексологічний, ультразвуковий, пальпаторна оцінка фолікулів не мають практичного застосування в умовах сучасних технологій безприв'язного утримання корів [184, 510]. Визнані як низько ефективні, затратні або трудомісткі: гормональний метод [88, 511], електрометричний [184, 512, 513], цитологічний аналіз вагінального мазка [514], вагіноскопія [515], вагінальна термометрія [516], визначення гідрофільності шкіри [184], застосування детекторів сплигувань з барвниками та радіосигналом [517]. Тому основними методами, які широко застосовують у сучасних технологіях відтворення високопродуктивного стада, є клініко-візуальний, у тому числі модернізований цілодобовим відео наглядом, та педометрія, яка визначає підвищену майже у 4 рази рухову активність як ознаку еструсу [518, 519]. Нині розробляють автоматизований метод визначення еструсу в корів за вокалізом, оскільки виявлена синхронність його змін з динамікою концентрації в крові прогестерону протягом статевого циклу. Окрім того, встановлено, що вокаліз корів містить інформацію про вік, статус впливу у стаді та стан стресу [520, 521].

Дані власних досліджень також підтверджують численні повідомлення [10–21, 38–40, 60, 334–336] щодо погіршеного стану здоров'я і високої захворюваності високопродуктивних корів на акушерські та ортопедичні хвороби. Встановлено, що частота виникнення післяродових патологій у корів з максимальними надоями, порівняно з мінімальними, зростає на 11–32,6 %, а гнійно-некротичних уражень у ділянці кінцівок – на 1–17,1 %. У разі значної поширеності цих хвороб, яка в окремих дослідних господарствах досягала 24,2 – 37,9 %, з'являлися гострі проблеми, пов'язані з масштабною неплідністю, зниженням надоїв та великою кількістю вибракуваних з основного стада тварин. У цих умовах клінічно проявлявся асоційований зв'язок між проявом у корів ортопедичної патології та післяродового метриту. На його присутність вказують також й інші дослідники [42–44], але етіопатогенетична єдність

зазначених хвороб донині не розглядалася. У зв'язку з цим, у роботі вивчали сприятливі фактори та закономірності коморбідності ортопедичної, акушерської і гінекологічної патології. При цьому встановили, що у високопродуктивних корів найбільший ризик асоційованого розвитку уражень кінцівок та запалення матки спостерігають після перших родів (62,6 %). Натомість у низькопродуктивних корів він вірогідно збільшується після шостих родів, коли досягає свого максимуму – 9,3 %. Ці дані, ймовірно, свідчать про знижений адаптаційний резерв організму у високопродуктивних корів у початковий період лактації, що пов'язано, насамперед, з метаболічними і ендокринними порушеннями. Також визначено, що найбільш поширені ураження кінцівок і післяродовий метрит у корів голштинської й української молочної чорно-рябої порід, що підтверджує генетично детерміноване зниження імунної резистентності та схильність до згаданих захворювань.

Зважаючи, що в селекції голштинів використовують плідників з первинним імунодефіцитом, ми провели скринінгові генетичні дослідження у п'яти дослідних господарствах щодо поширеності *BLAD*-носійства у корів. Відомо [522, 523], що *BLAD* виникає внаслідок точкової мутації в положенні 383 гена CD 18 через заміщення аспарагінової кислоти на гліцин, внаслідок чого виникають зміни в субодиниці CD 18, що входить до складу β -інтегрину та її асоціації з CD 11, і зниження експресії вказаного глікопротеїну на поверхні лейкоцитів. Така рецепторна недостатність блокує діapedез лейкоцитів, їх міграцію до місця локації патогену та взаємодію з останнім. Крім того, порушуються сигнальні функції β -інтегринів у регуляції гомеостазу, тромбозу, заживлення ран, метастазування пухлин тощо.

Внаслідок втрати властивості адгезії лейкоцитами та порушення імунного захисту гомозиготні тварини страждають від постійних запальних процесів, особливо у дихальній та шлунково-кишковій системах. У них відмічають численні виразки у ротовій порожнині, запалення ясен та випадіння зубів, виснажливі проноси, розвивається кахексія. У разі виникнення *BLAD*-алеля гомозиготні тварини гинуть у перші місяці життя [524].

Дослідженнями були виявлені три *BLAD*-носії у двох господарствах: одна корова чорно-рябої голштинізованої та дві – голштинської порід. Таким чином, зазначена мутація була поширена в межах 5,0 і 11,8 %. У трьох інших господарствах генетичну патологію в досліджуваних тварин не виявили. Доречно зауважити, що в усіх виявлених корів-носіїв спостерігали розвиток післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців, а також у двох – аборт у попередньому репродуктивному циклі. Через виявлення лише трьох *BLAD*-носіїв у нас не було можливості провести детальний статистичний аналіз зв'язку між генетичною патологією та виникненням акушерських і ортопедичних хвороб. Отже, доцільним є проведення подальшого дослідження поширеності *BLAD*-мутації у різних популяціях великої рогатої худоби та вивчення патогенетичних механізмів розвитку хвороб у них.

Загалом, зважаючи на встановлену наявність *BLAD*-мутації у корів окремих господарств, можливість її швидкої поширеності та ймовірність значних збитків через високу захворюваність і зниження репродуктивного потенціалу носіїв, постало нагальне питання щодо проведення генетичного скринінгу голштинського поголів'я в Україні та розробки відповідних заходів.

Вагітність можна розглядати як унікальну еволюційно вдосконалену систему довготривалої адаптації материнського організму до виношування та народження плода. У світлі сучасних наукових поглядів провідну роль в цілому відіграє гестаційна домінанта, як енергетичний фонд, що використовує енергію за певним вектором та гальмує можливість інших центрів реагувати на специфічні імпульси. Також гестаційну домінанту розглядають як функціональну систему, яка під дією внутрішніх і зовнішніх факторів здійснює біологічну адаптацію за допомогою медіаторів ЦНС і мізочка, біоенергетичної основи еритроцитів та лейкоцитів, тобто регулює системи управління ЦНС, ВНС, ендокринну систему і неспецифічне середовище – кров-лімфа [201, 525]. Зазначена регуляція сприяє перерозподілу енергетичних ресурсів для функціонування АТФ-залежних процесів. Останні пов'язані з холінергічною та

адренергічними системами [526]. Вважають, що провідні адаптивні програми – синтаксичну та кататоксичну запускають плацентарні й ендометріальні протеїни – трофобластичний b_1 -глікопротеїн, хоріонічний гонадотропін, a_2 -мікроглобулін фертильності, плацентарний a_1 -мікроглобулін. Показники їх рівня у крові використовують у медицині як якісні, так і прогностичні критерії щодо вагітності.

У фізіології вагітності визначальна роль належить утворенню та функції інтегральної саморегулюючої системи “мати – плацента – плід”. Синтезовані нею пептидні та стероїдні гормони не контролюються за принципом зворотного зв’язку, а тому їх виділення залежить лише від функціональної активності плаценти. Морфогенез плаценти залежить від розвитку матково-плацентарного кровообігу, зокрема спіральних артерій та інтенсивності формування місцевих ангиоструктур [527]. Тому одна з перших адаптивних реакцій за вагітності полягає в адекватній зміні гемодинаміки як в усьому організмі матері, так і, зокрема, у матці [528]. У подальшому інтенсивність плацентарного обміну, а отже й розвиток плода, цілком залежить від місцевого гемостазу та регулятивних механізмів мікроциркуляції крові [201]. Головними функціями плаценти є: трофіка та білковий синтез, газообмін, синтез і регуляція гормонів та гемостазу, антитоксична дія, виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунорегуляція, регуляція процесів пероксидного окиснення ліпідів.

Розвиток вагітності супроводжується підсиленням синтезу стероїдних гормонів [529]. Під час ембріогенезу в крові корів збільшується концентрація прогестерону на 35,8 %, тестостерону – 80,1 та -17β -естрадіолу на 23,3 %.

За формування фетоплацентарного комплексу (3–4 міс. вагітності) спостерігають зниження рівня прогестерону на 21,3 % та збільшення – естрадіолу на 62,6, тестостерону – 35,3 % [241]. Окремі автори зазначають, що саме цей період має численні ризики переривання вагітності [201], що, можливо, пов’язано саме із зазначеними тимчасовими змінами у співвідношенні стероїдів. Подальша інтеграція функціональних систем матері

та плода спричиняє підвищення концентрації прогестерону. За 40–25 днів до родів вона досягає $3,4 \pm 0,85$ нмоль/л за вмісту естрадіолу $0,18 \pm 0,06$ нмоль/л (співвідношення 18,9:1). Результати власних досліджень також свідчать про деякий дисбаланс прогестерону, що виникає на 5-му місяці вагітності і проявляється зниженням його рівня в крові корів. Це створює підґрунтя для відновлення ригідності матки і переривання вагітності. У подальшому рівень прогестерону зростав до восьмого місяця і досягав $3,41 \pm 0,11$ нг/мл. Після зазначеного терміну концентрація прогестерону знижувалася і перед родами була в 1,3 раза меншою, таким чином забезпечуючи зняття прогестеронового блоку з рецепторів матки та відновлення їх чутливості до окситоцину на час родів. До 15-го дня пуерперального періоду прогестерон знаходився на мінімальному рівні, що було необхідною умовою для повноцінних інволюційних процесів. Натомість концентрація естрадіолу з третього до п'ятого місяця вагітності зазнавала вірогідного зниження із незначним підвищенням на сьомому. Перед родами вміст у крові естрадіолу різко підвищувався майже вдвічі, що забезпечувало підготовку організму самки до родів та механізми самих родів. Після них естрадіол, як і прогестерон, знаходився на мінімальному рівні до 5–10-ї доби, після чого починав зростати з $19,7 \pm 1,8$ до $22,4 \pm 9,5$ пг/мл на 60–65-ту добу, синхронно відновленню фолікулогенезу в яєчниках. Щодо тестостерону, то динаміка його концентрації характеризувалася зростанням в 1,6 раза з третього по сьомий місяць вагітності, незначним зниженням перед родами, вірогідним зниженням в 1,8 раза у перші 5–10 днів пуерперію і наступним поступовим збільшенням, що вказує на активацію стероїдогенезу в цей період.

Отримані дані цілком збігаються з відомими закономірностями фізіології вагітності, родів та післяродового періоду у корів і узгоджуються з науковими повідомленнями інших дослідників [8, 9, 201].

Протягом вагітності істотних змін зазнає і синтез кортикостероїдних гормонів. Основною функцією глюкокортикоїдів є забезпечення адаптації організму та стабілізації його гомеостазу в умовах дії стресфакторів, а тому

кортизол прямо або опосередковано регулює майже всі фізіологічні процеси. У межах розвитку стресреакцій кортизол проявляє, насамперед, метаболічний ефект на вуглеводний, білковий та жировий обмін [530]. Збільшення розщеплення білків та жирів у тканинах призводить до інтенсивного надходження їх метаболітів у печінку, де вони використовуються у глюконеогенезі. За рахунок контрінсулярної дії, що забезпечується одночасними стимуляцією синтезу глюкози із амінокислот та зниженням її периферійної утилізації, розвивається гіперглікемія та підвищується інсулінрезистентність тканин. Внаслідок катаболічних та антианаболічних процесів у крові знижується рівень альбумінів та зменшується мембранна проникність клітин для амінокислот. Водночас підвищуються рівні гліцерину, жирних кислот, холестерину, кетонових тіл. За значного підвищення вмісту кортизолу спостерігають затримання Натрію в організмі на фоні гіпокаліємії, знижується абсорбція Кальцію в кишечнику та посилюється гломерулярна фільтрація в нирках [531]. Кортизол блокує звільнення прозапальних інтерлейкінів, знижує синтез простагландинів і проникність судинних стінок. Також, діючи супресивно на клітинний і гуморальний імунітет (гальмує фагоцитарну активність, лімфопоез, виділення макрофагами фактора некрозу пухлин та інших цитокінів), він блокує розвиток гіперреактивності до різноманітних патогенів. У крові відмічають зменшення кількості еозинофілів та базофілів за одночасного підвищення еритроцитів, нейтрофілів і тромбоцитів. Останній фактор стає підґрунтям для підвищення згортання крові.

Кортизол функціонально пов'язаний з іншими гормонами системної дії, насамперед, із катехоламінами, пролактином, статевими стероїдами, вазопресиноом, серотоніном, фолікулостимулювальним і лютеїнізуючим гормонами [532, 533]. Він підвищує чутливість адренорецепторів до катехоламінів, синтез ангіотензіногену в печінці, що призводить до збільшення у крові ангіотензину II і секреції альдостерону [[534]. Разом із адреналіном і соматотропіном кортизон забезпечує ліполітичний й гіперглікемічний ефекти, а в поєднанні з альдостероном і катехоламінами стабілізує серцево-судинні

реакції та артеріальний тиск. Пролактин підвищує чутливість кіркової речовини надниркових залоз (НЗ) до стимулювального впливу кортикотропного гормону. Водночас відомий і антагонізм кортизолу з антидіуретичним гормоном, тестостероном та серотоніном.

Рівень кортизолу, як провідної ланки в адаптаційній реакції до дії стресфактора, досить швидко збільшується за короткий термін, що забезпечує мобілізацію головних пристосувальних механізмів організму та виживання у критичних ситуаціях. Підвищення його рівня в крові спостерігають за психоемоційного стресу, безсоння, фізичного навантаження, переохолодження та перегрівання, опіків, травм, гострого болю, хірургічного втручання. Проте, у разі надмірної секреції кортизолу або розвитку хронічного стресу його дія набуває патогенного характеру. Це стає причиною ожиріння, цукрового діабету, атеросклерозу, гіпертонії, остеопорозу, дисфункції щитоподібної залози та яєчників, зниження імунної реактивності, сприяє розвитку інфаркту й інсульту. Водночас підвищення рівня кортизолу у сироватці крові може свідчити про розвиток аденоми або раку НЗ, синдрому Кушинга, полікістозу яєчників, цирозу печінки, аденоми гіпофіза, розвитку інсулінової коми, інфекційних хвороб, гіпотиреозу [531, 535].

Кортикостероїдогенез тісно пов'язаний з репродуктивним статусом. Зокрема, у період статевого дозрівання та у кінці вагітності концентрація кортизолу збільшується у 2–5 разів [530]. Встановлено [9, 10, 536], що активована під час стресу гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система пригнічує регуляцію репродуктивних процесів на всіх рівнях.

За вагітності продукція кортизолу проходить також у плаценті та НЗ плода, при цьому слід зазначити, що ферментативні механізми плацентарного синтезу відмінні від кортикоїдного та регулюються естрогенами й оксидом азоту. Кортизол контролює трансплацентарне транспортування глюкози, бере участь у формуванні ферментних систем печінки, епітелію кишечника, клітин альвеолярного епітелію та секреції сурфактанту у плода [537]. Окрім того, він активує синтез хоріонічного гонадотропіну, інгібує клітинний і гуморальний

імунітет, стимулює ріст та інвазію трофобласту. Водночас кортизол обмежує цитокін-простагландинову систему та активує інгібітор-1 і апоптоз. Проте надмірна концентрація кортизолу у вагітних призводить до розвитку фетоплацентарної недостатності, що, у свою чергу, зумовлює зниження продукції і порушення співвідношення статевих стероїдів та декомпенсаторні порушення гравідарного гомеостазу. У разі зниження кортикостероїдного забезпечення спостерігають розвиток гестозу, глікемії й гіперплазії НЗ плода. За фізіологічного перебігу гравідарного процесу рівень кортизолу стабілізується плацентарним ферментом 11β -гідроксистероїддегідрогеназою II типу, який трансформує 95 % вільного кортизолу у неактивний кортизон, таким чином підтримуючи баланс між гормонами матері та плода. Однак за високого рівня оксиду азоту відбувається інактивація зазначеного ферменту, що призводить до підвищення концентрації кортизолу у крові плода. Нині відомо, що саме високий рівень кортизолу стає фактором ембріонального програмування хвороб, розвиток яких активується у різні періоди після народження [538].

За отриманими даними, на початку ембріогенезу в крові корів містилося $1,41 \pm 0,45$ мкг/дл кортизолу, який підвищувався до $2,62 \pm 0,64$ або на 85,8 % у чотири місяці вагітності. До п'ятого місяця його вміст зріс ще на 22 %, після чого почав знижуватися до рівня $1,62 \pm 0,17$ мкг/дл. Протягом сьомого місяця вагітності спостерігали синхронне з естрадіолом підвищення концентрації кортизолу на 42 %. Такі зміни свідчать про зростання стероїдної реактивності в цей період та існування дещо гормональної нестабільності, яка підвищує ризик абортів. Ці дані підтверджують, що наднирникові залози відіграють певну роль у розвитку вагітності, а найбільш вираженою їх реакцією є в період плацентації та на сьомому місяці вагітності.

Перед родами спостерігали зниження рівня кортизолу до $1,25 \pm 0,34$ мкг/дл, що, ймовірно, є результатом формування родової домінанти у самки. Натомість, вже на 3–5 добу пуерперального періоду його показник у крові корів почав збільшуватися на 8 %.

Із динамікою вмісту прогестерону збігаються зміни рівня тиреоїдних гормонів. Встановлено, що концентрації T_3 і T_4 протягом вагітності поступово зменшуються і за місяць до родів досягають мінімального показника – 1,08–0,90 нмоль/л, що зумовлено їх посиленням використанням [539]. В інших роботах [20] відзначають, що за останні три місяці вагітності відбувається зниження T_3 на 27,2 % та T_4 – на 43,7 %. Результати дисертаційного дослідження дещо відмінні від цих даних і вказують на те, що у високопродуктивних корів відбувається впродовж вагітності, аж до дев'ятого місяця, зростання рівня в крові тиреотропіну в 10 разів, а трийодтироніну – у півтора раза за зниження вмісту тироксину вдвічі. Мінімальними показники ТТГ і T_3 були лише після родів за одночасного підвищення T_4 . Збільшення концентрації зазначених гормонів починалося з 25–30-ї доби після родів.

Таким чином, період плодоношення супроводжується значною активацією тиреоїдної системи синхронно наростаючої інтенсивності метаболізму в організмі вагітної самки. Наступний період підвищення концентрації гормонів у кінці пуерперію, ймовірно, зумовлений збільшенням лактопоезу, який також вимагає значного напруження обмінних процесів.

Загалом перебіг вагітності, родів та післяродового періоду пов'язані єдиним причинно-наслідковим комплексом гормональних, гемостазіологічних, імунних та інших адаптаційних змін. Тому патології за вагітності зумовлюють перспективність ускладнень родів та пуерпурію.

Провідну роль у цьому відіграє плацента. У медицині широко застосовують різноманітні моніторингові методики визначення її функціонального стану та внутрішньоутробного розвитку плода. Зокрема, вміст білірубіну, глюкози, загального білка, сечовини в амніотичній рідині та кордовій крові використовують як маркери біохімічних порушень для раннього виявлення фетальної патології [540]. А визначення концентрацій плазмового протеїну, хоріонічного гонадотропіну, α -фетопротеїну, некон'югованого естріолу дозволяє проводити діагностику як ембріональних дефектів та хромосомних аномалій, так і встановлювати багатопліддя, крупнопліддя,

затримку розвитку плода, резус-конфлікт, внутрішньоутробну загибель, загрозу абортів, наближення родів тощо. Також значну діагностичну цінність мають й ультразвукові показники структур фетоплацентарного комплексу [541]. У ветеринарії подібні методи контролю за гестаційними процесами не розроблені. Їх патологію, як правило, встановлюють ретроспективно за фактом патологічних родів, пуерперію, неповноцінності новонароджених. А запропоновані методи діагностики фетоплацентарної недостатності (ФПН) за співвідношенням статевих гормонів, змінами електропровідності БАТ яєчників і матки, оцінкою електрокардіограми плода не набули практичного застосування [542]. Тому розробка простих та доступних методів оцінки фетоплацентарної системи має вирішальне значення у вивченні ФПН.

Остання виникає внаслідок порушення механізмів ауторегуляції водно-секторальної рівноваги та значного збільшення позаклітинної й інтерстиціальної рідини. За сучасним уявленням, під час гестозу формується аутоагресія, що проявляється як виражена ендогенна інтоксикація. Доведено, що при цьому посилюються процеси анаеробного метаболізму з порушенням роботи антиоксидантних систем. Це, у свою чергу, призводить до інтенсивних процесів пероксидного окиснення ліпідів, підвищення вмісту продуктів незакінченого протеолізу, зокрема сполук середньомолекулярної маси, що є маркерами ендотоксикозу [24, 543]. Неадекватна клітинна активація супроводжується вираженою стимуляцією вільнорадикальних процесів, від чого страждає, насамперед, функціональна активність імункомпетентних клітин. На цьому тлі з'являються ознаки неспецифічної загальної відповіді, а також переважають процеси системної запальної реакції [544, 545].

Заключна і найбільш складна стадія гестозу – еклампсія. Патогенез прееклампсії досить багатофакторний, але останнім часом фахівці вважають, що його основними ланками є формування хронічного гіповолемічного шоку, ендогенної інтоксикації та поліорганної і полісистемної недостатності внаслідок недостатніх, невідповідних гестаційних змін спіральних артерій матки [546]. Такі недостатні трансформаційні зміни в ділянці інвазії

цитотрофобласту зумовлюють каскад патологічних реакцій, зокрема порушення капілярного кровообігу, ураження ендотелію судин з посиленням функціональної активності тромбоцитів, яке супроводжується збільшенням синтезу потужного вазоконстриктора тромбоксану, активацією плазмокоагуляційних механізмів тощо. Наслідком цих змін є гіподиспротеїнемія, зниження осмотичного тиску, зменшення об'єму циркулюючої крові з формуванням хронічного гіповолемічного шоку. Стан циркуляторного дефіциту неминуче призводить до порушення внутрішньоклітинного гомеостазу з виділенням ендотоксинів. Посилення дисбалансу супроводжується підвищенням тканинного осмотичного тиску, який, як відомо, також є одним із факторів підтримки гіповолемії, та переміщенням ендотоксинів з місцевого осередку з течією крові й лімфи по всьому організму, внаслідок чого відбувається дистанційне ураження тканин і органів вагітної з формуванням поліорганної та полісистемної недостатності. Зокрема, гепатодистрофія печінки за HELLP-синдрому, як найбільш тяжкої форми прееклампсії, виникає через порушення синтезу та продукції білків, зокрема альбумінів, глобулінів, протромбіну і фібриногену, зниження вмісту факторів гемостазу, що порушує рівновагу агрегатного стану крові (проакцелерин, проконвертин, антитромбін III, вітамін К; зміни профілів синтезу і співвідношення вазоактивних аутокондів (тромбоксан-простациклін судинної стінки). Причому, як свідчать результати аналізу літератури, розвиток гестозу залежить переважно від тяжкості ДВЗ-синдрому та глибини гемокоагуляційних порушень [547]. Для другого стану HELLP-синдрому характерні: тромбоцитопенія і тромболізис; зменшення протромбінового індексу до 70 % і менше; зниження вмісту та активності АТ III (нижче від 70%); зниження вмісту фібриногену; поява у плазмі крові великої кількості розчинних мономерів фібрину; наявність фібринопептидів А і Б та інших продуктів деградації фібриногену.

У першому випадку, насамперед, виникає гепатонефропатія. Збільшується на 20 % коефіцієнт Де Ритлса, на 65 % – активність гаммаглутамілтрансферази, на 55 % – лужної фосфатази, удвічі – концентрація

триглицеридів. Також у крові підвищувалися рівні: сечовини до $9,8 \pm 1,37$ мМ/л; креатиніну до 85–185 мкМ/л; молочної та піровиноградної кислот на 30 і 50 % відповідно; лактату у 2,5 раза [228]. Сорбційна здатність еритроцитів складала 40–50 %, а вміст глюкози знижувався до $1,8 \pm 0,15$ ммоль/л. Крім того, спостерігали збільшення кількості Т-лімфоцитів, тромбоцитів, еозинофілію та моноцитоз. Кількість молекул середньої маси зростала на 20 % [230]. У сечі виявляли кетонові тіла, 1–5 г білка. Її щільність була зниженою, а рН мало стійку тенденцію до зсуву в лужний бік.

Описана також схема мікроциркуляторних порушень: агрегація еритроцитів, збільшення їх тромбопластичної активності → агрегація тромбоцитів та підсилене утворення тромбіну → розвиток локальної гіперкоагуляції, поява тромбів у мікроциркуляторному руслі з руйнуванням ендотелію → активізація фібринолізу зі збільшенням продуктів деградації фібрину та фібриногену → генералізація мікроциркуляторних порушень і розвиток ДВЗ-синдрому. За останнього збільшується синтез тромбоксану, що призводить до надлишкового синтезу Pg_E і $Pg_{F2\alpha}$ та, як наслідок, прововкативних запальних реакцій і скорочень матки. Збільшується судинна проникність, звільняється тканинний тромбопластин й вазоактивні медіатори, що зумовлює ще більший судинний спазм. Наслідком цього стають гіпертензія, протеїнурія та набряки. У 83,3–100 % корів з артеріальною гіпертензією розвивалися набряки вентральної черевної стінки та кінцівок, у 26,8–50 % – підгрудка. Патологічні набряки відмічали також у ділянках молочної залози й зовнішніх статевих органів [231].

Друга гіпотеза розвитку гестозу пов'язана з каскадними розладами ендокринних механізмів [236]. Негативний вплив різноманітних стрес-факторів зумовлює гормоносинтезувальні дисфункції ГГЯМС, ембріо- та плацентогенезу. На початку матково-плацентарний кровообіг забезпечується підсиленою серцевою діяльністю та підвищеним артеріальним тиском. Але, з часом, через зниження компенсаторного ресурсу, відбувається прогресування гіпоксії та розвиток метаболічного ацидозу й оксидативного стресу [214].

Внаслідок цього виникають дистрофічні зміни в ендотелії кровоносних судин плаценти, їх тромбоз, набряк та склероз ворсинок хоріону.

Зрозуміло, що зазначена патологія в організмі самки справляє негативний вплив на розвиток плода та перспективу його життєздатності [219]. Дослідження показали, що ураження будь-якого органа матері призводить до розвитку порушень аналогічного органа у плода [548]. Зокрема, стрес, гестаційний діабет та їх поєднання зумовлюють численні порушення у невроендокринній системі нащадків, серед яких особливо виразними виглядають зміни у рівні катехоламінів, статевих та тиреоїдних гормонів. Біохімічні дослідження дозволили переконатися в наявності у потомства матерів з гестозом порушень глюкозного гомеостазу та пероксидного окиснення ліпідів, а гістологічно були виявлені мікроструктурні зміни майже в усіх ендокринних залозах. У системі адаптаційних гормонів у таких нащадків спостерігають значне підвищення продукції глюкокортикоїдів та інсуліну за наявності інверсії їх співвідношення. Такий взаємозв'язок можна частково пояснити дією опіоїдних пептидів. Вони є одними з провідних фізіологічних регуляторів ембріогенезу, індукторами диференціації нервових клітин, які не тільки забезпечують нормальний розвиток нейроендокринних структур мозку, а й здатні модифікувати цей процес за порушення їх балансу. Такий дисбаланс виникає в організмі матері внаслідок дії стресових чинників впродовж останньої третини вагітності. При цьому рівень опіоїдів різко підвищується в гіпоталамусі та аденогіпофізі плода, що стає пусковим механізмом у розвитку синдрому пренатального стресу [549]. Проявами цього синдрому у статевозрілому віці є, зокрема, зміни функціонування гіпоталамо-гіпофізаро-адренкортикоїдної системи та гіпоталамо-гіпофізаро-яєчниково-маткової системи, імпотенція самців, зниження фертильності й плодючості самок [550].

Роди – це складний фізіологічний процес, суть якого полягає у виведенні з матки зрілого, живого плода та звільнення її порожнини від плодових оболонок і рідин. Їх механізми дуже складні і до кінця не вивчені. Відомо, що визначними для індукції та перебігу родів є нервово-рефлекторні,

нейрогуморальні, метаболічні, біоенергетичні, трофічні та механічні фактори. Родовий акт є вирішальним для життя самки і плода та визначає характер післяродової інволюції відновлення репродуктивної функції [551]. Ендокринні зміни перед родами можна спостерігати за клінічним проявом передвісників родів. Під дією релаксину відбувається розпушування та видовження крижово-сідничних зв'язок, що забезпечує трансформацію звичайного таза в родовий. Pg_E та $Pg_{F2\alpha}$ зумовлюють розкриття шийки матки, розрідження й виділення слизового корка вагітності, набряк вульви, а пролактин і естрогени – набряк молочної залози та виділення молозива. Терміни прояву передвісників родів мають певні розбіжності – від 1–3 тижнів до декількох годин [3, 7, 12]. Можливо, час і характер їх прояву доцільно розглядати не лише з метою передбачення дати родів, а й для оцінки ендокринних змін у підготовці організму до родів.

Скоротливість матки під час родів залежить від складного комплексу нейрогуморальних факторів та особливостей внутрішньоклітинних метаболічних процесів у міометрії, що визначають рівень поляризації м'язових волокон і, відповідно, зміни їх збудливості у відповідь на індуковане звільнення нейромедіаторів у синаптичних структурах. За сучасною концепцією, саме зниження скоротливої функції матки створює каскадний патогенетичний ланцюг розвитку затримання посліду, субінволюції та метриту з імовірним виникненням гінекологічних хвороб [246, 247, 258]. Це підтверджує перспективу впливу патогенних чинників під час вагітності на перебіг родів, інволюційних процесів та відновлення статевої циклічності.

У деяких наукових роботах вказують на провідну роль у регуляції інволюційних процесів яєчників, щитоподібної залози та наднирникових залоз [239, 241]. Так, рівень прогестерону після родів, внаслідок припинення функцій плаценти та жовтого тіла, різко знижувався у 14,5 разів і досягав мінімуму на 7–9-й день після родів – $0,39 \pm 0,12$ нг/мл. На 10–12-й день він починав збільшуватися і досягав максимальної концентрації $0,79 \pm 0,12$ нг/мл на 12–21 та 25–27-му добу. Концентрація в крові 17β -естрадіолу, яка була на час родів у

межах $286,7 \pm 30,9$ пг/мл, після них – різко зменшувалася і в перші три доби складала $24,8 \pm 2,97$ пг/мл. У подальшому спостерігали декілька періодів її збільшення (6, 10–12, 19–21 та 25–27-а доба) на 28–85 %. Тестостерон протягом першого тижня після родів утримувався на рівні $0,44 \pm 0,21$ нг/мл і поступово знижувався удвічі до 10-ї доби. Підвищення його концентрації відмічали на 13–15 та 25–27-му добу. Таким чином, в яєчнику протягом післяродового періоду відбувалися три хвили росту та атрезії фолікулів.

Концентрація T_4 в перші 7–9 діб знижувалася з $2,13 \pm 0,21$ до $1,13 \pm 0,04$ нмоль/л, що можливо пов'язано з його активним включенням у процеси метаболізму з наростанням лактації. Надалі функція щитоподібної залози збільшувалася і на 10–12-й день вміст T_3 складав $1,45 \pm 0,19$ нмоль/л, а до кінця післяродового періоду – $2,06 \pm 0,45$ нмоль/л, концентрація кортизолу протягом першого тижня пуерперію знижувалася з $41 \pm 0,7$ до $12,1 \pm 1,71$ нмоль/л, а потім поступово збільшувалася до $34,6 \pm 1,64$ нмоль/л на 25-ту добу після родів.

Проведений нами комплекс клінічно-аналітичних досліджень дозволив виявити ризик та характер розвитку порушень відтворної функції у корів за гнійно-некротичних уражень пальців. При цьому встановлені певні закономірності, що залежать від терміну вагітності, на якому виникає ортопедична патологія (рис. 8.1).

Ураження кінцівок у корів на 3–5 та 6–8-му місяцях вагітності зумовлює вірогідне зростання ризику абортів на 14,2 і 6,2 % відповідно. Водночас у всіх ортопедично хворих корів у кінці вагітності частота виникнення набряку вагітних збільшується до 42,8–73,7 %, що вказує на негативний вплив гнійно-некротичних уражень у ділянці кінцівок на розвиток гестозу в корів. Виникнення ортопедичної патології на дев'ятому місяці вагітності призводить до залежування 84,2 % тварин. За такого стану порушуються гемореологічне забезпечення, живлення та метаболізм фетоплацентарного комплексу і розвиваються значні морфофункціональні, зокрема, ендокринні порушення. Це засвідчує якість підготовки до родів, яку оцінювали за клінічним проявом їх передвісників. Зокрема, серед корів, які мали ураження кінцівок на 3–5-му

місяці вагітності, у 24,6 % з'являлися набряк і гіперемія вульви та молочної залози, западання крижово-сідничних зв'язок, виділення цервікального корка і молозива за 7–10 діб до передбачуваних пологів. У корів, у яких хвороби кінцівок виникали ближче до родів (6–8 та 9-й місяці вагітності) якість підготовки до родів була ще нижчою – лише у 18,7 і 10,5 % самок проявлялися перераховані клінічні ознаки.

Таким чином, за ортопедичної патології спостерігають ендокринні порушення трансформації гомеостазу вагітних корів перед родами, необхідні для повноцінного їх перебігу. Характер та поширеність встановленої родової патології у дослідних корів цілком підтвердили цей висновок. Лише у 15,8–27,8 % самок (залежно від терміну вагітності, на якому виникла патологія кінцівок) роди мали фізіологічний перебіг. Натомість звуження шийки матки виникало у 16,7 % корів, у яких ортопедична патологія виникала на 3–5-му місяці вагітності, у 20 % – на 6–8-му та у 31,6 % – на 9-му місяці. Також спостерігалася й значна частота первинної слабкості перейм і потуг – 38,9; 33,3; 11,5 % відповідно. Водночас затримання посліду було зареєстровано у 44,4; 40 та 52,6 % ортопедично хворих корів, залежно від терміну виникнення захворювання.

Отже, основною причиною патологічних родів у дослідних корів було порушення скорочувальної функції матки під час родів, що мало ендокринний генез.

Порушення перебігу вагітності у корів за уражень кінцівок справляло негативний вплив на морфофункціональний стан новонароджених телят, що підтверджує ФПН у хворих корів. Ризик народження гіпотрофіків зростає на 9,8 % у корів з гнійно-некротичними процесами в ділянці пальців на 3–5-му місяці вагітності, на 32,1 – на 6–8-му та на 18 % – на 9-му місяці. Слід зазначити, що у них також збільшується частота мертвонародження телят до 5,3–13,3 % проти 3,9 % – у здорових самок.

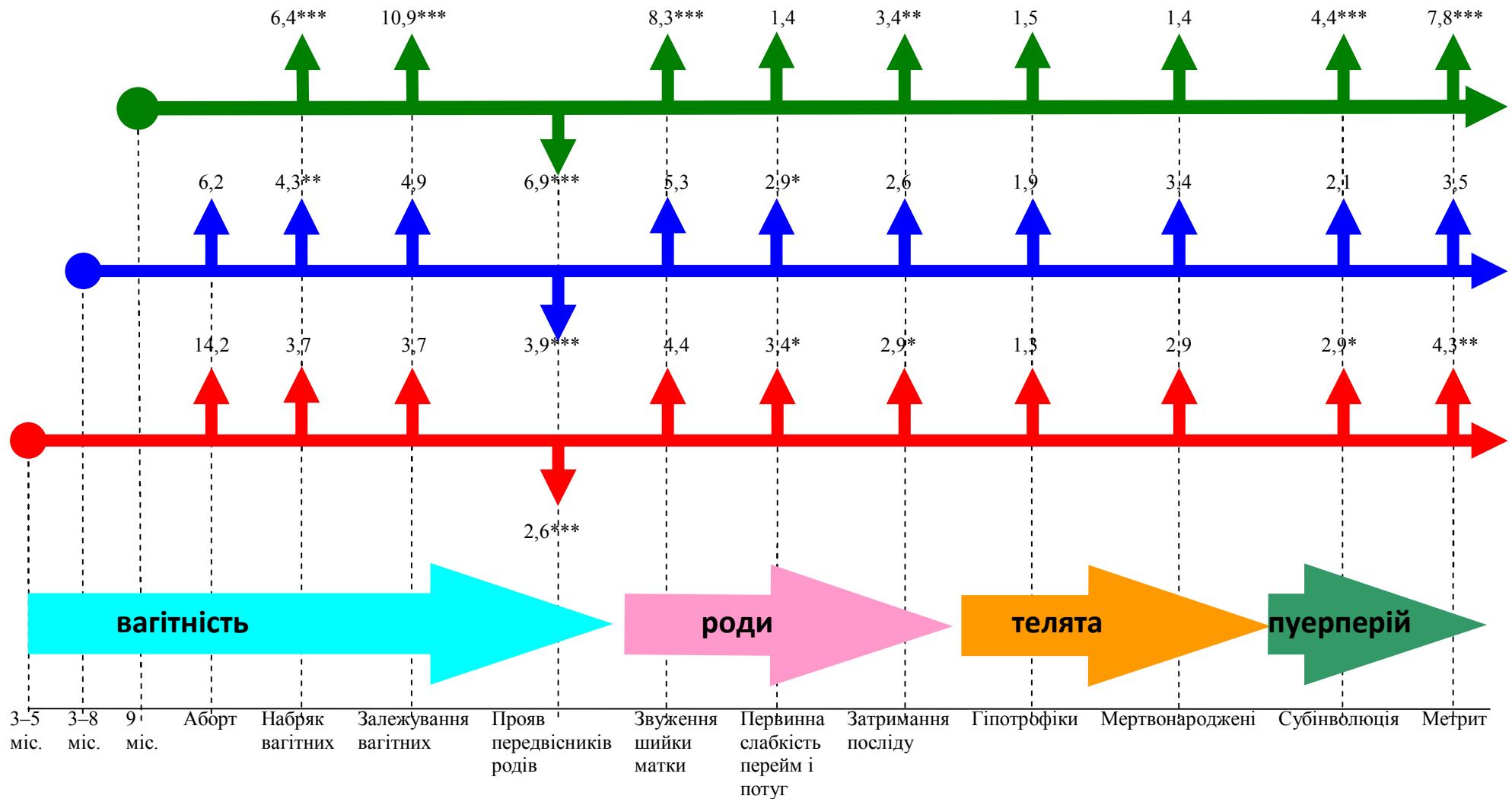


Рис. 8.1. Вплив гнійно-некротичних уражень кінцівок, що виникли у різні терміни вагітності, на перебіг вагітності, родів і післяродового періоду (підвищення та зменшення в рази)

Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Отже, розвиток ортопедичної патології впливає негативно не лише на гравідарні процеси, а й призводить до народження нежиттєздатних і слабких телят.

Після родів у тільних корів з хворими кінцівками вірогідно зростає частота розвитку субінволюції на 2,9–4,4 % та метриту – у 3,5–7,8 раз. Причому найвищі показники спостерігають у тварин, у яких хвороби кінцівок виникали перед родами – у 57,8 % випадків гнійно-некротичні процеси в ділянці пальців набували ретенційного характеру і продовжувалися в пуерперальному періоді. Серед тварин, що захворіли на 3–5 і 6–8-му міс. вагітності, рецидивне виникнення патології після родів складало 3,6–13,3, а нових уражень – 33,3–40,0 %. Тобто, розвиток уражень кінцівок у вагітних корів має перспективний розвиток ортопедичної патології після родів у різних формах, на що слід зважати під час розроблення превентивних заходів.

Нами встановлено, що характерною особливістю в ортопедично хворих корів є достовірне збільшення ймовірності розвитку післяродового запалення матки у гнійній формі в 1,7 раз та тенденція до зростання кількості випадків виникнення більш тяжких форм метриту: фібринозної (1,8 раз), геморагічної (1,8 раз) і некротичної (3,6 раз).

Важливим висновком є виявлене зниження ефективності лікування ортопедично хворих корів з післяродовим метритом порівняно із тваринами зі здоровими кінцівками. Ефективність терапії при цьому була знижена за терміном виділення ексудату з матки на 33 доби, відновленням статевої циклічності – на 48, терміном до запліднення – до 43 доби і частоти подальшої анафродизії більше 6 міс. – до 1,8 %. Це вказує на необхідність розробки і проведення комплексного лікування корів за асоційованого розвитку післяродового запалення матки і гнійно-некротичних уражень кінцівок.

Відновлення статевої циклічності у корів, що мали в післяродовий період акушерські та ортопедичні хвороби також мало певні особливості. Жодна корова серед них не мала клінічного прояву ознак повноцінної стадії збудження статевого циклу. Натомість, у 71,4 % самок реєстрували сумнівний, а у 28,8 –

несприятливий прогноз щодо їх заплідненості. Ці показники на 21,4 та 18,6 % менші порівняно з коровами зі здоровими кінцівками. Неповноцінний морфофункціональний стан геніталій у корів на час осіменіння призвів до значного зменшення їх заплідненості на 41 %. Встановлений факт підтверджує необхідність застосування методів підвищення заплідненості перед осіменінням тваринам, які мали ортопедичну патологію в післяродовий період.

У дослідних корів, що мали ураження кінцівок перед родами або після них, зростала ймовірність виникнення гінекологічних хвороб, пов'язаних із морфологічними порушеннями в яєчниках. Зокрема, частота гіпо- та атрофії яєчників збільшувалася у 2,8–8,7 рази, склерозу – 1,6–6,0 і лютеальної кісти – у 3,1–6,0 разів, а 15–33,6 % корів мали хронічне запалення матки. Значне поширення вказаних видів патології є безпосередньою причиною довготривалої анафродизії у корів та зниження рівня відтворення стада в господарствах з високою захворюваністю кінцівок.

Технологія відтворення високопродуктивних корів широко використовує гормональну стимуляцію і синхронізацію стадії збудження статевого циклу у корів як біотехнологічний метод управління репродукцією стада. Це дозволяє планувати динаміку щільності родів та продукцію молока протягом року, усуває потребу у визначенні еструсу, корегувати сервіс-період, застосовувати одноразове введення сперми, зменшувати розміри симптоматичної неплідності та інтенсифікувати відтворення корів за короткий проміжок часу [170, 193, 380].

Методи стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу базуються на окремому застосуванні екзогенних гормонів, які спричинюють лютеолізіс чи стимулюють фолікулогенез [552, 553], або їх комплексному введенні для швидкого моделювання усіх внутрішньоаяєчникових процесів, що відбуваються протягом статевого циклу [193]. Окремі автори вважають за доцільне проводити корекцію ендокринних механізмів шляхом пресингового впливу, іноді – пролонгованого (інтравагінальна аплікація) прогестагенів або естрадіолу та наступного різкого зниження їх концентрацій [554, 555].

В обговоренні виробничого застосування гормональної стимуляції та синхронізації корів у дослідників немає одностайної думки. Враховуючи те, що введення екзогенних гормонів поза умовами замісної терапії завжди негативно впливає на гіпоталамо-гіпофізарну ланку ендокринної системи організму, відсутні дані про перспективу репродуктивної функції у корів, до яких неодноразово застосовували гормональну стимуляцію. Не встановлена екологічна безпека використання молока після введення гормонів та їх метаболітів, а тому заключний висновок щодо оцінки цього біотехнологічного прийому робити зарано. До того ж, незважаючи на прогнозовану ефективність 50–90 %, практичне впровадження показує, що заплідненість синхронізованих корів не перевищує 49 % [380].

Можливо, таку недостатню ефективність гормональної корекції пояснюють дані щодо існування низької овуляторної реакції яєчників на гормональну дію у корів за високої продуктивності та порушень білкового, жирового, мінерального і вітамінного обмінів. Причиною цього дослідники вважають загальну функціональну напруженість організму, яка проявляється гіперактивністю наднирникових залоз, що, у свою чергу, породжує пригнічення гормоносинтезувальної функції гіпофіза, чутливості тканинних структур яєчників до гонадотропінів та їх неадекватну реакцію на введення гормонів. Тому актуальності набуває розробка методів стимуляції та синхронізації стадії збудження у корів біологічно активними препаратами, які через загальну стимуляцію активують і нормалізують обмінні й енергетичні процеси в гіпоталамо-гіпофізарній системі регуляції.

Важливим результатом власних досліджень є встановлена недоцільність проведення гормональної стимуляції в ортопедично хворих корів, адже її результативність не перевищує 12,5–15,8 %. Причиною цього є низька реактивність яєчників на екзогенні гормональні препарати, на що вказує неповноцінний морфофункціональний стан геніталій та відсутність клінічного прояву загального збудження статевого циклу перед осіменінням. До того ж, у 24,7–33,3 % корів спостерігають ановуляцію. Тому, зважаючи на низьку

ефективність і підвищення фінансових затрат, не рекомендуємо застосовувати гормональну стимуляцію та синхронізацію стадії збудження статевого циклу у корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок.

У генезі акушерських і гінекологічних хвороб у корів з ортопедичною патологією нами були виявлені значні ендокринні порушення. З робіт інших дослідників відомо [241], що у корів з акушерською патологією концентрація кортизолу за три тижні до родів була вищою, ніж у здорових на 15–36 %, а під час родів – нижчою на 10–50 %. Водночас уміст естрадіолу був нижчим на 85–88 % на фоні підвищеного прогестерону, що зумовило їх співвідношення в межах 4,7–5:1 [241, 556]. За іншими [557] порівняльними дослідженнями гормональних та біохімічних показників, у корів із затриманням посліду виявили більш високу концентрацію у крові кортизолу – 37 нмоль/л проти 24 – у здорових, прогестерону – 2,61 проти 1,5 ммоль/л та визначили негативну кореляцію між умістом глюкози і летких жирних кислот. Цікавим є повідомлення [32], що виникнення у корів зі зміщенням сичуга затримання посліду пов'язане з високим рівнем у крові кортизолу, який автори розглядають як моніторинговий показник болю та стресу. Тобто, стресовий стан та підвищена активність надниркових залоз до родів зумовлюють пригнічення стероїдосинтезувальної функції фетоплацентарної системи, на що вказує і встановлений негативний корелятивний зв'язок між концентраціями естрогенів і кортизолу. Про розлади стероїдогенезу свідчать також і зміни обміну холестерину та β -ліпопротеїдів. Концентрація холестерину в крові хворих корів була вищою на 20–40 %, β -ліпопротеїдів – на 12–19 % і знаходилась у зворотному зв'язку з рівнем естрогенних гормонів.

На стероїдогенез, як складову гомеостазу, впливають різноманітні ендотаксофактори. Зокрема, розвиток кетозу, поліморбідної патології, метаболічні й гормональні хвороби, імунні та гемостазіологічні розлади дестабілізують регулятивну ендокринну систему і негативно впливають на яєчникову активність, фетоплацентарний комплекс, інволюційне відновлення та стають підґрунтям для виникнення акушерської й гінекологічної патології.

Нами встановлені характерні зміни концентрацій у крові кортизолу, прогестерону, тестостерону та естрадіолу у корів за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців. По-перше, розвиток ортопедичної патології, незалежно від періоду репродуктивного циклу, зумовлює підвищення рівня кортизолу. Слід зазначити, що найвищу кортикоїдну реакцію спостерігають у першому й останньому триместрах вагітності та після родів. Внаслідок цього відбувається пригнічення синтезу статевих гормонів і порушення їх співвідношення.

За гнійно-некротичних уражень кінцівок динаміка вмісту прогестерону мала істотні відмінності порівняно зі здоровими тваринами. Насамперед, відмічали вірогідно знижені показники у третьому місяці – на 16,6 %, п'ятому – на 32,8 та сьомому – на 26,4 % ($p < 0,001$). Окрім того, перед родами та у перші 5–10 діб після родів, різкого зниження рівня гормону, що спостерігалось у контрольних корів, не виявлено. За цей період рівень прогестерону знизився від $2,41 \pm 0,05$ до $1,97 \pm 0,30$ нг/мл, тобто лише в 1,2 раза. До 20-ї доби післяродового періоду виявляли подальше незначне його зниження до $1,54 \pm 0,28$ нг/мл, а через 60–65 діб, на відміну від контрольних корів, він досягнув свого мінімального показника. Отже, в ортопедично хворих корів рівень прогестерону за вагітності був значно нижчим, а після родів, навпаки, вищим у 7,6 і 5,7 раза. Такі ендокринні зміни призводять до порушення рецепторної інактивації матки та відновлення її ригідності під час вагітності і, навпаки, – втрати необхідної скорочувальної здатності після родів. Власне збільшення частоти абортів, затримання посліду, субінволюції та метриту в корів за розвитку гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців підтверджують це.

Концентрація тестостерону на третьому місяці вагітності була $0,123 \pm 0,061$ нг/мл, що на 10,9 % менше, ніж у здорових тварин. Проте, вже на п'ятому місяці вона різко збільшилася в 1,7 раза і стала достовірно більшою на 16,2 % за контрольний показник. На цьому рівні гормон утримувався до сьомого місяця вагітності, а перед родами різко знизився на 19,7 % – до $0,163 \pm 0,013$ нг/мл. Після родів відбулося ще більше падіння умісту

тестостерону у 6,3 раза на 5–10-ту добу та 1,5 раза – на 15–20-ту, досягнувши мінімального показника. На 60–65-ту добу його рівень підвищився до $0,057 \pm 0,024$ нг/мл. Отже, динаміка змін концентрації тестостерону у корів із хворими кінцівками була майже однаковою як у контрольних тварин, але його показники були значно меншими. Зокрема, вміст гормону був нижчим в 1,2 раза перед родами та в 4,1 і 7,8 раза – у пуерпальний період.

Динаміка концентрації естрадіолу була подібною до показника у контрольних тварин. Аналогічно, з третього по п'ятий місяці вагітності відмічали вірогідне зменшення рівня гормону на 23,2 %, зростання на дев'ятому місяці в 1,4 раза та знову зменшення у 7,9 раза після родів. Тому основною особливістю динаміки естрадіолу була його вірогідно нижча концентрація. Так, на третьому місяці вагітності різниця становила 24,2 % ($39,7 \pm 3,7$ пг/мл); п'ятому – 23,2 ($30,5 \pm 1,6$ пг/мл); на сьомому вона збільшилася до 59,1 ($33,8 \pm 1,2$ пг/мл); на дев'ятому – 40,1 % ($48,8 \pm 2,9$ пг/мл). Після родів відмінність показників стала ще більшою: на 5–10-ту добу концентрація естрадіолу була меншою за контроль на 68,5 %, на 15–20-ту – на 62,4, а на 60–65-ту добу – на 48,2 %.

Враховуючи, що естрогени зумовлюють накопичення в матці актину й міозину та глікогену, макроергічних фосфорних сполук, сенсibiliзують її до скорочення, підвищують фармакологічну реактивність до окситоцину, то зрозуміло, що їх недостатній синтез під час родів не забезпечує необхідних біофізичних та біоенергетичних умов для скорочувальної функції міометрію і є однією з основних причин порушення відділення посліду, ретракційних та інволюційних процесів у матці після родів і стає етіологічним підґрунтям для розвитку субінволюції та метриту.

Порушення стероїдогенезу в ортопедично хворих корів впливали і на функції тиреоїдної системи. У корів із затримкою посліду, гострим і хронічним метритом концентрація трийодтироніну була достовірно низькою на фоні підвищеного вмісту тироксину й тиреотропіну порівняно із показниками за фізіологічного перебігу післяродового періоду. Водночас дисфункція яєчників

супроводжувалася зниженням кількості трийодтироніну в 1,8 раза і тиротропіну вдвічі. За гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців характерним було зменшення в 1,4–1,7 раза вмісту трийодтироніну протягом сьомого–дев'ятого місяців вагітності та збільшенням концентрації тироксину в 1,5 раза на фоні зниженого утричі тиреотропіну на дев'ятому місяці. Післяродовий період у цих корів перебігав із підвищеною концентрацією в крові тироксину та значно зниженою – тиреотропіну і трийодтироніну. За асоційованого розвитку ортопедичної патології і затримки посліду, післяродового метриту, дисфункції яєчників у корів спостерігали значне зниження вмісту трийодтироніну на тлі підвищення тиреотропіну.

Отже, ортопедична патологія у корів зумовлює зростання рівня кортизолу, порушення стероїдогенезу і опосередковано, через супресивний вплив на тиреоїдну систему, спричинює метаболічні зміни, що залучає в патологічний процес інші функціональні системи.

Також нами встановлений і інший патогенетичний механізм коморбідності ортопедичних, акушерських і гінекологічних хвороб, який полягає в трансформації локального гнійно-некротичного процесу в системну запальну реакцію з каскадним розвитком флогогенних та гемостазіологічних ефектів.

Для нормальних плацентогенезу і подальшої функції ФПС важливою є пластична адаптація факторів гемостазу та запалення. Натомість розвиток гнійно-некротичних процесів на кінцівках у корів спричиняє значні зрушення клітинно-гуморальної рівноваги.

Біологічну реакцію запалення регулює система первинних та вторинних медіаторів. Первинні медіатори – група цитокінів, що включає інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин (ФНП) та інтерферони [558]. Саме вони реалізують функціональну взаємодію між імунною та іншими системами. Зокрема, участь інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) у реакції запалення зумовлена його високою тропністю до нейтрофілів, базофілів, ендотеліоцитів, гепатоцитів, синовіоцитів, міоцитів, Т-лімфоцитів [558, 559]. Це складає основу місцевої (автокринної та

паракринної) і системної гуморальної дії. ІЛ-1 – гормоноподібний білок з відносною молекулярною масою 14000. Під його впливом ендотеліальні клітини посилюють синтез та експресію молекул адгезії на клітинній мембрані, активують синтез простагландинів, трансцитоз і вихід із кровотока у тканини (діapedез). У відповідь на дію ІЛ-1 починається проліферація фібробластів з формуванням на закінченні запалення фібринозної (рубцевої) тканини [560]. Відомо, що ІЛ-1 активує також синтез гепатоцитами вторинних медіаторів запалення, зокрема С-реактивного білка. Комплексна дія ІЛ-1 та ФНП має прокоагуляційний і цитотоксичний ефекти. ФНП є ендогенним компонентом, який стимулює проліферацію лімфоцитів, виконує функцію ефektorних молекул у дисемінованому внутрішньосудинному мікрозгортанні крові й геморагічному некрозі пухлин, хемотрактанту для моноцитів і поліморфноядерних лейкоцитів, індукує синтез адгезинів та модифікацію поверхні нейтрофілів [561]. Відомо, що ФНП стимулює синовіальні клітини і фібробласти до продукції простагландинів груп F і E₂, може виступати як медіатор септичного шоку.

Інтерлейкін-8 або “фактор хемотаксису нейтрофілів” є бетатромбоглобуліновим протеїном, основна функція якого полягає в індукції хемотаксису нейтрофілів, лімфоцитів, макрофагів та інших клітин у зону запалення.

Зазначені цитокіни відіграють важливу роль не лише у місцевій запальній реакції, а й опосередковано, через вплив на гіпоталамус, можуть змінювати функцію ендокринних залоз, зокрема щитоподібної, надниркових і яєчників [156, 562]. З іншого боку, доведена наявність рецепторів до естрогенів і прогестерону на ретикулоепітеліальному матриксі тимуса, лімфоїдних клітинах, на циркулюючих лімфоцитах, що пояснює можливість гормональної регуляції імунної системи як непрямым шляхом – через зниження продукції тимусних гормонів і впливом на рівень цитокінів, так і прямим – через лімфоцитарні стероїдні рецептори. Відмічено, що естрогени впливають на фагоцитарну активність та інгібування макрофагального ІЛ-1. Таким чином,

макрофаги можна розглядати як мішень прямої і непрямой дії статевих гормонів.

Нами встановлено, що у здорових вагітних корів цитокиновий профіль характеризується високим рівнем у сироватці крові ФНП, який у 2,5 рази знижується перед родами і після них. Водночас концентрації ІЛ-1 α та ІЛ-8 є досить сталими впродовж усього терміну плодношення. За розвитку гнійно-некротичних уражень кінцівок рівень ФНП у вагітних корів нижчий у 2,3 рази, а після родів формується прозапальна цитокінемія за рахунок збільшення в 4,1 рази рівня ІЛ-1 α . У разі гострого і хронічного метриту формується прозапальна цитокінемія за рахунок ІЛ-1 α та ФНП, рівні яких у крові вищі, ніж за інволюції матки в 1,5 та 8,1 рази, відповідно. Однак за виникнення акушерської та ортопедичної патології рівні цитокинів у крові корів суттєво підвищуються за субінволюції – ІЛ-1 α у 4,9 рази, ФНП – у 9,8; за гострого метриту ІЛ-1 α – у 3,3 та зменшується у 5,8 рази рівень ІЛ-8 за хронічного метриту.

У сучасних наукових роботах особливу увагу надають поглибленому аналізу механізмів запальної реакції, зокрема продукції білків гострої фази (БГФ) [563]. Доведено [564], що у корів підвищення концентрації позитивних білків гострої фази (гаптоглобін, сироваткового амілоїду, фібриногену) є більш раннім та інформативним показником запалення, ніж класичні зміни в популяціях лейкоцитів. Також вважають [565], що за вмістом і співвідношенням БГФ можна більш точно диференціювати субклінічний, гострий та хронічний запальні процеси, а клінічно ці біомаркери можна використовувати як індикатори прогнозу та ефективності лікування.

До БГФ, зокрема, відносять гаптоглобін (Hr) та церулоплазмін (Ср), що належать до класу α 2-глобулінів. Вони синтезуються гепатоцитами та функціонально тісно пов'язані з гемостазом і різними медіаторними системами запалення [566]. Стимулятором їх секреції саме є підвищення виділення фагоцитами інтерлейкіну-1 у відповідь на прозапальний агент [567].

Основна функція Hr полягає у вибіркового зв'язуванні гемоглобіну (Hb). Цей комплекс є грубодисперсним, а тому він не фільтрується через ниркові

клубочки, завдяки чому попереджується втрата організмом заліза. З другого боку, це зумовлює бактеріостатичний ефект, оскільки обмежується доступ заліза для мікроорганізмів. Надалі комплекс Нр–Нв надходить у систему мононуклеарних фагоцитів, де й руйнується. При цьому з Нр звільнюються молекули заліза, які у кров'яному руслі зв'язуються з трансферином та транспортуються в кістковий мозок для забезпечення еритроцитопоезу. При цьому зміни концентрації Нр у крові можуть бути діагностичним маркером для численних патологій. Так, його вміст у крові різко зменшується за тяжкого як внутрішньо-, так і позасудинного гемолізу, анемії, гемоглобінурії, хвороб печінки, підшлункової залози, спленомегалії, порушеного еритроцитопоезу, інфаркту нирок, карцином з метастазами, аутоімунних захворювань. Підвищення ж його концентрації може свідчити про гостре та хронічне запалення, некроз тканин, неспецифічний поліартрит, нефротичний синдром, колагеноз, холестаза [567]. В окремих випадках виявляють бактеріостатичні та імуномодельючі властивості Нр [565].

Церулоплазмін належить до групи БГФ, концентрація яких, як вважають [568], збільшується в умовах запального процесу незначно. Він є головним купрумумісним білком плазми крові та обмежує вивільнення заліза, активує окиснення аскорбінової кислоти, норадреналіну, серотоніну і сульфгідрильних сполук. Недостатній його синтез зумовлює вихід іонів Са у позасудинний простір. Збільшення концентрації Ср у крові спостерігають за неоплазій, запальних процесів, цирозу печінки, механічної жовтухи, гепатиту, інфаркту міокарда, гострих інфекцій, а зниження – за нефротичного синдрому та захворювань травного тракту.

Зазначені білки є активними учасниками оксидантної системи. Комплекс Нр–Нв має високу пероксидазну активність та може гальмувати процеси пероксидного окиснення ліпідів, а Ср, у свою чергу, проявляє цей ефект через здатність інактивувати активні форми кисню [569].

Тканинну резистентність значною мірою забезпечують морфофункціональний стан ендотелію кровоносних судин та рівновага

прооксидантно-антиоксидантних реакцій. Порушення їх функціональної рівноваги можна розглядати як первинні передумови розвитку запалення, у тому числі гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців, акушерської та гінекологічної патології.

Однією з основних біологічно активних речовин, що синтезує ендотелій, вважають оксид азоту (NO) [570], який є найбільш потужним вазодилататором та пригнічує утворення ендотеліну-1 і вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичних нейронів, зменшує надмірні ефекти таких судинозвужувальних факторів, як тромбоксан A₂, ангіотензин, а також опосередковує судинорозширювальні ефекти ендотелієзалежних вазодилататорів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну) [571]. NO стимулює синтез ендотеліального фактора росту й ангіогенез [572], але водночас гальмує проліферацію і міграцію гладком'язових клітин та гіпертрофію стінки судин, залежно від дози зменшує або збільшує апоптоз, пригнічує синтез позаклітинного матриксу. Також NO гальмує агрегацію і адгезію тромбоцитів, експресію фактора активації тромбоцитів, що забезпечує потужну протизапальну й антитромбоцитарну дію, блокує стимульовану цитокінами експресію адгезивних молекул ендотелію, зменшує агрегацію та інфільтрацію моноцитів [571, 573]. Відомо [574], що NO виконує також функцію нейротрансмітера і забезпечує довготривалу пам'ять нейронів, інгібує адгезію формених елементів крові до ендотелію.

За підвищеного рівня NO активується звільнення інтерлейкінів – 1, 6, 8 та інших індукторів запальної реакції. Крім того, спостерігають його опосередковану (через регуляцію рівня внутрішньоклітинного Кальцію та активності міозину й актоміозину) дозозалежну дію на тонус гладеньких м'язів.

Розкрита участь NO в патогенезі клітинного стресу [573], який характеризується зниженням рівня АТФ, підвищенням умісту гіпоксантину, ксантиоксидази, що утворює прооксиданти. В умовах гіпоксії за відновлення течії крові відбувається притік молекулярного Оксигену і Кальцію, що забезпечує викид вільних радикалів. Це оксидантне середовище генерує

пероксиди ліпідів, які збільшують проникність клітинних мембран для кальцію та активують фосфоліпазу. Внаслідок таких процесів проходить експресія індукцибельної NO-синтази, адгезивних молекул та інших індукторів запалення. Активовані нейтрофіли прилипають до реперфузованої тканини, продукують супероксидні аніони та NO, утворюють пероксинітрит, чим зумовлюють некроз тканин.

Таким чином, NO є активним учасником не лише ангиогенних реакцій, а й інтегральною ланкою в гемостатичних, оксидативних, імунних, нейрогуморальних та інших процесах. Водночас перебіг вагітності, родів і післяродового періоду цілком залежить від компенсаторних резервів організму корови та адаптивної реакції усіх органів і функціональних систем, а тому розвиток у ці періоди будь-якої патології швидко набуває з локального системний характер та має певні патогенетичні особливості.

Результати власних досліджень підтверджують, що за фізіологічної вагітності у корів спостерігають високий вміст загального білка в сироватці крові протягом 3–4-го міс. Це, ймовірно, зумовлено початком функціонування плаценти, гіпопротеїнемією перед родами та підвищенням рівня церулоплазміну перед родами і після них. За гнійно-некротичних уражень кінцівок рівень загального білка знижується на 3-му міс. вагітності в 1,1 раза, альбуміну – на 7-му міс. і вагітності та після родів – у 1,1 та 1,3 раза. При цьому протягом вагітності рівень церулоплазміну вірогідно нижчий, а гаптоглобін – збільшений в 1,6–1,8 та у 2,3 раза після родів, що свідчить про індикаторне значення останнього.

Також в ортопедично хворих корів розвивається реакція гострої фази, яка характеризується гіперфібриногенемією та гіпоальбумінемією. У них присутня ендотеліальна дисфункція, яка проявляється зниженням рівня в крові NO протягом вагітності та за акушерської патології. Окрім того, розвивається ендотоксикоз, про що свідчить збільшення кількості малонового діальдегіду в 2,1 і малих циркулюючих імунних комплексів – в 1,4 раза.

Згідно із сучасними поглядами, гемостаз структурно та функціонально є складовою гомеостазу організму і пов'язаний із загальними механізмами активації й інгібування з калікреїн-кініновою, імунною, ендокринною системами та системою комплементу [201]. Окрім забезпечення зупинки кровотечі, гемореології, проникності судин, гемодинаміки, гемостатичні фактори моделюють запальні, регенеративні, імунні, метаболічні та репродуктивні процеси [575, 576]. Виділяють чотири функціональні ланки гемостазу: коагуляційну, антикоагуляційну, фібринолітичну та антифібринолітичну. Їх взаємодія дозволяє системі знаходитися в межах фізіологічних коливань між гіпокоагуляцією та гіперкоагуляцією. У разі порушення балансу між цими ланками розвиваються патологічні механізми тромбозу або кровотечі, які, у свою чергу, стають підґрунтям для патогенезу різноманітних хвороб.

Значної трансформації гемостаз зазнає у самок під час вагітності. Адже вона є унікальним феноменом природної алотрансплантації, який забезпечується гестаційною та родовою домінантами. Під регулятивним впливом останніх у материнському організмі відбуваються складні адаптаційні процеси різної напруги в усіх функціональних системах та органах, які створюють оптимальні умови для внутрішньоутробного розвитку ембріона/плода і народження життєздатного нащадка. Насамперед, адаптаційна реакція на вагітність проходить у симпатичній, ендокринній, імунній, гемодинамічній та метаболічній системах [201]. Гемостаз також зазнає значних змін. Зокрема, відмічають збільшення об'єму плазми крові на 35–40 %, вмісту фібриногену вдвічі, протромбіну, факторів VII–X, адгезивності тромбоцитів за одночасного зниження фібринолітичної активності та рівня фібриностабілізуючого фактора. Таким чином, гравідарні процеси перебігають на тлі гіперкоагуляції. Встановлено [577], що специфічними гемостазомодельовальними факторами під час вагітності стають Th-залежний тип імунної відповіді та зміни цитокінового профілю, зрушення у співвідношенні статевих стероїдів, механізми плацентогенезу, функціонування

фетоплацентарного ендотелію, ендотелію судин матки та трофобласту, плацентарний оксид азоту, D-димери, плацентарні й фетальні білки, зокрема анексин V, тромбомодулін, плацентарний фібриноід, плацентарний інгібітор активаторів плазміногену, α_2 -М. Усі ці та інші чинники сумарно зумовлюють динамічні адекватні зміни для забезпечення фізіологічного перебігу гестаційного процесу. Водночас за умов несприятливого довкілля, недостатності адаптаційних ресурсів, неповноцінної плаценти, хронічного стресу, генетичних аномалій, дії інфекційних збудників, екзо- та ендотоксинів спостерігають розвиток порушень у системі гемостазу, що у свою чергу, провокує виникнення акушерської патології. Такий патогенетичний ланцюг встановлений у жінок із гестозом, передчасним відшаруванням плаценти, фетоплацентарною недостатністю, тромбозом судин, ДВС-синдромом, прееклампсією, затримкою росту плода, внутрішньоутробною його загибеллю, дистоціями [578]. Так, у вагітних з тяжкою формою прееклампсії відмічають зниження гемостатичних властивостей, подовження часу утворення протромбінази, зниження вмісту фібриногену та фібринолітичної активності [579]. Відома й роль ДВЗ-синдрому у розвитку гестозу, який виникає на тлі синдрому системної запальної відповіді, підвищеної судинної проникності, вазодилатації або ангіоспазму, пошкодження ендотелію та гіперкоагуляції. При цьому виникають порушення макро- і мікроциркуляції, у тому числі в плаценті (тромбування, ішемія, інфаркт, передчасне старіння та розшарування плаценти), що призводить до артеріальної гіпертензії, змін церебральної гемодинаміки, ендотоксикозу, тканинної гіпоксії та розвитку поліорганної недостатності [580]. Загалом, у всіх випадках гестозу спостерігають розлади гемостазу, які проявляються гіперфібриногенемією, підвищеною агрегацією тромбоцитів, активацією фактора IV тромбоцитів, зниженням на 25% активності АТ III. Подібна патологічна активація тромбоцитарної і прокоагуляційної ланок гемостазу призводить до тромбоемболічних ускладнень та гестаційної патології [581]. Високу інформативність має такий показник, як рівень ПРФ/Ф у плазмі крові. Його підвищення може свідчити про загрозу

переривання вагітності, навіть за відсутності клінічних змін. Таким чином, гемостатичні показники характеризують адаптаційну динаміку гестаційного процесу і мають прогностичне значення щодо розвитку патологій вагітності, родів та інволюційного періоду.

У репродуктології корів питанням гемостазу, у діагностичному й профілактичному сенсі, присвячено недостатньо уваги. Є окремі повідомлення, але їх замало для створення системного моніторингу та практичного впровадження. Встановлено [582] вплив статевих стероїдів на коагуляційні процеси. Зокрема, естрадіол знижує активність прокоагуляційних процесів, а прогестерон проявляє зворотний ефект. У вагітних корів спостерігають прогресуючу, синхронну з терміном, агрегаційну активність тромбоцитів та підвищення коагуляційного потенціалу. Проведені дослідження [583] доводять, що у другій половині вагітності у крові корів збільшується кількість тромбоцитів, їх середній об'єм та межі розподілення за об'ємом. Інші автори [584, 585] вказують на ослаблення активності тромбоцитарного і посилення судинного компоненту гемостазу протягом вагітності й зниження гемокоагуляції перед родами. Водночас є повідомлення [586] про тенденцію до активації гемостазу у сухостійних корів, що негативно впливає на мікроциркуляцію. Також відомо [253], що рівень обмеженого протеолізу та метаболізму фібриногену у вагітних корів є прогностичним показником розвитку акушерської патології. За нормального перебігу родів та післяродового періоду відмічали активацію коагуляційної ланки гемостазу за рахунок збільшення вмісту фібриногену й розчинного фібрину на 60–45-ту добу до родів. Водночас для затримання посліду характерним було підвищення протеолітичної активності за 40–5 діб до родів, а субінволюції та метриту – збільшення концентрації розчинного фібрину і продуктів деградації фібрину / фібриногену у цей період. Розвиток запалення матки через 30–40 діб після родів супроводжується підвищенням рівня активатора плазміногену на тлі зниження інгібіторів плазміногену та плазміну [587].

Таким чином, постає нагальність детального вивчення усіх ланок гемостазу у корів на різних етапах репродуктивного циклу та визначення діагностичного алгоритму досліджень, який забезпечить системну оцінку, диференційований прогноз щодо розвитку акушерської й гінекологічної патології та застосування патогенетичної корекції з профілактичним ефектом.

За результатами власних досліджень встановлено, що в ділянці уражених тканин кінцівок розвивається коагуляційний каскад через внутрішній шлях активації системи гемостазу, тобто через контактний фактор Хагемана (ФХІІ).

Із гнійно-некротичних вогнищ у кровообіг надходять протеолітичні ферменти та їх продукти розщеплення з прокоагулянтними властивостями за зниженого інгібіторного потенціалу крові, що свідчить про формування системного запального синдрому. Також відмічають збільшення в синовії заплесного суглоба кінцівок з гнійно-некротичними ураженнями пальців у корів концентрації розчинного фібрину та α_2 -М. Це вказує на посилення в синовіальній оболонці ендотеліальної функції та коагуляційних процесів у її мікроциркуляторному руслі на підґрунті сенсibilізації, що є тригерним пусковим фактором розвитку запалення в суглобі та свідченням поширення патологічного процесу з ділянки пальців.

Зазначені зміни, сумарно діючи, призводили до системних змін гемостазу в корів з ураженими кінцівками та створювали патогенетичне підґрунтя для розвитку акушерських хвороб.

Встановлено, що за фізіологічної вагітності гемостаз зазнає значної трансформації синхронно гравідарним процесам через інтегральну взаємодію з ендокринними, імуномодельовальними, плацентарними, ангиогенезними та іншими факторами. Зокрема, гестаційний процес перебігає на тлі гіперфібриногенемії з піковими показниками на 35-й день вагітності та 2–5-ту добу після розтєлення. Про активацію коагуляційної ланки гемостазу свідчить і значна кількість у крові корів розчинного фібрину. Ймовірно, це пов'язано з процесом інтенсивної інвазії ембріона у першому випадку та порушення цілісності ендометрію під час родів – у другому. Після родів спостерігають

різке зниження активованого часткового тромбoplastинового часу та протромбінового індексу, що в сукупності з розчинним фібрином характеризує стан тромбофілії.

Як індикаторні сигнали порушення гемостазу за розвитку післяродової акушерської патології у корів встановлені: підвищення концентрації розчинного фібрину ($0,064 \pm 0,005$ г/л), дефіцит природного антикоагулянту протеїну С ($68 \pm 1,3$ %), низький рівень активності тканинного активатора плазміногену ($0,38 \pm 0,05$ і.о./мл) за високої активності його інгібітора ($45,8 \pm 0,9$ і.о./мл).

За гнійно-некротичних уражень у ділянці кінцівок у корів спостерігають збільшення у крові рівня фібриногену, розчинного фібрину, сумарної протеолітичної активності плазми крові кінінового типу зі значним зниженням інгібітора протеїназ α_2 -М, зменшення активності фібриностабілізуючого фактора XIII. Таким чином, дефіцит антикоагуляційних факторів, тромбінемія, зниження фібринових бар'єрів призводять до розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного мікрозгортання крові у формі коагулопатії споживання, що, у свою чергу, стає патогенетичною основою коморбідності ортопедичної та акушерської патології у корів.

Встановлений інтегрований комплекс ендокринних, флогогенних, гемостазіологічних порушень у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців відображений на рис. 8.2.

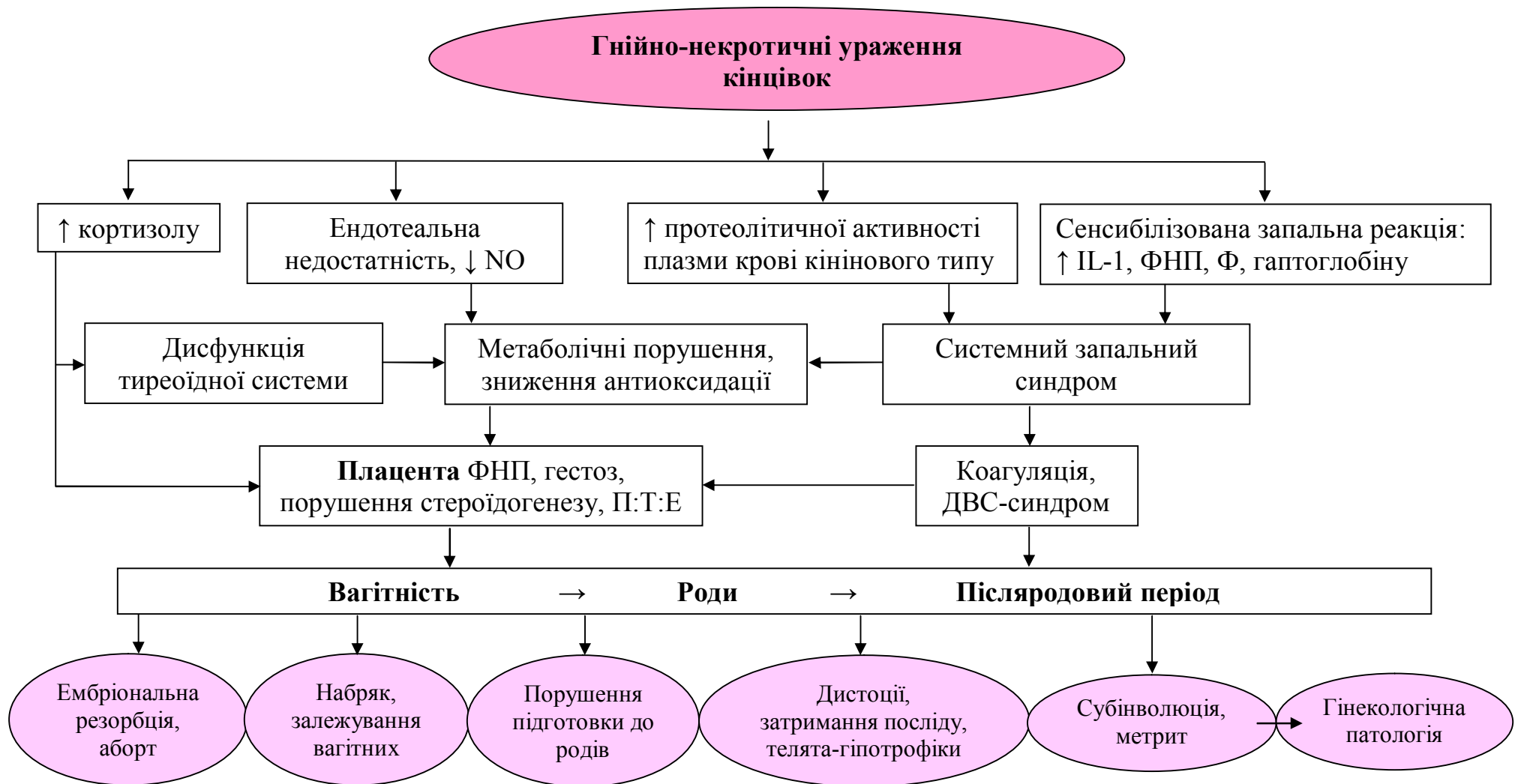


Рис. 8.2. Патогенетичні механізми коморбідності ортопедичної та акушерської патології у високопродуктивних корів

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше клініко-експериментально встановлено характер і поширеність, сприятливі фактори порушеньвідтворної функції у високопродуктивних корів за ортопедичної патології, доведена роль ендокринних, прозапальних, гемостазіологічних механізмів коморбідного розвитку акушерських, гінекологічних і ортопедичних хвороб та визначені інтегрально-інформативні показники оцінки їх перебігу, на підставі чого патогенетично обґрунтовано й розроблено комплексний метод лікування корів з післяродовим метритом і ортопедичною патологією, який забезпечує скорочення терміну стадій гнійно-некротичних процесів в ділянці пальців та повноцінне відновлення морфофункціонального стану матки і статевої циклічності.

1. Висока молочна продуктивність у корів є суттєвим фактором зниження їх фертильності, що проявляється клінічно за середньорічних надоїв понад 7000 кг. Зокрема, збільшується частота ареактивного циклу на 34 %, ановуляції – на 22, ембріональної резорбції – на 14 % та зменшується у 2,2 раза заплідненість. Водночас ризик виникнення післяродового парезу, залежування, субінволюції та метриту у високопродуктивних корів збільшується в 2,1–2,5 раза, а термін відновлення статевої циклічності вірогідно подовжується на 19–25 % і досягає $94,5 \pm 8,3$ – $121,6 \pm 14,1$ доби.

2. Поширеність на молочних фермах гнійно-некротичних уражень пальців у корів за продуктивності 4,1–5,7 тис. кг становить 3,6–5,8 %. З підвищенням продуктивності стада до рівня 4,2–7,5 тис. кг вона коливається в межах 15,6–25 %. Однак у корів з річними надоями близько 9 тис. кг рівень захворювань кінцівок збільшується до 37,9 % ($p < 0,01$).

3. Тривала анафродизія після родів у високопродуктивних корів зумовлюється підвищеною концентрацією у крові пролактину на тлі низького рівня гонадотропних гормонів, яка досягає високих показників уже на 30-ту добу, а за продуктивності 4–6 тис. кг – на 60-ту. Зокрема, у корів з

продуктивністю 9000 кг уміст у сироватці крові пролактину в кінці післяродового періоду досягає $193,6 \pm 30,2$ нг/мл, що в 1,3 раза більше за показник у корів з надоем 6000 кг та у 2,7 раза – з надоем 4000 кг ($p < 0,001$). Водночас концентрація фолікулостимулювального та лютеїнізуючого гормонів відповідно менша вдвічі – $0,43 \pm 0,02$ та $0,72 \pm 0,03$ МО/л ($p < 0,001$).

4. У корів української молочної червоно-рябої, червоної степової та сивентальської порід захворюваність на метрит та ортопедичну патологію коливається в межах 5,1–18,3 та 3,6–7,2 % відповідно, за відсутності вірогідного впливу на неї рівня молочної продуктивності. Суттєво вища вона у корів української молочної чорно-рябої породи – 18,0–72,3 та 17,6–46,8 % відповідно. Натомість у корів голштинської породи її показники найвищі – 36,4–78,2 та 18,4–64,2 %, які за високих надоїв збільшуються ще на 17 % ($p < 0,05$).

5. Частота асоційованого прояву гострого післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень кінцівок у низькопродуктивних корів досягає найвищого рівня – 8,8–9,3 % після 5–6-х родів, тоді як у високопродуктивних – 62,6 % після перших та 33,5 і 41,3 % – після 2 і 3-х родів відповідно. При цьому в окремих господарствах у 5 % голштинізованої чорно-рябої та в 11, 8 % корів голштинської порід виявляють гетерозиготну *BLAD*-мутацію, що зумовлює вроджений імунодефіцит.

6. Розвиток ортопедичної патології у корів на 3–5-му місяцях вагітності зумовлює вірогідне збільшення частоти абортів на 14,2 %, первинної слабкості перейм і потуг – у 3,4 раза, затримання посліду та субінволюції – у 2,9, післяродового метриту – у 4,3 раза, а у 33,3 % цих корів після родів виникає рецидив гнійно-некротичних вогнищ у ділянці пальців. Поява уражень кінцівок на 6–8-му місяцях призводить до збільшення ймовірності набряку вагітних у 4,3 раза, неповноцінної підготовки до родів у 2,5, затримання посліду у 2,6 та метриту у 3,5 раза. У 66,7 % цих корів народжуються телята-гіпотрофіки і у 13,3 % після родів з'являються рецидиви ортопедичної патології та в 40 % тварин – нові ураження. Ортопедична патологія, що виникла на 9-му місяці,

призводить до зростання частоти набряку вагітних у 6,4 раза, залежування перед родами – в 11 разів, відсутності передвісників родів – у 7 разів, неповного розкриття шийки матки під час пологів – у 8,3 раза, затримання посліду у 3,4, субінволюції в 4,4, метриту – у 7,8 раза. При цьому в 52,6 % хворих самок народжуються телята-гіпотрофіки, а у 57,8 % гнійно-некротичні процеси набувають ретенційного характеру.

7. Прояв ортопедичної патології у корів після родів зумовлює вірогідне збільшення випадків субінволюції до 50,0–84,2 і метриту до 43,7–89,4 % та істотно знижує ефективність лікувальних заходів щодо акушерських хвороб. Стадія збудження у корів проявляється на тлі неповноцінного морфофункціонального стану статевих органів і у 71,4 % самок перебігає з сумнівним прогнозом, а у 28,6 % – з несприятливим. Показниками сумнівного прогнозу переважно є атонія матки, зменшення яєчників, їх ущільнення, залишки лютеальної тканини в гонадах та відсутність клінічних ознак тічки. При цьому заплідненість знижується до 19 %.

8. Основними причинами неплідності корів зі здоровими кінцівками є дисфункціональні порушення, зокрема гіпофункція яєчників у 7,9–30,5 %, персистенція жовтого тіла – у 14,8–24,9 та атонія матки – у 16,0–27,2 % тварин. За ортопедичних хвороб спостерігають вірогідне збільшення питомої частки такої гінекологічної патології: хронічний метрит (19,1–43,0 %), гіпотрофія яєчників (12,7–23,3 %), склероз яєчників (1,6–3,6 %) та лютеїнова кіста (11,9–21,6 %). Гормональна індукція стадії збудження статевого циклу в ортопедично хворих корів характеризується неповноцінним перебігом її феноменів та ановуляцією у 24,7–33,3 і заплідненістю у 12,5–15,8 % випадків.

9. За розвитку гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів виникає зниження рівня стероїдогенезу. Зокрема, протягом вагітності відмічають зниження в крові рівня прогестерону на 16,6–32,8 % ($2,71 \pm 0,13$ – $2,01 \pm 0,18$ нг/мл, $p < 0,001$) та естрадіолу на 24,2–69,2 % ($39,7 \pm 3,7$ – $33,8 \pm 1,2$ нг/мл, $p < 0,001$). Порушення співвідношення між статевими стероїдними гормонами у післяродовий період зумовлює перебіг інволюційних процесів у корів на тлі підвищеного в 7,6 раза

($1,97 \pm 0,30$ нг/мл, $p < 0,001$) рівня прогестерону і зменшених у 6,3 раза концентрацій тестостерону ($0,026 \pm 0,002$ нг/мл, $p < 0,001$) та на 68,5 % – естрадіолу ($6,2 \pm 0,7$ нг/мл, $p < 0,001$), що є патогенетичним підґрунтям для розвитку акушерських хвороб і спільною ланкою асоційованого прояву з ортопедичною патологією.

10. Глюкокортикоїдна активність за вагітності у корів характеризується зростанням концентрації кортизолу в сироватці крові з вираженими максимальними і мінімальними показниками на 4–5-му ($2,62 \pm 0,64$ – $3,02 \pm 0,44$ мкг/дл) та 6-му місяці ($1,62 \pm 0,17$ мкг/дл). За гострого післяродового метриту вона збільшується у 2,3 раза ($3,91 \pm 0,45$ мкг/дл, $p < 0,001$), персистенції жовтого тіла – у 7,2 раза ($5,20 \pm 0,10$ мкг/дл, $p < 0,001$), а оофориту – у 6 разів ($4,36 \pm 0,27$ мкг/дл, $p < 0,01$). За гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів, незалежно від їх репродуктивного статусу, рівень кортизолу вірогідно підвищується на 20,4–67,7 % та коливається в межах $2,63 \pm 0,31$ – $3,99 \pm 0,46$ мкг/дл, а за асоційованого розвитку з післяродовим метритом – у 2,5 раза ($4,12 \pm 1,08$, $p < 0,001$), що зумовлює пригнічення синтезу статевих стероїдних гормонів і призводить до тривалої анафродизії у корів.

11. У корів з гострим і хронічним метритом, порівняно з показниками за фізіологічного післяродового періоду, знижується рівень трийодтироніну ($3,22 \pm 0,21$ і $2,70 \pm 0,51$ пг/мл) за паралельного синхронного підвищення рівня тиреотропного гормону ($0,51 \pm 0,09$ і $0,72 \pm 0,11$ мкМО, $p < 0,01$). Водночас за дисфункції яєчників концентрація в крові корів трийодтироніну знижується в 1,8 раза ($p < 0,001$), а тиреотропіну – вдвічі ($p < 0,01$). За уражень кінцівок у корів гіпофункція щитоподібної залози характеризується зниженням рівня трийодтироніну з 3-го місяця вагітності до родів та впродовж післяродового періоду на 11,4–59,2 %, а також зменшенням концентрації тиреотропного гормону втричі перед родами ($0,52 \pm 0,16$ мкМО, $p < 0,001$).

12. За асоційованого розвитку післяродового метриту та ортопедичної патології з біоптатів виразок м'якуша і шкіри міжпальцевого склепіння корів у 18,7–35,3 % проб виділена *Fusobacterium necrophorum* із супутньою мікрофлорою, а в інших – різні асоціації *Cl. perfringens*, *Staph. aureus*,

Str. faecalis, E. coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa та *Cl. septicum*. Водночас мікробний пейзаж ексудату матки представляли *E. coli, Staph. epidermidis, Str. pyogenes, Bacillus cereus, Lactobacillus spp., Candida spp., Str. Faecalis, Staph. Aureus, Bacillus subtilis*.

13. За фізіологічного перебігу вагітності цитокиновий профіль у корів характеризується високим рівнем у сироватці крові ФНП – $47,7 \pm 12,8$ пг/мл, який у 2,5 рази ($p < 0,05$) знижується перед родами і після них. При цьому концентрації ІЛ-1 α та ІЛ-8 протягом гестаційного процесу є досить сталими з суттєвими індивідуальними рівнями. Водночас за наявності гнійно-некротичних уражень кінцівок рівень ФНП у вагітних корів нижчий у 2,3 рази ($p < 0,05$), а після родів формується прозапальна цитокінемія за рахунок збільшення в 4,1 рази ($p < 0,05$) рівня хемотаксичного ІЛ-1 α .

14. За гострого і хронічного метриту формується прозапальна цитокінемія за рахунок ІЛ-1 α та ФНП, рівні яких у крові вищі, ніж за інволюції матки в 1,5 та 8,1 рази ($p < 0,05$) відповідно. Водночас за коморбідного перебігу акушерської та гінекологічної патології з ортопедичною рівні в крові цитокінів суттєво підвищуються: за субінволюції – ІЛ-1 α в 4,9 рази ($p < 0,001$), ФНП – у 9,8 ($p < 0,001$); за гострого метриту ІЛ-1 α – у 3,3 ($p < 0,001$) зі зменшенням у 5,8 рази ($p < 0,05$) рівня ІЛ-8 за хронічного метриту.

15. Фізіологічний перебіг гестаційного процесу в корів характеризується досить високим умістом загального білка в сироватці крові – $81,1 \pm 1,50$ г/л у період 3–4-го місяця вагітності, швидкоплинною фізіологічною гіпопротеїнемією ($68,6 \pm 1,29$ г/л) перед родами та зменшенням концентрації церулоплазміну з $113,5 \pm 3,55$ до $74,5 \pm 1,57$ мг/л ($p < 0,001$) на 7-му місяці тільності. За гнійно-некротичних уражень кінцівок рівень загального білка знижується на 3-му місяці вагітності в 1,1 рази ($p < 0,05$), а альбуміну на 7-му та після родів – в 1,1 та 1,3 рази ($p < 0,05$). При цьому рівень церулоплазміну в ортопедично хворих корів, перед родами в 1,4 рази ($p < 0,001$) вищий, ніж у здорових, що відображає його участь у реакції гострої фази запального процесу.

16. У корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок протягом всіх термінів вагітності розвивається реакція гострої фази за рахунок гіперфібриногенемії, гіпоальбумінемії та частково церулоплазмінемії, яка особливо виражена перед родами і після них. Проте найбільш специфічним є збільшення рівня в сироватці крові гаптоглобіну – в 1,6–1,8 раза протягом вагітності та у 2,3 раза ($p < 0,001$) після родів. У разі післяродової патології для реакції гострої фази характерні гіпоальбумінемія ($34,4 \pm 3,2$ г/л) та високий рівень церулоплазміну ($146,5 \pm 18,9$ мг/л), а за її коморбідності з ортопедичною – додатково висока концентрація в крові гаптоглобіну ($0,89 \pm 0,08$ г/л).

17. Фізіологічний перебіг вагітності в корів характеризується підвищенням удвічі рівня в плазмі крові NO в передродовий період з наступною нормалізацією після родів – $22,3 \pm 0,97$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Однак за гнійно-некротичних уражень кінцівок його рівень у вагітних корів нижчий в 1,4 раза, а перед родами збільшується до $35,4 \pm 4,8$ мкмоль/мл і залишається підвищеним після них – $29,9 \pm 2,96$ мкмоль/л, що відображає стан ендотеліальної дисфункції. Для післяродової патології та випадків її коморбідності з ортопедичною притаманна ендотеліальна недостатність у зв'язку з низьким рівнем NO – $14,4 \pm 1,6$ та $18,9 \pm 0,64$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно.

18. Із гнійно-некротичних вогнищ ділянки пальців у кровообіг надходять протеолітичні ферменти медіаторного і бактеріального типу та продукти розщеплення їх субстратів з прокоагулянтними властивостями за зниженого інгібіторного потенціалу крові, що свідчить про формування системного запального синдрому. При цьому в крові із вени сафена збільшується сумарна протеолітична активність в 1,9 раза ($p < 0,001$), фібринолітична активність – в 1,2 ($p < 0,05$), кількість розчинного фібрину – в 1,8 ($p < 0,05$), а у синовії заплесного суглоба уражених кінцівок в 1,7 раза ($p < 0,05$) збільшується вміст розчинного фібрину та в 2,1 раза ($p < 0,05$) α_2 -макроглобуліну.

19. Фізіологічний перебіг гестаційного процесу відбувається за посилення коагуляційних процесів у системі гемостазу з явищами тромбофілії, яке має двофазний характер – з першого місяця тільності по сьомий та в період 2–3-ї

добу до розтєлення з піком стану гіперкоагуляції на 2–5-ту добу після родів. При цьому активація компонентів гемостазу корелюється високим рівнем природного антикоагулянту протеїну С та посиленням активності фібринолізу через тканинний активатор плазміногену, який контролюється високим рівнем його інгібітора І типу. При цьому основними гемостазіологічними критеріями є рівні: у І фазу – фібриногену 4,9–6,1 г/л, розчинного фібрину близько 0,04 г/л, активованого часткового тромбoplastинового часу 38,1–39,7 с, функціонально неактивних форм протромбіну $0,88 \pm 0,2$ мг/мл у перший місяць вагітності; у ІІ фазу – фібриногену 5,1–7,0 г/л, розчинного фібрину близько 0,01 г/л, функціонально неактивних форм протромбіну $0,17 \pm 0,05$ мг/мл та протеїну С $72,0 \pm 1,4$ % після родів.

20. За акушерської та гінекологічної патології гіперкоагуляційний стан посилюється до коагулопатії споживання, яку відображають високий рівень у плазмі крові розчинного фібрину – $0,064 \pm 0,005$ г/л, продуктів розщеплення фібрину/фібриногену – $7,5 \pm 0,4$ мкг/мл, функціонально неактивних форм протромбіну – $1,90 \pm 0,34$ мг/мл та інгібітора тканинного активатора плазміногену І типу – $45,8 \pm 0,9$ ІО/мл за низького рівня самого тканинного активатора плазміногену – $0,38 \pm 0,08$ ІО/мл (за норми 1,1–1,3 ІО/мл) і дефіциту протеїну С – <70 %.

21. Гіперкоагуляційний стан у вагітних корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок поглиблюється за рахунок більш вираженої гіперфібриногенемії, збільшення її метаболітів у 2,7 рази ($p < 0,05$) та зменшення активності Ф XIII в 1,3 рази ($p < 0,05$) і кількості в крові інгібітора протеїназ α_2 -М – в 1,6 рази ($p < 0,05$). Водночас гіперкоагуляційний синдром у корів з акушерською і гінекологічною патологією за її коморбідності з ортопедичною не тільки посилюється, що виражається у збільшенні рівня гіперфібриногенемії в 1,2 рази ($p < 0,05$), скороченні загальних коагуляційних тестів у 1,3–2,1 рази ($p < 0,001$) і зменшенні активності Ф XIII в 1,2–1,3 ($p < 0,05$), а й ускладнюється зменшенням антипротеїназного потенціалу крові в 1,6–1,8 рази.

22. Некробактеріозні ураження пальців у великої рогатої худоби супроводжуються ендотоксикозом, коагулопатіями з дефіцитом природних антикоагулянтів і пригніченням фібринолізу, дисфункцією ендотелію з підвищенням агрегації тромбоцитів та імунопатологічними реакціями, що виражається у вірогідному зменшенні швидкості агрегації тромбоцитів в 1,5 раза, активності фібриностабілізуючого фактора – в 1,3, тканинного активатора плазміногену – в 1,6 раза, протеїну С – втричі та збільшенні в крові кількості малонового діальдегіду у 2,1 раза, церулоплазміну – в 1,3 і малих циркулюючих імунних комплексів в 1,4 раза. При цьому комплексне застосування цефтіокліну, авестиму та мазі Левомеколь усуває зазначені патогенетичні синдроми і прискорює термін одужання тварин в 1,6–1,7 раза.

23. Гістоструктурно виразки шкіри міжпальцевого склепіння та м'якуша у корів характеризуються вогнищевими крововиливами з лізисом еритроцитів у сосочковому шарі, гідратацією з розволокненням і лізисом ретикулярного колагенового та еластичного компонентів дерми, розширенням її судин з розрихленням їх ендотелію та периваскулярними лімфоцитарними проліфератами і ділянками некрозу з дифузною нейтрофільною інфільтрацією вогнищового типу, а за виразок м'якуша – переважно лімфоцитарно-гістіоцитарною.

24. Місцеве застосування за виразок присипки у складі борної кислоти та калію перманганату характеризується на 4-ту добу лікування збільшенням площі виразок, крововиливів і зон лізису епідерміоцитів, некрозу дерми з її застійною гіперемією, деструкцією, лізисом та дегідратацією колагенових волокон з формуванням тканинно-некротичного струпа, переважно лімфоцитарно-гістіоцитарною реакцією, а на 8-му – потужною фібринозною ексудацією з нейтрофільною й лімфоцитарно-гістіоцитарною інфільтрацією, збільшенням кількості гнійно-некротичних мас з появою як нових вогнищ некрозу, так і острівців грубих грануляцій з гіалінозом судин та атрофією епітеліоцитів. Водночас за використання мазі Нітацид уже з 4-ї доби виразковий дефект виповнюється молодими грануляціями, вкритими невеликою кількістю гнійного

ексудату і тканинно-некротичного струпа, під який проникають клітини епітелію, а 8-а доба характеризується вираженою фібробластичною і лімфоцитарною реакціями, що свідчать про динамічність і завершеність ранового процесу.

25. Комплексне лікування корів з післяродовим метритом і гнійно-некротичними ураженнями кінцівок, яке включає міжпальцеву блокаду з лідокаїном, аплікації багатокомпонентної гідрофільної мазі Нітацид, внутрішньоматкове введення антисептика декаметоксину та парентеральне тіотриазоліну і пентоксифіліну, забезпечує скорочення термінів перебігу стадій гнійно-некротичного процесу в ділянці пальців в 1,7–2,3 рази ($p < 0,001$) та прискорення виділення ексудату з матки у 2,8 ($p < 0,001$), відновлення її морфофункціонального стану в 1,6 рази ($p < 0,001$) та статевої циклічності у 4,2 рази ($p < 0,001$), що забезпечує збільшення заплідненості корів на 6,3 % ($p < 0,05$).

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Результати клініко-експериментальних досліджень доцільно використовувати в навчальних програмах дисциплін “Загальної і спеціальної ветеринарної хірургії” й “Акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин з основами андрології” на факультетах ветеринарної медицини вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації.

2. Гнійно-некротичні ураження кінцівок у неплідних корів є протипоказанням гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу, оскільки це супроводжується більш ніж у третини корів ановуляцією, а у решти – неповноцінним перебігом феноменів тічки та загального збудження за заплідненості 12,5–15,8 %.

3. Для контролю перебігу вагітності та раннього післяродового періоду, прогнозування акушерської патології і ступеня впливу на них гнійно-некротичних уражень кінцівок доцільно проводити визначення в крові гаптоглобіну, NO, альбуміну, розчинного фібрину та функціонально неактивних форм протромбіну на 3–5, 7-й місяці вагітності, перед родами та на 3–5-й день після них.

4. Лікування корів з післяродовим метритом та гнійно-некротичними ураженнями кінцівок слід проводити комплексним методом, який включає міжпальцеву блокаду з лідокаїном, ортопедичну і хірургічну обробку ураженої ділянки пальців, місцеве застосування мазі Нітацид тричі через 48 год, внутрішньоматкове – 0,5 % декаметоксину по 100 мл тричі через 48 год, внутрішньом’язове – 2,5 % тіотриазоліну з розрахунку 1 мг/1 кг живої маси двічі через 3 доби, внутрішньочеревне – 2 % пентоксифіліну по 10 мл тричі через 48 год, внутрішньом’язове – тривіту по 15 мл двічі через 13 діб.

5. Для проведення моніторингу, діагностики і лікувально-профілактичних заходів серед поголів’я великої рогатої худоби щодо поліморбідності акушерської, гінекологічної і ортопедичної патології у корів пропонуємо використовувати наступні методичні рекомендації:

Рекомендації з використання сонографії у відтворенні тварин / Г.Г. Харута, Д.В. Подвалюк, С.А. Власенко [та ін.]. – Біла Церква, 2005. – 70 с.

Власенко С.А. Методи визначення показників гемостазу у тварин: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук. – Біла Церква, 2007. – 14 с.

Методичні рекомендації щодо синхронізації статевої охоти, овуляції та осіменіння корів / Г.Г. Харута, В.В. Власенко, С.А. Власенко [та ін.]. – Біла Церква, 2007. – 28 с.

Клінічні методи діагностики генетичних хвороб: методичні рекомендації / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко [та ін.]. – Біла Церква, 2008 – 23 с.

Власенко С.А. Асоційований перебіг ортопедичної патології та акушерських хвороб у високопродуктивних корів: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2008. – 22 с.

Власенко С.А. Комплексне лікування корів за метриту із застосуванням антисептиків на полімерній основі та дезагрегантів: методичні рекомендації для спеціалістів і магістрів з ветеринарної медицини / С.А. Власенко, М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2015. – 25 с.

Власенко С.А. Система лікувальних та профілактичних заходів при акушерських та ортопедичних хворобах у високопродуктивних корів: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, Г.Г. Харута. – Біла Церква, 2017. – 25 с.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Маслак О. Світові тенденції молочного ринку / О. Маслак, Т. Хворост // Пропозиція. – 2010. – № 2. – С. 44–46.
2. Гадзало Я.М. Про порядок формування тематики наукових досліджень НААН та першочергові завдання аграрної науки на перспективу / Я.М. Гадзало // Економіка АПК. – 2015. – № 2. – С. 5–9.
3. Ветеринарное акушерство и гинекология: / А.П. Студенцов, В.С. Шпилов, Л.Г. Субботина, О.Н. Преображенский; под. ред. акад. ВАСХНИЛ В.С. Шпилова. – 6-е изд., исправл. и дополн. – М.: Агропромиздат, 1986. – 480 с.
4. Рекомендації з профілактики неплідності худоби / Г.В. Зверева, В.А. Яблонський, М.В. Косенко [та ін.]. – К.: Мінагрополітики України, 2001. – 18 с.
5. Мороз І.Г. Досвід лікування та профілактики гінекологічних захворювань корів / І.Г. Мороз, П.А. Нарожний. – Луганськ: Східноукр. держ. ун-т, 1998. – 43 с.
6. Хомин С.П. Роль прогестерона в регуляції процесов розмноження и его применении при бесплодии коров и тёлочек: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарное акушерство и биотехнология размножения” / С.П. Хомин. – Львов, 1985. – 32 с.
7. Логвинов Д.Д. Беременность и роды у коров / Д.Д. Логвинов. – К.: Урожай, 1975. – 240 с.
8. Ветеринарное акушерство, гинекология та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології / В.А. Яблонський, С.П. Хомин, Г.М. Калиновський [та ін.]. – Вінниця: Нова Книга, 2011. – 608 с.
9. Харута Г.Г. Клінічні та лабораторні методи прогнозування відтворної функції корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарное акушерство і біотехнологія розмноження” / Г.Г. Харута. – Львів, 1995. – 234 с.

10. Нежданов А.Г. Этологическая активность молочных коров как индикатор их репродуктивного здоровья / А.Г. Нежданов, Е.В. Смирнова // *Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць*. – Біла Церква. – 2014. – Вип. 13. – С. 163–166.

11. Полянцев Н.И. Акушерство, гинекология и биотехника размножения животных / Н.И. Полянцев, А.И. Афанасьев. – М.: Лань, 2012. – 400 с.

12. Мисайлов В.Д. Роль половых стероидов и окситоцина в регуляции сократительной функции матки и разработка способов терапии и профилактики некоторых акушерских болезней у коров и свиней: автореф. дис. на соискание учён. степени д-ра вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарное акушерство” / В.Д. Мисайлов. – Воронеж, 1990. – 52 с.

13. Дашукаева К.Г. Медикаментозное лечение коров, больных эндометритом / К.Г. Дашукаева // *Ветеринария*. – 2000. – № 12. – С. 36–39.

14. Кузьмич Р.Г. Клиническое акушерство и гинекология животных / Р.Г. Кузьмич. – Витебск, 2002. – 313 с.

15. Калиновський Г.М. Корекція проникнення плацентарного бар'єру у сухостійних корів за їх утримання в біогеохімічній провінції Полісся / Г.М. Калиновський, Л.П. Афанасієва // *Наукові читання* – 2013. – Житомир: ЖНАЕУ, 2013. – С. 65–68.

16. Основні причини розладів динаміки родових сил у корів молочних господарств за порами року та їх віком / М.І. Харенко, Ю.В. Мусієнко, Л.В. Рисліна, В.Й. Любецький // *Вет. медицина України*. – 2015. – № 6. – С. 21–25.

17. Концепція розвитку біотехнології відтворення тварин на 2014–2020 роки / В.А. Яблонський, В.Й. Любецький, В.П. Кошевой [та ін.] // *Вет. медицина України*. – 2014. – № 6. – С. 5–6.

18. Пути интенсификации воспроизводства стада в скотоводстве: рекомендации // А.В. Глаз, К.К. Заневский, А.А. Козел [и др.]. – Гродно: ГГАУ, 2011. – 80 с.

19. Краєвський А.Й. Уміст білково-вуглеводних інгредієнтів у плаценті корів з нормальним перебігом родів і при затриманні посліду / А.Й. Краєвський, В.А. Захарченко // Ветеринарна медицина: міжвід. темат. зб. – Х., 2011. – № 95. – С. 356–357.

20. Стефаник В.Ю. Обґрунтування етіології, патогенезу акушерської патології та патогенетичної терапії у системі профілактики неплідності худоби в окремих геохімічних зонах західного регіону України: дис. ... доктора вет. наук: 16.00.07 / Стефаник Василь Юрійович. – Львів, 2010. – 271 с.

21. Стравський Я.С. Профілактика акушерської патології корів у період сухостою / Я.С. Стравський, В.Ю. Стефаник, О.П. Панич // Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2013. – Т. 15. – №3 (57), ч. 1. – С. 323–329.

22. Желавський М.М. Мастит корів, особливості імунного статусу та його корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / М.М. Желавський. – Львів, 2013 – 46 с.

23. Medvedev I.N. Characteristics of the Hemostatic System in Cows during Pregnancy / I.N. Medvedev, S.Yu. Zavalishina // Russian Agricultural Sciences. – 2015. – Vol. 41. – № 1. – P. 48–52.

24. Краєвський А.Й. Протеоліз, ендотоксикоз та метаболізм фібриногену в патогенезі акушерських хвороб у корів: дис. ... доктора вет. наук: 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / Краєвський Аполлінарій Йосипович. – Біла Церква, 2005. – 353 с.

25. Disease risk assessment by clinical immunology analyses in periparturient dairy cows / M. Amadori, F. Fusi, D. Bilato [et al.] // Research in Veterinary Science. – 2015. – № 102. – P. 25–26.

26. Шейко И.П. Основные проблемы и пути развития животноводства / И.П. Шейко // Эффективное тваринництво. – 2006. – № 8 (16). – С. 34–37.

27. Желавський М.М. Апоптоз нейтрофільних гранулоцитів крові корів при фізіологічній лактації / М.М. Желавський // Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту. – Суми, 2007. – № 8 (19). – С. 37–39.

28. Associations Between Bovine IGFBP2 Polimorphisms with Fertility, Milk Production, and Metabolik Status in UK Dairy Cows cows / A.M. Clempson, G.E. Pollott, Y.S. Brickell, D.C. Wathes // *Animal Biotecynology*. – 2012. – Vol. 23. – № 2. – P. 101–113.

29. Nutrition, rumen health inflammation in the transition period and their role on overall health and fertility in dairy cows / Q. Zebeli, K. Ghareeb, E. Humer [et al.] // *Research in Veterinary Science*. – 2015. – № 103. – P. 126–136.

30. Леньо М.І. Кислотно-основний баланс у здорових та хворих на кетоз корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.01 “Діагностика і терапія тварин” / М.І. Леньо. – Біла Церква, 2006. – 22 с.

31. Сельник П.Г. Етіопатогенетичний зв'язок патології органів розмноження корів і телиць з мікроелементозами та гіповітамінозами групи В (методи лікування і профілактики): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / П.Г. Мельник. – Львів, 2002. – 20 с.

32. Kahrer E. Measurement of cortisol metabolites in faeces of transported cows with abomasal displacement / E. Kahrer, E. Mostl, W. Baumgartner // *Bull. Veter. Inst. in Pulawy*. – 2006. – Vol. 50.– № 1. – P. 105–106.

33. Юськів Л.Л. Метаболічний профіль крові корів, хворих на післяродову гіпокальціємію / Л.Л. Юськів, В.В. Влізло // *Вісник Полтав. держ. аграр. акад.* – Полтава, 2013. – № 2. – С. 76–80.

34. Ветеринарні превентивні технології за внутрішньої патології високопродуктивних корів / М.І. Цвіліховський. С.І. Голопура, В.М. Костенко [та ін.]. – К.: ЦК "КОРІПРИНТ", 2013. – 71с.

35. Gild C. The Influence of Subclinical Hypocalcemia on Production and Reproduction Parameters in Israeli Dairy Herds / C. Gild, N. Alpert, M. van Straten // *Israel J. of Veterinary Medicine*. – 2015. – Vol. 70. – № 1. – P. 16–22.

36. Шарандак П.В. Етіологія, клініко-функціональні методи діагностики міокардіодистрофії у високопродуктивних корів та їх лікування: автореф. дис.

на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.01 “Діагностика і терапія тварин” / П.В. Шарандак. – Біла Церква, 2007. – 22 с.

37. Внутрішні хвороби високопродуктивних корів (етіологія, діагностика, лікування і профілактика): методичні рекомендації / В.І. Левченко, І.П. Кондрахін, В.В. Сахнюк [та ін.]. – Біла Церква, 2007. – 64 с.

38. Влізло В.В. Білоксинтезувальна функція печінки та обмін амінокислот у корів, хворих на кетоз / В.В. Влізло, М.Р. Сімонов // Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2011. – Т. 13, № 4 (50). – Ч. 1. – С. 42–45.

39. Хрусталёва И. Технология содержания и статус продуктивных животных / И. Хрусталёва // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2010. – № 9. – С. 3–7.

40. Сімонов М.Р. Біохімічний та гормональний статус у здорових і хворих на кетоз високопродуктивних корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора вет. наук: спец. 03.00.04 “Біохімія” / М.Р. Сімонов. – Львів, 2016. – 32 с.

41. Ситюк В. Імунокомплексне ураження копитець у корів унаслідок гнійно-катарального маститу / В. Ситюк // Вет. медицина України. – 2008. – № 2. – С. 21–23.

42. Comparison of the calving-to-conception interval in Holstein cows with different degrees of lameness during the prebreeding postpartum period / J. Hernandez, E. Garbarino, J. Shearer [et al.] // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 2005 – № 227. – P. 1284–1291.

43. Обґрунтування патогенетичної єдності окремих хірургічних, акушерських і внутрішніх незаразних захворювань корів, принципи їх лікування та профілактики / В. Завірюха, С. Цісінська, А. Мисак, Я. Крупник // Вет. медицина України. – 2004. – № 4. – С. 18–21.

44. Поєднана неспецифічна інфекція високопродуктивних корів: пододерматит-ендометрит-мастит / Г.М. Калиновський, А.С. Ревунець, В.В. Карпюк, Г.П. Грищук // Проблеми екології, ветеринарної медицини

Житомирини: матеріали міжнар. наук.-виробн. конф. – Житомир: Полісся, 2005. – С. 131–134.

45. Безіменний М.В. Специфічна профілактика патології відтворення у жуйних, викликаної *Fusobacterium necrophorum* / М.В. Безіменний // Наук. вісник Нац. аграр. ун-ту. – К., 2005. – № 22. – С. 72–75.

46. Milosavljevic P. Frequency of some acropodium diseases in dairy cows in Serbia / P. Milosavljevic, V. Savic-Atevanovic // *Acta Veterinaria (Beograd)*. – 2013. – Vol. 63. – № 23. – P. 247–254.

47. Ahmed I.H. Incidence and Management of Bovine Claw Affections and Their Economic Impact: A Field Study on Dairy Farms / I.H. Ahmed, M.H. Shekidef // *Journal of American Science*. – 2012. – Vol. 8. – № 6. – P. 46–62.

48. Бурденюк А.Ф. Хирургические болезни сельскохозяйственных животных / А.Ф. Бурденюк, В.М. Власенко, И.С. Панько. – К.: Урожай, 1988. – 168 с.

49. Панько І.С. Профілактика хвороб кінцівок у високопродуктивних корів / І.С. Панько, М.В. Петрик // *Вет. медицина України*. – 2007. – № 3. – С. 16–18.

50. Борисевич Б.В. Етіологія, патогенез і патоморфологія остеодистрофії великої рогатої худоби: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 16.00.02 “Патологія, онкологія та морфологія тварин” / Б.В. Борисевич. – К., 1999. – 35 с.

51. Молоканов В.А. Стимуляція імунного ответа при некробактериозе крупного рогатого скота / В.А. Молоканов, Д.В. Малов // *Ветеринария*. – 2009. – № 2. – С. 22–23.

52. Рубленко М.В. Комплексний метод лікування некробактеріозних уражень кінцівок у великої рогатої худоби / М.В. Рубленко, В.Г. Андрієць, А.В. Березовський // *Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць*. – Біла Церква, 2014. – № 13 (108). – С. 194–197.

53. Хомин Н.М. Асептичні пододерматити у великої рогатої худоби (етіологія, патогенез, профілактика та лікування): автореф. дис. на здобуття

наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / Н.М. Хомин. – Біла Церква, 2006. – 36 с.

54. Козій В.І. Ламініт у високопродуктивних корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / В.І. Козій. – Біла Церква, 2007. – 36 с.

55. Улько Л.Г. Ефективність лікувально-профілактичних заходів за асоційованих бактеріозів кінцівок великої рогатої худоби / Л.Г. Улько // Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб. – Х., 2014. – № 97. – С. 257–259.

56. Кулініч С.М. Ураження коп. прогитець у корів, спричинені кератомікозами: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / С.М. Кулініч. – К., 2012. – 37 с.

57. Assessment of lameness prevalence and associated risk factors in dairy herds in England and Wales / Z.E. Barker, K.A. Leach, H.R. Whay [et al.] // J. Dairy Sci. – 2010. – Vol. 93. – P. 932–941.

58. Prevalence and incidence of lameness on a commercial zero-grazed dairy farm from 2006–2008 / N. Blackie, E.C.L. Bleach, J.R. Amory, J.R. Scaife // Cattle lameness Conference, Wednesday, 25th March 2009. – 2009. – P. 39–40.

59. Kujala M. Laminitis-related lesions and lameness detection in dairy cattle in Finland: Academic dissertation / M. Kujala. – Helsinki, 2010. – 66 p.

60. Особливості етіології та перебігу ламінітів у високопродуктивних корів / В. Власенко, В. Козій, В. Сахнюк, О. Чуб // Вет. медицина України. – 2004. – № 7. – С. 34–36.

61. Мищенко В.А. Болезни конечностей у высокопродуктивных коров / В.А. Мищенко, А.В. Мищенко // Ветеринарная патология. – 2007. – № 2. – С. 138–142.

62. Патфізіологія / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, В.Ф. Мислицький [та ін.]; за ред. М.Н. Зайко, Ю.В. Биця, М.В. Кришталія. – 4-те вид., перероб. і доповн. – К.: Медицина, 2014. – 751 с.

63. Визнер Е. Ветеринарная патогенетика / Е. Визнер, З. Виллер. – М.: Колос, 1979. – 424 с.

64. Карповський В. І. Реакції адаптації організму великої рогатої худоби на дію зовнішніх подразників залежно від типу вищої нервової діяльності: монографія / В.І. Карповський, А.Й. Мазуркевич. – К.: КОМПРИНТ, 2012. – 331 с.

65. Cole Y.B. Short communication: Best prediction of 305 – lactation yields with regional and seasonal effects / Y.B. Cole, D.Y. Null, A. De Vriest // *J. Dairy Sci.* – 2011. – Vol. 94. – P. 1601–1604.

66. Почухалін А.Є. Структурні формування української чорно-рябої молочної породи та її характеристика за господарсько-корисними ознаками / А.Є. Почухалін, С.В. Прийма, Ю.М. Резнікова // *Наук. вісник НУБіП України; Серія: Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва.* – К., 2014. – № 202. – С. 100–108.

67. Рубан С.Ю. Світовий досвід та перспективи використання геномної селекції в молочному скотарстві / С.Ю. Рубан, В.О. Даншин, О.М. Федота // *Біологія тварин: наук.-теорет. журнал.* – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 117–126.

68. Phenotypic Relationships of Common Health Disorders in Dairy Cows to Lactation Persistency Estimated from Daily Milk Weights / Y.F.D.R.N. Appuhamy, B.G. Cassell, C.D. Dechow, Y.B. Cole // *J. Dairy Sci.* – 2007. – Vol. 90. – P. 4424–4434.

69. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle / I. Sordillo, M. Lorraine, L. Stacey, I. Aitken // *J. Vet. Immun. and Immunopath.* – 2009. – Vol. 128. – P. 104–109.

70. Zobel R. Fertility issues in Simmental cows in Central Croatia: A 5-year study // R. Zobel, S. Tkalčić, W. Cole, J. Turk // *Vet. Anim. Sci.* – 2013. – Vol. 37. – P. 454–461.

71. Вербицький П.І. Пріоритетні напрямки розвитку тваринництва в Україні / П.І. Вербицький // *Ефективне тваринництво.* – 2007. – № 4 (20). – С. 14–17.

72. Efficacy of hoof trimming during midlactation to reduce of lameness in Holstein cows during late lactation / J. Am. Vet. Med. Assos. – 2007. – № 230. – P. 89–93.

73. Uterine diseases in cattle after parturition / I.M. Sheldon, E.J. Williams, A. Miller [et al.] // Vet. J. – 2008. – Vol. 176. – P. 115–121.

74. Effects of postpartum uterine diseases on milk production and culling in dairy cows / J. Dubuc, T.F. Duffield, K.E. Leslie [et al.] // J. Dairy Sci. – 2011. – Vol. 94. – P. 1339–1346.

75. Alterations in innate immunity reactants and carbohydrate and lipid metabolism precede occurrence of metritis in transition dairy cows / E. Dervishi, G. Zhang, D. Hailemariam [et al.] // Veterinary Science. – 2016. – Vol. 104. – P. 30–39.

76. Чумаченко В. Стрес у тварин / В. Чумаченко // Вет. медицина України. – 2008. – № 5. – С. 15–18.

77. Федоров Ю. Иммунодефициты крупного рогатого скота: характеристика, диагностика и пути коррекции / Ю. Федоров // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2009. – № 3. – С. 4–8.

78. Гинекологические заболевания молочного скота различных генотипов / М.Н. Лапина, Г.П. Ковалева, В.А. Витол, Т.П. Ковалева // Ветеринарная патология. – 2008. – № 2. – С. 88–91.

79. Periparturient immunosuppression and strategies to improve dairy cow health during the periparturient period / J.W. Aleri, B.C. Hine, M.F. Pyman [et al.]. – Accepted Manuscript in Veterinary Science. – 2016. – 38 p.

80. Оценка аллелофонда быков производителей по каппа-казеину и VLAD-синдрому / Е.И. Клетно, В.Н. Кургузский, Ю.В. Саморуков, Н.С. Марзанов // Ветеринарная патология. – 2008. – № 3. – С. 38–40.

81. Клінічні методи дівгностики генетичних хвороб великої рогатої худоби: методичні рекомендації для фахівців тваринництва і ветеринарної медицини / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко [та ін.]. – Біла Церква, 2008. – 23 с.

82. Metritis in dairy cows: Risk factors and reproductive performance / M.J. Ciulan, R.P. Magnasco, D. Becu-Villalobos [et al.] // J. Dairy Sci. – 2013. – Vol. 96. – P. 1–11.

83. Prevalence of subclinical ketosis in mainly pasture-grazed dairy cows in New Zealand in early lactation / C.W.R. Compton, S. McDougall, L. Young, M.A. Bryan // J. New Zealand Veterinary. – 2014. – Vol. 62. – № 1. – P. 30–37.

84. The Impact of acidic fodder administration over haematological and biochemical blood parameters in cows suffering from metabolic ruminal acidosis / V. Ciulan, T. Mot, D. Morar, F. Samiz // Lucrari Stintifice Medicina Veterinara. – 2015. – Vol. XLVIII. – № 4. – P. 41–43.

85. Clinucopatologic variables associated with hypokalemia in lactating dairy cows with abomasal displacement or volvulus / P. Constable, W. Grunberg, R. Staufenbiel, H.R. Stampfli // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 2013. – Vol. 242. – № 6. – P. 826–835.

86. Results obtained in treatment of cows with chronic puerperal endometritis / V. Ardelean, C. Mircu, G. Otava [et al.] // Lucrari Stintifice Medicina Veterinara. – 2015. – Vol. XLVIII. – № 4. – P. 5–9.

87. Писаренко В.Ф. Разработка и апробация лечебно-профилактического средства при развитии инфекционного пальцевого дерматита у крупного рогатого скота: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.02 / Писаренко Виктор Федорович. – Белгород, 2014. – 123 с.

88. Бондар О.О. Вивчення поширення, етіології та взаємозв'язків між маститом і акушерською патологією у корів / О.О. Бондар, А.А. Калинюк // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2008. – Вип. 57. – С. 17–19.

89. Андронов О.В. Мастит – метрит – гипогалактия крупного рогатого скота (эпизоотологический надзор, меры борьбы): дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Андронов Олег Валерьевич. – Н. Новгород, 2005. – 178 с.

90. Плахотнюк І.М. Ефективність різних схем лікування корів за асоціації хвороб – гіпофункція яєчників і клінічний мастит / І.М. Плахотнюк, Г.Г. Харута

// Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2008. – Вип. 57. – С. 93–97.

91. Bhanugopan M.S. Survey on the occurrence of milk fever in dairy cows and the current preventive strategies adopted by farmers in New South Wales, Australia / M.S. Bhanugopan, J. Lievaart // Australian Veterinary Journal. – 2014. – Vol. 92. – № 6. – P. 200–205.

92. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds / T. Reinhardt, J. Lippolis, B. McCluskey [et al.] // The Veterinary Journal. – 2011. – Vol. 188. – P. 122–124.

93. Gene expression of tumour necrosis factor and insulin signaling related factors in subcutaneous adipose tissue during the dry period and in eiry lactation dairy cows / H.S. Sadri, R.M. Bruckmaier, H.R. Rahmani [et al.] // J. of Animal Physiology and Animal Nutrition. – 2010. – Vol. 94. – P. 194–202.

94. Peripartal alterations of calcitonin gene related peptide and minerals in dairy cows affected by milk fever / Q. Zebeli, D.C. Beitz, B.J. Bradford [et al.] // Vet. Clin. Pathol. – 2013. – Vol. 42. – № 1. – P. 70–77.

95. Potential risk indicators of retained placenta and other diseases in multiparous cows / Y. Qu, A.N. Fadden, M.G. Traber, G. Bobe // J. Dairy Sci. – 2014. – Vol. 97. – P. 4151–4165.

96. Сухов К.А. Коррекция репродуктивной функции у коров при гепатозе и фолликулярных кистах яичников: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07, 16.00.01 / Сухов Константин Александрович. – Мичуринск, 2005. – 118 с.

97. Требухов А.В. Субклинический кетоз коров: диагностика, лечение, профилактика: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.02, 16.00.01 / Требухов Алексей Владимирович. – Барнаул, 2005. – 180 с.

98. Effect of feeding on energy supplement prepartum and postpartum milk yield and composition and incidence of ketosis in dairy cows / P. Mandebvu, C.S. Ballard, C.Y. Sniffen [et al.] // Anim. Feed. Sci. Technol. – 2003. – Vol. 105. – P. 81–93.

99. McDonald's. *Veterinary Endocrinology and Reproduction* / McDonald's; edited by M. Pineda, M. Dooley. – Ames: Iowa State University Press, 2008. – 597 p.
100. Hoyda T.D. Adiponectin dopolarizes parvocellular paraventricular nucleons controlling neuroendocrine and autonomic function / T.D. Hoyda, W.K. Samson, A.V. Ferguson // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150. – № 2. – P. 832–840.
101. Татарчук Р.Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Р.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: Заповіт, 2003. – 304 с.
102. Ala5 – galanin (2–11) is a GAL2R specific galanin analogue / K. Webling, J. Runesson, A. Lang [et al.] // *Neuropeptides*. – 2016. – Vol. 60. – P. 75–82.
103. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения / В.Ю. Шур, М.А. Самотруева, М.В. Мотитова [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 7, ч. 3. – С. 621–629.
104. Cytokine release: A workshop proceedings on the state-of-the-science, current challenges and future directions / C. Grimaldi, D. Finco, M. Fort [et al.] // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 85. – P. 101–108.
105. Hammouche S. Correlation between ovarian steroidogenesis and β -endorphin in the Lizard *Uromastix acanthinura*: Immunohistochemical approach / S. Hammouche¹, T. Gernigon¹, J.M. Exbrayat // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. – 2009. – Vol. 47. – № 5. – P. 95–100.
106. Deachapunya C. Regulation of electrolyte transport across cultured endometrial epithelial cells by prolactin / C. Deachapunya, S. Poonyachoti, N. Krishnamra // *J. Endocrinology*. – 2008. – Vol. 197. – P. 575–582.
107. White M.M. A possible relationship between brain-derived adrenomedullin and oxytocin in the regulation of sodium balance / M.M. White, W.K. Samson // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 203. – P. 253–262.
108. Kraus M.C. Endocrine and follicular dynamics during the perideviation period in cattle / M.C. Kraus. – Clemson: ProQuest LLC, 2008. – 68 p.

109. Dynamic regulation of pituitary mRNA for bone morphogenetic receptors, and activin/inhibin subunits in the ewe during the estrous cycle and in cultured pituitary cells / C. Sallon, M.O. Faure, J. Fontaine, C. Taragnat // *J. Endocrinology*. – 2010. – Vol. 207. – P. 55–65.

110. Xia Y. The biology of activin recept advance in structure and function / Y. Xia, A.L. Schneyer // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 202. – P. 1–12.

111. Activins regulate 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I transcription in murine gonadotrope cells / B. Bak, L. Carpio, J.L. Kipp [et al.] // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 201. – P. 89–104.

112. Бугров О.Д. Динаміка рівня фолікулостимулювального гормону під час суперовуляції корів-донорів / О.Д. Бугров, О.В. Суботіна // *Вісник аграрної науки*. – 2009. – № 12. – С. 26–29.

113. Perry G.A. Effect of the timing of controlled internal drug-releasing device inseption ot the gonadotropin-releasing hormone-induced luteinizing hormone surge and ovulatory response / G.A. Perry, B.L. Perry // *J. Anim. Sci.* – 2009. – Vol. 87. – P. 3983–3990.

114. Interrelationships among morphology, echotexture, and function of the bovine corpus luteum during the estrous cycle / L.C.B. Siqueira, C.A.A. Torres, L.S. Amorium [et al.] // *Animal Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 115. – P. 18–28.

115. Deachapunya C. Regulation of electrolyte transport across cultured endometrial epithelial cells by prolactin / C. Deachapunya, S. Poonyachoti, N. Krishnamra // *J. Endocrinology*. – 2008. – Vol. 197. – P. 575–582.

116. Сохадзе Х.С. Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы / Х.С. Сохадзе, А.В. Сабуров, Н.П. Гаврилова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9 (4). – С. 734–743.

117. Ilerath S. Ovarian follicular cells have innate endocrine function / S. Ilerath, E.G. Williams // *Reproduction*. – 2007. – Vol. 137. – P. 683–693.

118. Estradiol induced type 817 β -hydroxysteroid dehydrogenase expression: crosstalk between estrogen receptor and C/EBP β / M. Rotinen, J. Celay, M.M. Alonso [et al.] // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 200. – P. 75–84.

119. Tissue-specific regulation of porcine receptor expression by estrogen, progesterone, and prolactin / J.T. Trott, K.C. Horigan, J.M. Gloviczki [et al.] // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 202. – P. 153–166.

120. Поворознюк В. В. Иммунологические аспекты постменопаузного остеопороза / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2013. – № 9 (11). – С. 21–26.

121. The estrogen receptor-alpha in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone / M. Martin-Millan, M. Almeida, E. Ambrogini [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 2. – P. 323–334.

122. The effects of estradiol and catecholestrogens on the expression and activity of enzymes regulation glucogen metabolism in the uterus of the mink / J. Rose, J. Hunt, J. Shelton [et al.] // *Biology of reproduction*. – 2008. – № 78. – P. 173.

123. Estradiol increases angiotensin II type 1 receptor in hearts of ovariectomized rats / V. Ricchiuti, C.G. Lian, E.M. Oestreicher [et al.] // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 200. – P. 75–84.

124. Differential involvement of the estrogen receptors and estrogen receptors in the healing promoting effect of estrogen in human keratinocytes / S. Merlo, G. Frasca, P.L. Canonico, M.A. Sortino // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 200. – P. 199–206.

125. Овсянникова Т.В. Гиперандрогения в гинекологии // *Гинекологическая эндокринология*; под ред. В.Н. Серова, В.Н. Прилепской, Т.В. Овсянниковой. – М.: МЕДпрессинформ, 2006. – С. 125–158.

126. Interpretation of sex hormone binding globulin in thyroid dysfunction / R. Hampe, R. Kancheva, M. Hill [et al.] // *Thyroid*. – 2003. – Vol. 13. – № 8. – P. 755–760.

127. Mann G.E. Corpus luteum size and plasma progesterone concentration in cows / G.E. Mann // *Animal Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 115. – P. 296–299.
128. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины / Т.Ф. Татарчук // *Международный эндокринологический журнал.* – 2006. – Вып. 3. – № 5. – С. 2–9.
129. Калинська Л.М. Зміни активності ангіотензинперетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адrenокортикальної системи щурів-самців при дії естрадіолу / Л.М. Калинська, О.С. Микоша // *Ендокринологія.* – 2006. – Т. 11. – № 1. – С. 48–54.
130. Reversal of the hypothalamo-pituitary-adrenal response to oestrogens around puberty / O. Evuarherhe, J. Leggett, E. Waite [et al.] // *J. Endocrinology.* – 2009. – Vol. 202. – P. 279–285.
131. Gomez O. Autocrine/paracrine action of pituitary vasoactive intestinal peptide on lactotroph hyperplasia induced by estrogen / O. Gomez, J.A. Balsa // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144. – № 10. – P. 4403–4409.
132. 17 β -естрадіол *in vitro* збільшує експресію мРНК білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу та десмолази в крові надниркових залоз людини / О.І. Ковзун, Н.М. Костюченко, Є.М. Грінченко, О.С. Микоша // *Ендокринологія.* – 2009. – Т. 14. – № 1. – С. 120–125.
133. Ковзун О.І. Молекулярні механізми перенесення сигналів регуляторів функції кори наднирникових залоз: дис. ... доктора біол. наук: 10.01.14 / Ковзун Олена Ігорівна. – К., 2008. – 299 с.
134. Zieba D.A. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: A comparative review / D.A. Zieba, M. Amstalden, G.L. Willams // *J. Domestic Animal Endocrinology.* – 2005. – Vol. 29. – P. 166–185.
135. Newnan G. Leptin – cytokine crosstalk in breast cancer / G. Newnan, R.R. Gonzalez-Perez // *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 2014. – Vol. 382. – P. 570–582.
136. Irving A.J. Leptin regulation of hippocampal synaptic function in health and disease / A.J. Irving, J. Harvey // *Phil. Trans. R. Soc.* – 2016. – Vol. 28. – P. 1–4.

137. Ueno N. Contribution of Leptin to Energy Expenditure and Glucose Metabolism in Fasting / N. Ueno, A. Asakawa, A. Ipni // *Jornal of Endocrinol Diabetes Obes.* – 2016. – Vol. 4. – № 2. – P. 1085.

138. Otero M. Towards a proinflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin / M. Otero, R. Lago, R. Gomes // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45. – № 8. – P. 944–950.

139. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова // *Бюллетень Сибирской медицины.* – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 20–26.

140. Potenza M.V. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology / M.V. Potenza, J.I. Mechanick // *Nutr. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 24. – № 5. – P. 560–577.

141. Приступа Л.Н. Роль лептину в патогенезі остеоартрозу при ожирінні / Л.Н. Приступа, А.І. Опимах // *Український ревматологічний журнал.* – 2010. – № 41 (3). – С. 64–67.

142. Dehydroepiandrosterone modifies rat fatty and composition of serum and different adipose tissue depots and lowers serum insulin levels / F.P. de Heredia, E. Larque, S. Zamora, M. Garaulet // *J. Endocrinology.* – 2009. – Vol. 201. – P. 67–74.

143. Рязанцева Е.М. Лептин и репродуктивная система женщины / Е.М. Рязанцева // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2012. – Т. 61. – № 5. – С. 96–103.

144. Корреляционная зависимость уровня гормонов щитовидной железы и биохимических показателей молочных коров и мясного скота на среднем Урале / А.С. Краснопёров, И.А. Шкуратова, Н.А. Верещак, И.М. Донник // *Ветеринария Кубани.* – 2013. – № 5. – С. 14–18.

145. Юнусов А.А. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин / А.А. Юнусов // *Международный эндокринологический журнал.* – 2014. – № 8 (64). – С. 100–106.

146. Хомінська З.Б. Секс-стероїдозв'язуючий глобулін у жінок фертильного віку після тиреоїдектомії з приводу раку щитоподібної залози / З.Б. Хомінська, А.Ф. Екштейн, Т.М. Кучменко // *Ендокринологія*. – 2007. – Т. 12. – № 1. – С. 73–77.

147. Корейко О.В. Вплив ендокринних захворювань на функціонування репродуктивної системи / О.В. Корейко // *Международный эндокринологический журнал*. – 2015. – № 7 (71). – С. 94–98.

148. Смертина Е.Ю. Уровень тироксина в сыворотке крови при послеродовых нарушениях репродуктивных функций у коров / Е.Ю. Смертина, Н.А. Гаврильев // *Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней животных и птиц: сб. науч. тр.* – Екатеринбург, 2008. – С. 443–445.

149. Дубоссарская Ю.А. Физиология гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и ее связь с другими эндокринными железами / Ю.А. Дубоссарская, З.М. Дубоссарская // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2014. – № 1 (75). – С. 7–11.

150. Localisation of thyroid receptor and thyroglobulin in the bovine corpus luteum / M. Mutinati, S. Desantis, A. Rizzo [et al.] // *Animal Reprod. Sci.* – 2010. – Vol. 7. – P. 23–46.

151. Лажімі К.Б.Х. Функціональний стан щитоподібної залози при метаболічному синдромі / К.Б.Х. Лажімі // *Проблеми ендокринної патології*. – 2004. – № 3. – С. 23–28.

152. Growth hormone in the management of female infertility / N. Magon, S. Agrawal, S. Malik, K.M. Babu // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 15 (3). – P. 246–247.

153. Use of bovine somatotropin in lactating dairy cows receiving timed artificial insemination / F. Moreira, C. Risco, M.F.A. Pires [et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2000. – Vol. 83. – P. 1245–1255.

154. Bulter S.T. Insulin increases 17beta-estradiol production by the dominant follicle of the first postpartum follicle wave in dairy cows / S.T. Bulter, S.H. Pelton, W.P. Bulter // *Reproduction*. – 2004. – Vol. 127. – P. 537–545.

155. Петров М.А. Влияние иммунных факторов на воспроизводительную функцию коров: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.06 / Петров Михаил Алексеевич. – М., 2014. – 144 с.

156. Druckmann R. Review: Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response / R. Druckmann // *Gynecol. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 15. – № 6. – P. 69–76.

157. Ревунець А.С. Характеристика нетелей та корів-первісток різних порід у зоні Полісся і Лісостепу Житомирщини / А.С. Ревунець / *Біологія тварин: наук.-теорет. журнал*. – Львів, 2010. – С. 265–270.

158. Lauderdale J.W. ASAS Centennial Paper: Contributions in the journal of Animal Science to the development of protocols for breeding management of cattle through synechronization of estrus and ovulation / J.W. Lauderdale // *J. Animal Sci.* – 2009. – Vol. 87. – P. 801–812.

159. Кровикова А.Н. Связь первого осеменения с воспроизводительными качествами коров черно-пестрой породы при разных вариантах подбора: дис. ... канд. биол. наук: 06.02.07 / Кровикова Анна Николаевна. – М., 2014. – 141 с.

160. Comparative Performance and Early Lactation Productivity of jersey – Holstein Cows in Predominantly Holstein Herds in a Pasture – Based Dairyinig / M.J. Aulcllist, M.F.S. Pyman, C. Grainger, K.L. Macmilan // *J. of Dairy Science*. – 2007. – Vol. 90. – P. 4856–4862.

161. Жукова С.Н. Влияние возраста первого отела на продуктивные качества коров разного генотипа: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.01 / Жукова Светлана Николаевна. – Нальчик, 2006. – 136 с.

162. Паращенко І.В. Вплив віку першого отелення на відтворну здатність та молочну продуктивність / І.В. Паращенко // *Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту*. – Суми, 2011. – Вип. 2 (29). – С. 120–123.

163. Effect of Environmental Heat Stress on Reproduction Performance of Dairy Cows- A Review / A. Ahmed, R.P. Triwari, G.K. Mishra [et al.] // *Int. J. Livest. Res.* – 2015. – Vol. 5 (4). – P. 10–18.

164. Трубников Д.В. Технологический стресс как фактор снижения молочной продуктивности и воспроизводительной функции коров / Д.В. Трубников // *Вестник Курской гос. сельхоз. акад.* – Курск, 2015. – № 1. – С. 69–71.

165. Aharoni Y. The efficiency of utilization of metabolizable energy for milk production: a comparison of Holstein F1Montbeliardex Holstein cows / Y. Aharoni, A. Brosh, E. Kafchuk // *Animal Science.* – 2007. – Vol. 82. – P. 101–109.

166. Chronic stress, hormone profiles and estrus intensity in dairy cattle / S.L. Walker, R.F. Smith, D.N. Jones [et al.] // *Horm. Behav.* – 2008. – Vol. 53. – P. 493–501.

167. Crowe M.A. Triennial Lactation Symposium: Effects of stress on postpartum reproduction in dairy cows / M.A. Crowe, E.J. Williams // *J. Anim. Sci.* – 2012. – Vol. 90. – № 5. – P. 1722–1727.

168. Associations between resumption of postpartum ovarian activity, uterine health and concentrations of metabolites and acute phase proteins during the transition period in Holstein cows / A.R.T. Krause, L.F.M. Pfeifer, P. Montagner [et al.] // *Animal Reproduction Science.* – 2014. – Vol. 145. – P. 8–14.

169. Сиренко В.В. Репродуктивная функция молочных коров при нарушении обмена веществ и ее коррекция: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.06 / Сиренко Владимир Владимирович. – Краснодар, 2013. – 141 с.

170. Контроль овуляции как фактора управления репродукцией коров / А.В. Глаз, К.К. Заневский, А.А. Глаз А.А. Долгий // *Современная технология сельскохозяйственного производства: сб. науч. статей по материалам XVII Междунар. науч.-прак. конф., Гродно, 16 мая 2014.* – Гродно, 2014. – С. 41–43.

171. Mehdi Y. Selenium in Cattle: A Review / Y. Mehdi, I. Dufrasne // *Molecules.* – 2016. – Vol. 21. – P. 545–559.

172. Role of vitamin E and selenium in anestrus and conception / K. Sarma, G. Das, M. Saravanan [et al.] // *Int. J. Livest. Res.* – 2012. – Vol. 2 (3). – P. 37–41.

173. Племяшов К.В. Воспроизводительная функция коров при нарушении обмена веществ и ее коррекция: дис. ... доктора вет. наук: 06.02.06 / Племяшов Кирилл Владимирович. – Санкт-Петербург, 2010. – 359 с.

174. Шкваря М.М. Вплив техногенного навантаження на обмін речовин у корів та його корекція: дис. ... канд. вет. наук: 03.00.13 / Шкваря Микола Миколайович. – К., 2009. – 132 с.

175. Social stressors and their effects on immunity and health of periparturient dairy cows / R.C. Chebel, P.R. Silva, M.I. Endres [et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2016. – Vol. 99 (4). – P. 3217–3228.

176. Петров М.М. Влияние иммунных факторов на воспроизводительную функцию коров: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.06 / Петров Михаил Михайлович. – М., 2011. – 144 с.

177. Кужільний Г.Я. Хламідіози / Г.Я. Кужільний // *Ефективне тваринництво.* – 2010. – № 2. – С. 41–44.

178. Олейник А. Инфекционные болезни и воспроизводство / А. Олейник // *Ветеринария сельскохозяйственных животных.* – 2010. – № 1. – С. 42–45.

179. Изучение патогенеза и разработка комплексной системы мероприятий по профилактике и лечению смешанных инфекций крупного рогатого скота (инфекционный ринотрахеит, вирусная диарея, хламидиоз) / Н.П. Чечеткина, М.П. Павленко, С.Т. Соловьев [и др.] // *Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб.* – Х., 2011. – Вип. 95. – С. 139–142.

180. Патологии репродуктивных органов у коров в хозяйствах Нижегородской области: инфекционные болезни / И.В. Яшин, Г.В. Зоткин, П.И. Блохин, Н.А. Гладкова // *Ветеринария сельскохозяйственных животных.* – 2016. – № 1. – С. 21–25.

181. Грибов К.П. Диагностика и терапия послеродовых эндометритов у коров, вызванных *Naemophilus*: дис. ... канд. биол. наук: 06.02.06, 06.02.02 / Грибов Константин Петрович. – Новочеркасск, 2011. – 127 с.

182. Осіпова А.Г. Визначення етіології ураження репродуктивних органів корів при перебігу змішаної інфекції в Херсонській області / А.Г. Осіпова // Вісн. Полтав. держ. аграр. акад. – Полтава, 2009. – № 2. – С. 124–125.

183. Zobel R. Anovulatory estrus in dairy cows: treatment options and the influence of breed, parity, heredity and season on its incidence / R. Zobel, I. Pipal, V.V. Buic // *Veterinary Archives*. – 2012. – Vol. 82. – № 3. – P. 239–249.

184. Лотоцький В.В. Розробка і апробація сучасних методів визначення оптимального часу осіменіння високопродуктивних корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / В.В. Лотоцький. – К., 2008. – 20 с.

185. Dynamic progesterone responses to simulation of a natural pulse of a metabolite of prostaglandin F₂ in heifers / H.K. Shrestha, M.A. Beg, M.A.R. Siddigui, O.J. Ginther // *Animal Reprod. Sci.* – 2010. – Vol. 118. – P. 118–123.

186. Ovarian follicular and corpus luteum changes, progesterone concentration, estrus and ovulation following estradiol benzoate / progesterone based treatment protocol in cross-bred cows / M. Taniguchi, A. Ikeda, E. Arikawa [et al.] // *Anim. Reprod. Sci.* – 2006. – № 18. – P. 45–53.

187. Influence of the length of proestrus on fertility and endocrine function in female cattle / G.A. Bridges, M.L. Mussard, C.R. Burke, M.L. Day // *Anim. Reprod. Sci.* – 2010. – Vol. 117. – P. 208–215.

188. Progesterone concentration, follicular development and induction of cyclicity in dairy cows receiving intravaginal progesterone inserts / R.L.A. Cerri, H.M. Rutigliano, R.G.S. Bruno, J.E.P. Santos // *Animal Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 110. – P. 56–70.

189. Гавриченко Н.И. Особенности проявления половой функции у коров с постэстральными маточными кровотечениями / Н.И. Гавриченко, В.Р. Каплунов // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы IX междунар. науч.-практ. конф., посвященной

80-летию основания кафедры физиологии, биотехнологии и ветеринарии и кафедры кормления с.-х. животных. – Горки: БГСХА, 2006. – С. 166–168.

190. Белобороденко А.М. Характеристика репродуктивного аппарата у коров при воздействии на организм стресс-факторов / А.М. Белобороденко, М.А. Белобороденко, Т.А. Белобороденко // Актуальные проблемы патологии животных: мат. Междунар. съезда терапевтов, диагностов, Барнаул, 6–9 июля 2005 г. – Барнаул, 2005. – С. 27–29.

191. Аспекты эмбриональной смертности в скотоводстве / Е.У. Байтлесов, Ф.Н. Насибов, Е.А. Тяпугин [и др.] // Ветеринарная патология. – 2007. – № 7. – С. 228–230.

192. Нежданов А.Г. Эмбриональные потери и эндогенные факторы риска их проявлений у молочных коров / А.Г. Нежданов, В.И. Михалев, Е.Г. Лозовая // Ветеринария. – 2015. – № 7. – С. 39–43.

193. Стимуляція і синхронізація статеві циклічності у корів та методи підвищення заплідненості / Г.Г. Харута, С.С. Волков, В.В. Лотоцький [та ін.]. – Біла Церква, 2009. – 21 с.

194. Харута Г.Г. Вплив стану жовтого тіла і концентрації статевих гормонів на розвиток ембріонів у корів / Г.Г. Харута, А.О. Батуревич // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 3 (73). – С. 95–98.

195. Кургуз М.М. Частота субклінічних абортів у корів залежно від стану статевих органів перед осіменінням / М.М. Кургуз, А.Й. Краєвський // Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту. – Суми, 2011. – Вип. 2 (29). – С. 114–116.

196. Гугушвили Н.Н. Иммунобиологическая реактивность организма коров при беременности в зависимости от сезона года / Н.Н. Гугушвили // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2006. – № 7. – С. 41–44.

197. Modulation of maternal immune system during pregnancy in the cow / L.J. Oliveira, R.S. Barreto, F. Perecin [et al.] // *Reprod. Domest. Anim.* – 2012. – Vol. 47 (4). – P. 384–393.

198. Кощаев А.Г. Особенности интралейкоцитарной микробицидной системы у телок в возрастном аспекте / А.Г. Кощаев, В.М. Гугушвили // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. – Краснодар, 2016. – С. 187–189.

199. Яблонська О.В. Імунний статус глибокотільних корів і новонароджених телят та його корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 16.00.03 “Ветеринарна мікробіологія та вірусологія” / О.В. Яблонська. – К., 2005. – 38 с.

200. Афанасієва Л.П. Морфо-функціональний стан та корекція проникності плацентарного бар'єру у корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / Л.П. Афанасієва. – Львів, 2009. – 19 с.

201. Сидельникова В.М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В.М. Сидельникова, Р.Г. Шманов. – М.: Триада-Х, 2004. – 192 с.

202. Беременность с позиций общего адаптационного синдрома / В.А. Гурьянов, А.В. Пырегов, Г.Н. Толмачёв, А.В. Володин // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 6. – С. 4–8.

203. Калиновський Г.М. Внутрішнє середовище матки тільних корів / Г.М. Калиновський, І.В. Ремарчук, М.М. Омеляненко // Вет. медицина України. – 2008. – № 2. – С. 25–28.

204. Бреславец В.М. Физиология беременности / В.М. Бреславец. – Белгород: Из-во БелГХСА, 2007. – 39 с.

205. Усманова Н. К. Клинико-лабораторная характеристика пуповинного кровотока в родах: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Усманова Наргис Кахрамоновна. – Душанбэ, 2010. – 107 с.

206. Gulevsky F.K. The influence of low-molecular fraction from cord blood (below 5 kDa) on functional and biochemical parameters of ceels in vitro /

A.K. Gulevsky, N.N. Moisieieva, O.L. Gorina // Укр. біохім. журнал. – 2014. – № 6. – С. 167–174.

207. Властивості і перспективи використання кордової крові в клінічній практиці / О.К. Гулевський, В.І. Грищенко, А.М. Нікольченко, Н.М. Моїсєєва // Укр. журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – № 1 (5). – С. 5–14.

208. Maternal and cord blood hemostasis at delivery / D.M. Shneider, G.F. von Tempelhoff, B. Herrle [et al.] // J. Perinat. Med. – 1997. – Vol. 25. – № 1. – P. 55–61.

209. Bhattacharya N. Frontiers of Cord Blood Science / N. Bhattacharya. – London: Springer, 2009. – 374 p.

210. Evidence for progesterone synthesis by human umbilical cord blood erythrocytes / A. Loganath, K.L. Peh, P.C. Chew [et al.] // Biol. Neonate. – 2000. – Vol. 78. – P. 13–16.

211. Jonson P.M. Cytokine balance and regulation in human uteroplacenta tissue / P.M. Jonson, G.S. Vince // The 3th congress of European society for reproductive and developmental immunology, Posnan, Poland. – 2000. – P. 45.

212. Клинико-гематологичный эффект использования кордовой крови в лечении больных со злокачественными лимфомами / С.А. Сивкович, П.М. Перехрестенко, А.А. Губарева [и др.] // Укр. химиотерапевтический журнал. – 2001. – № 4. – С. 45–50.

213. Хавинсон В.Х. Возрастная динамика регуляторных пептидов / В.Х. Хавинсон, И.Г. Ашмарин, В.П. Малинин // Наука долголетия. – 2001. – № 1. – С. 53–64.

214. Кушнир И.Ю. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита организма высокопродуктивных молочных коров в передродовой и послеродовой периоды: автореф. дис. на соискание учён. степени канд. биол. наук: спец. 03.00.04 “Биохимия”, 16.00.07 “Ветеринарное акушерство” / И.Ю. Кушнир. – Воронеж, 2002. – 26 с.

215. Гайдай Г.Л. Активність аспартаг- і аланінамінотрансфераз, лужної фосфатази в амніотичній рідині, пуповинній та материнській крові в процесі

фізіологічного розвитку плода при неускладненій вагітності / Г.Л. Гайдай // Лабораторна діагностика. – 2002. – № 3. – С. 49–55.

216. Placental programming: How the maternal environment can impact placental function / K.A. Vonnahme, C.O. Lemley, P. Shukla, S.T. Rowke // J. of Anim. Sci. – 2012. – Vol. 91. – № 6. – P. 2467–2480.

217. Косинцева Е.А. Взаимосвязь бактериальной обсемененности половых путей высокопродуктивных стельных коров с заболеваемостью неонатальными диареями новорожденных телят: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.01 / Косинцева Елена Александровна. – Омск, 2010. – 132 с.

218. Сулейманов С.М. Структурная организация плаценты у коров и свиноматок в норме и при гестозе / С.М. Сулейманов, И.С. Толкачев, В.Д. Мисайлов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвященной 100-летию профессора В.А. Акатова. – Воронеж, 2009. – С. 349–353.

219. Саенко Н.В. Особенности взаимоотношения структурных компонентов и кровеносных сосудов фетальной части плаценты коров быка домашнего / Н.В. Саенко, Б.В. Криштофорова // Известия сельскохозяйственной науки Тавриды. – 2015. – № 1 (164). – С. 131–137.

220. Косинцева Е.А. Макроморфологическая характеристика плацент коров, отделившихся в разные сроки / Е.А. Косинцева // Аграрный вестник Урала. – 2013. – № 6 (112). – С. 12.

221. Замазій А.А. Гіпоксія новонароджених телят та її корекція: дис. ... доктора вет. наук: 03.00.13, 16.00.07 / Замазій Андрій Анатолійович. – К., 2011. – 333 с.

222. Сібілева О.В. Деякі прогностичні критерії плацентарної патології у високопродуктивних корів / О.В. Сібілева, В.Й. Любецький, В.В. Лотоцький // Наук. вісник НУБіП України. – К., 2009. – № 135. – С. 225–233.

223. Сібілева О.В. Плацентит та ворсинчастий занос у корів: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07 / Сібілева Олена Володимирівна. – К., 2011. – 179 с.

224. Бенюк В.О. Сучасний стан проблеми гестозів вагітних / В.О. Бенюк, І.В. Майданик // Международный журнал педиатрии и гинекологии. – 2012. – Т. 2. – № 1. – С. 148–155.
225. Creatinine level as a predictor of hypertensive disorders during pregnancy / T. Wolak, R. Sergienko, A. Wiznitzer [et al.] // Br. J. Biomed. Sci. – 2011. – Vol. 68 (3). – P. 112–115.
226. Макаров О.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия: клинические аспекты / О.В. Макаров, О.Н. Ткачева, Е.В. Волкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 136 с.
227. Sidani M. Preeclampsia, a new perspective / M. Sidani, S.M. Siddik-Sayyid // M. E. J. Anesth. – 2011. – Vol. 21 (2). – P. 207–215.
228. Методические рекомендации по диагностике, профилактике и терапии гестоза у молочных коров и свиноматок / А.Г. Нежданов, С.В. Шабунин, В.Д. Мисайлов [и др.]. – Воронеж, 2009. – 28 с.
229. Колыжненов С.В. Лечебно-профилактическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения при гестозах беременных коров: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07 / Колыженков Сергей Викторович. – Саратов, 2006. – 162 с.
230. Нежданов А.Г. Клинико-лабораторные маркеры гестоза у коров / А.Г. Нежданов, Ю.Н. Алехин, Т.П. Брехов // Ветеринария. – 2010. – № 8. – С. 44–47.
231. Артериальная гипертензия у беременных коров / М.Н. Кочура, А.Г. Нежданов, В.Н. Коцарев [и др.] // Ветеринария. – 2008. – № 12. – С. 30–33.
232. Кудла Ю.І. Сухостійний період глибокотільних корів, рівень ендотоксикозу та ефективність превентивної терапії: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07 / Кудла Юрій Ігорович. – Львів, 2008. – 169 с.
233. Індотоксикоз тільних корів і ефективність превентивної терапії / В.І. Завірюха, В.Ю. Стефанік, І.М. Кудла, Ю.І. Кудла // Наук. вісник НУБіП України. – К., 2009. – № 136. – С. 245–251.

234. Гончаренко В.В. Клініко-симптоматичне і патогенетичне обґрунтування профілактики неплідності корів-первісток: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07 / Гончаренко Володимир Васильович. – Суми, 2011. – 154 с.

235. Механизмы развития синдрома “Кетоз – Гестоз“ у беременных коров и эффективность применения антиоксидантных препаратов / В.С. Авдеенко, И.М. Донник, О.Г. Лоретц [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2016. – № 8 (150). – С. 4–9.

236. Нежданов А.Г. Гестоз у высокопродуктивных коров и нетелей – взгляд на проблему / А.Г. Нежданов // Наук. вісник НУБіП України. – К., 2009. – № 136. – С. 147–153.

237. Кривенко Д.В. Нарушение родового процесса у коров и его коррекция: дис. ... доктора вет. наук: 16.00.07 / Кривенко Дмитрий Валентинович. – Краснодар, 2006. – 299 с.

238. Elevated progesterone concentrations enhance prostaglandin F₂- α synthesis in dairy cows / R.M. dos Santos, M. Demarchi Goissis, D.A. Fantani // Animal Reprod. Sci. – 2009. – Vol. 114. – P. 62–71.

239. Associations of prepartum plasma cortisol, haptoglobin, fecal cortisol metabolites, and nonesterified fatty acids postpartum health status in Holstein dairy cows / J.M. Huzzey, D.V. Nydam, R.J. Grant, T.R. Overton // J. Dairy Sci. – 2011. – Vol. 94 (12). – P. 5878–5889.

240. Fuquay J.W. Encyclopedia of Dairy Sciences / J.W. Fuquay, P.F. Fox, P.L.H. McSweeney. – Academic Press, 2011. – 4068 p.

241. Нежданов А.Г. Болезни органов размножения у крупного рогатого скота в свете современных достижений репродуктивной эндокринологии и патобиохимии / А.Г. Нежданов // Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней животных и птиц: сб. науч. тр. – Екатеринбург, 2008. – Вып. 2. – С. 350–364.

242. Влияние ионов Mg и спермина на АТР-зависимый транспорт Ca²⁺ во внутриклеточных структурах миомерия / Л.Г. Бабич, Л.А. Борисова, С.Г. Шлыков [и др.] // Укр. біохім. журнал. – 2004. – Т. 76. – № 6. – С. 55–62.

243. Данилович Ю.В. Можлива роль аміаку як паракринного регулятора в тканинах матки / Ю.В. Данилович // Фізіол. журнал. – 2004. – Т. 50. – № 6. – С. 48–55.

244. Влізло В.В. Вітамінний статус корів у передродовий і післяродовий періоди за парантерального введення холекальциферолу / В.В. Влізло // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2008. – Вип. 56. – С. 39–42.

245. Cockcroft P.D. Bovine Medicine / P.D. Cockcroft. – Chennai: Wiley Blackwell, 2015. – 656 p.

246. Жук Ю.В. Перебіг родів і післяродового періоду у високопродуктивних корів голштинської породи та їх корекція: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07 / Жук Юрій Васильович. – К., 2009. – 164 с.

247. Захарін В.В. Перебіг родів та післяродового періоду у корів-первісток, вирощених в умовах Житомирщини: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07 / Захарін В'ячеслав Васильович. – Житомир, 2008. – 155 с.

248. Москалёв А.А. Влияние способа содержания коров в родильном отделении на протекание отёла / А.А. Москалёв // Исследования молодых учёных в решении проблем животноводства: мат. III Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 16–17 мая 2003 г. – Витебск, 2003. – С. 174–175.

249. Любецький В.Й. Вплив вітамінно-мінеральної добавки “Баланс” на прояв передвісників родів та перебіг підготовчої стадії у корів голштинської породи / В.Й. Любецький, Ю.В. Жук, М.М. Михайлюк // Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту. – Суми, 2007. – Вип. 8 (19). – С. 78–80.

250. Довгопол В.Ф. Ефективні методи профілактики затримання посліду, лікування гіпофункції яєчників та маститу у корів / В.Ф. Довгопол, В.П. Плугатирьов // Науковий вісник НУБіП України. – К., 2009. – № 136. – С. 134–140.

251. Dembinski J. Zatrzymanie lozyska u krow / J. Dembinski, M. Kaczmarowski // Weterynaria. – 2008. – Vol. 2. – № 4. – S. 20–24.

252. Стуков А.Н. Задержание послёда у высокопродуктивных коров и методы его профилактики и лечения: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.06 / Стуков Андрей Николаевич. – Воронеж, 2012. – 153 с.

253. Placenta retention in the cow: Report of three cases / K.A. Raheem, N.V.S. Uchechukwu, E. Odirichukwu, O. Onyegbulam // Sokoto Journal of Veterinary Sciences. – 2016. – Vol. 14 (2). – P. 72–76.

254. Захарченко В.А. Затримання посліду у корів (етіологія, патогенез, лікування та профілактика): дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07 / Захарченко Віталій Анатолійович. – Суми, 2013. – 150 с.

255. Костишин Є.Є. Етіопатогенез і профілактика затримання посліду у корів / Є.Є. Костишин, В.Ю. Стефанік, О.А. Кацараба // Наук. вісник НУБіП України. – К., 2009. – № 136. – С. 161–166.

256. Копытин В.К. Задержание послёда у коров: монография / В.К. Копытин, Ю.М. Серебряков. – Смоленск: Смол. гор. тип., 2009. – 227 с.

257. Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders / D.S. Hammon, I.M. Evjen, T.R. Dhiman [et al.] // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2006. – Vol. 113. – S. 21–29.

258. Грищук Г.П. Патогенетичне обґрунтування профілактики симптоматичної неплідності корів на тлі затримання посліду: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07 / Грищук Геннадій Петрович. – Суми, 2013. – 136 с.

259. Effect of trace mineral supplementation on selected minerals, energy metabolites, oxidative stress, and immune parameters and its association with uterine diseases in dairy cattle / M.L. Bicalho, F.S. Lima, E.K. Ganda [et al.] // J. Dairy Sci. – 2014. – Vol. 97. – № 7. – P. 4281–4295.

260. Mordak R. Periparturient stress and immune suppression as a potential cause of retained placenta in highly productive dairy cows: examples of prevention / R. Mordak, P.A. Stewart // Acta Veterinaria Scandinavica. – 2015. – Vol. 57. – P. 84.

262. Калиновський Г. Вплив комплексних вітамінних препаратів на амінокислотний гомеостаз крові корів у запуску та на перебіг родів /

Г. Калиновський, Л. Омеляненко // Вет. медицина України. – 1998. – № 6.– С. 28.

263. Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow during first 12 weeks after parturition in healthy dairy cows / L. Krueger, J. Koerte, G. Tsousis [et al.] // *Animal Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 114. – P. 23–31.

264. Михалев В.И. Послеродовая субинволюция матки у коров, ее морфофункциональное состояние и разработка эффективных методов терапии и профилактики: дис. ... доктора вет. наук: 16.00.07, 16.00.02 / Михалев Виталий Иванович. – Воронеж, 2007. – 335 с.

265. Лободин К.А. Репродуктивное здоровье высокопродуктивных молочных коров красно-пестрой породы и биотехнологические методы ее коррекции: дис. ... доктора вет. наук: 06.02.06 / Лободин Константин Алексеевич. – Воронеж, 2010. – 329 с.

266. Стравський Я.С. Прогнозування, діагностика, лікування та профілактика субінволюції матки у корів: дис. ... доктора вет. наук: 16.00.07 / Стравський Ярослав Степанович. – К., 2011. – 431 с.

267. Ahmadi M.R. Comparative cervical cytology and conception rate in postpartum dairy cows / M.R. Ahmadi, H.R. Nazifi, H.R. Ghaisari // *Veterinarski arhiv.* – 2006. – Vol. 76 (4). – P. 323–332.

268. Багрова М.А. Профилактика послеродовой субинволюции матки у коров / М.А. Багрова, Ф.А. Сунагатуллин // *Ученые записки Казанской гос. акад. вет. медицины им. Н.Э. Баумана.* – Казань, 2011. – № 205. – С. 23–26.

269. Михалев В.И. Хроническая субинволюция матки у коров / В.И. Михалев, В.Д. Мисайлов, С.М. Сулейманов // *Известия Оренбургского гос. аграр. ун-та.* – Оренбург, 2006. – № 13 (1). – Т. 4. – С. 12–14.

270. Охрим С.А. Вміст мінеральних елементів та сіалових кислот у сироватці крові за субінволюції матки у корів // С.А. Охрим // *Наук. вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* – Львів, 2015. – Т. 17. – № 1 (61), ч. 3. – С. 148–151.

271. Особенности диагностики у коров в начале острого послеродового эндометрита и субинволюции матки / Р.Э. Музуртаев, В.С. Авдеенко, Д.В. Кривенко, А.В. Молчанов // Дальневосточный аграрный вестник. – 2016. – № 2 (28). – С. 62–69.

272. Лемешевский П.В. Тилометрин и альвеозан в комплексной фармакотерапии высокопродуктивных коров, больных послеродовым эндометритом: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. вет. наук: спец. 06.02.06 “Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных” / П.В. Лемешинский. – Витебск, 2013. – 22 с.

273. Панков Б.Г. Профилактика, фармакопрофилактика, ранняя диагностика, лечение клинических и скрытых эндометритов у коров / Б.Г. Панков, Н.А. Соколова // Актуальные аспекты клинической, сравнительно-видовой, возрастной и экспериментальной морфологии: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящённой 100-летию В.Я. Суетина, 24–27 июня 2004 г. – Улан-Удэ, 2004. – С. 307–310.

274. Prevalence of endometritis during the postpartum period and its impact on subsequent reproductive performance in two Japanese dairy herds / G. Gautam, T. Nakaо, M. Yusuf, K. Koike // *Animal Reprod. Sci.* – 2010. – Vol. 116. – P. 175–187.

275. The prevalence of clinical metritis and fertility indices in cows treated with low-intensity laser irradiation and antibiotics in the postpartum period / V. Žilaitis, J. Rudejevienė, V. Juozaitienė [et al.] // *Veterinarski Arhiv.* – 2013. – Vol. 83 (1). – P. 1–9.

276. Prevalence of Bacteremia in Dairy Cattle with Acute Puerperal Metritis / B.C. Credille, A.R. Woolums, S. Gigu [et al.] // *J. Vet. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1606–1612.

277. Грига Э.Н. Послеродовая патология коров: этиология, диагностика, терапия и профилактика: дис. ... доктора вет. наук: 16.00.07 / Грига Эдуард Николаевич. – Ставрополь, 2003. – 458 с.

278. Clinical endometritis in an Argentinean herd of dairy cows: risk factors and reproductive efficiency / M.J. Giuliadori, R.P. Magnasco, D. Becu-Villalobos [et al.] // Dairy Sci. – 2013. – Vol. 96 (1). – P. 210–218.

279. Кацараба О.А. Акушерська диспансеризація корів та методи корекції метаболічних процесів превентивної терапії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / О.А. Кацараба. – Львів, 2016. – 20 с.

280. Юсупов С.Р. Влияние минерального обмена на развитие послеродовых эндометритов коров и совершенствование методов их профилактики и терапии: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.01, 16.00.07 / Юсупов Самат Равхатович. – Казань, 2006. – 151 с.

281. Стефаник В.Ю. Роль рівня мікроелементного живлення в системі профілактики неплідності корів і телиць / В.Ю. Стефаник // Сільський господар. – 2009. – № 5–6. – С. 27–30.

283. Функціональний стан печінки та активність антиоксидантної системи у високопродуктивних корів, хворих на кетоз, ендометрит та дисфункцію яєчників / М.Р. Сімонов, В.В. Влізло, І.М. Петрух, М.М. Шаран // Наук.-техн. бюлет. Ін-ту біології тварин і Держ. наук.-досл. контрольного ін-ту ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2014. – Вип. 15. – № 1. – С. 100–105.

284. Risk factors for clinical endometritis postpartum dairy cattle / T.J. Potter, J. Guitian, E. Fishwick [et al.] // Theriogenology. – 2010. – Vol. 74 (1). – P. 127–134.

285. Ятусевич Д.С. Лечение и профилактика при эндометрите микоплазменной этиологии у коров: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных” / Д.С. Ятусевич. – Витебск, 2006. – 20 с.

286. Мікробіологічна характеристика збудників післяродового ендометриту у корів / О.О. Боднар, С.П. Керничний, А.М. Гудима,

В.С. Білецький // Вісник Полтав. держ. аграр. акад. – Полтава, 2010. – № 4. – С. 149–151.

287. Дробницька В.О. Фармако-терапевтична характеристика препарату метрисан та удосконалення його введення при ендометриті корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.04 “Ветеринарна фармакологія та токсикологія” / В.О. Дробницька. – Х., 2012. – 20 с.

288. Гуфрій С.Д. Гострий післяродовий гнійно-катаральний ендометрит і вплив на його перебіг нового препарату на основі декаметоксину: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / С.Д. Гуфрій. – Львів, 2004. – 19 с.

289. Роль мікробного фактора в етіології ендометриту в корів / В. Бортнічук, В. Любецький, Г. Хмельницький, Л. Хмельницький // Вет. медицина Україна. – 2002. – № 3. – С. 41–42.

290. Гордеева И.В. Пробиотики в лечении болезней репродуктивных органов коров / И.В. Гордеева // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2010. – № 2. – С. 46–50.

291. Kasar C. Uterine Infections in Cows and Effect on Reproductive Performance / C. Kasar, S. Kaya // Kafkas Univ. Vet. Far. Derg. – 2014. – Vol. 20. – № 6. – P. 975–982.

292. Дегтярева С.С. Острый послеродовой эндометрит бактериально-микозной этиологии у коров и его фармакотерапия: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07 / Дегтярева Светлана Сергеевна. – Краснодар, 2008. – 165 с.

293. Митрофанова Л.Н. Патоморфология генитальной формы хламидиоза коров: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.02 / Митрофанова Любовь Николаевна. – Чебоксары, 2009. – 166 с.

294. Endometritis in postparturient cattle associated with bovine herpesvirus – 4 infection / K. Frazier, M. Pence, M. Mauel [et al.] // J. Weter. diagnostic Investig. – 2001. – Vol. 13. – № 6. – P. 502–508.

295. Тресницька В.А. Показники природної резистентності у корів сухостійного і післяродового періодів / В.А. Тресницька // Зб. наук. праць Полтав. держ. аграр. акад. – Полтава, 2006. – С. 137–141.

296. Федорків О.П. Прогнозування, діагностика та профілактика гострого післяродового ендометриту у корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / О.П. Федорків. – Львів, 2015. – 20 с.

297. Зажарський В.В. Лазеротерапія при гострому післяродовому ендометриті у корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / В.В. Зажарський. – Х., 2001. – 19 с.

298. Слободяник В.И. Аутоиммунные процессы в организме коров при акушерской патологии / В.И. Слободяник, Л.В. Чексидова, Т.Н. Терентьева // Ветеринария. – 2004. – № 4. – С. 35–37.

299. Хмылов А.Г. Эндометрит – этиология и современная терапия / А.Г. Хмылов // Ветеринария. – 2009. – № 3. – С. 6–8.

300. Михайлюк М.М. Фітотерапія та електропунктура в комплексному лікуванні високопродуктивних корів, хворих післяродовим метритом: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / М.М. Михайлюк. – К., 2006. – 20 с.

301. Мікроструктура матки та інтенсивність споживання кисню мітохондріями ендометрію корів / М.М. Акимишин, Ю.В. Маржин, Р.Г. Сачко [та ін.] // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2010. – С. 284–290.

302. Оксидативный гомеостаз у стельных коров и при остром гнойно-катаральном эндометрите / О.В. Распутина, М.Н. Скомарова, Д.Д. Цирендоржиев, В.В. Курилин // Ветеринария. – 2007. – № 1. – С. 35–38.

303. Краєвський А.Й. Патогенетична роль метаболітів фібриногену при післяродовому метриті у корів та його профілактика / А.Й. Краєвський, М.В. Рубленко // Вет. медицина України. – 2006. – № 9. – С. 16–18.

304. Керничний С.П. Патогенетичне обґрунтування лікування корів, хворих на хронічний гнійно-катаральний ендометрит: автореф. дис. на здобуття

наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / С.П. Керничний. – К., 2008. – 20 с.

305. Nechifor F. Research regarding the immunological profile of cows with chronic endometritis / F. Nechifor // *Medicina Veterinara*. – 2015. – Vol. 48. – № 4. – P. 134–139.

306. Этиологические и патогенетические аспекты хронического воспаления матки у коров / В.В. Яцына, Р.Г. Кузьмич, Ю.А. Рыбаков, В.В. Пилейко // *Учёные записки Витебской гос. акад. вет. медицины*. – Витебск, 2002. – Т. 38, ч.2. – С. 132–134.

307. Кузовлева М.А. Эффективное лечение подострого и хронического эндометрита / М.А. Кузовлева // *Ветеринария сельскохозяйственных животных*. – 2008. – № 3. – С. 45–46.

308. Андреева А.В. Колонизационная резистентность кишечника и методы её коррекции при эндометритах коров / А.В. Андреева, Р.Т. Манианова, А.Н. Панин // *Современные проблемы интенсификации производства в АПК*. – М., 2005. – С. 10–13.

309. Katkiewicz M. Adenomyosis cows'uterus – latent cause of infertillity? / M. Katkiewicz, M. Wierzchon, Z. Boryczko // *Med. weter.* – 2005. – Vol. 61. – № 12. – P. 1378–1381.

310. Tsousis G. Associations between the clinical signs of chronic endometritis with ovarian cysts and body condition loss in German Holstein Friesian cows / G. Tsousis, R. Sharifi, M. Hoedemaker // *J. Vet. Sci.* – 2009. – Vol. 10 (4). – P. 337–341.

311. Клинико-эхографическая диагностика и лечение пиометры у коров / Г.П. Дюлгер, П.А. Елкин, А.В. Портнов, П.Г. Дюлгер // *Ветеринария сельскохозяйственных животных*. – 2006. – № 12. – С. 45–46.

312. The effect of metritis on luteal function in dairy cows / K. Strüve, K. Herzog, F. Magata [et al.] // *BMC Vet. Res.* – 2013. – Vol. 9. – P. 244.

313. The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow / E.J. Williams, D.P. Fischer, D.E. Noakes [et al.] // *Theriogenology*. – 2007. – № 68. – P. 549–559.

314. Subclinical endometritis and its impact on reproductive performance in grazing dairy cattle in Argentina / J. Plöntzke, L.V. Madoz, R.L. De La Sota [et al.] // *Animall Reprod. Sci.* – 2010. – Vol. 122. – P. 52–57.

315. Любецький В. Диференціальна діагностика прихованого ендометриту та асоціацій гінекологічних хвороб / В. Любецький, В. Харута // *Вет. медицина України*. – 2006. – № 8. – С. 33.

316. Стравський Я.С. Діагностика прихованого ендометриту у корів / Я.С. Стравський // *Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту*. – Суми, 2007. – № 8 (19). – С. 125–127.

317. Kenide H. Subclinical endometritis and its effect on the fertility of dairy cattle / H. Kenide, G. Getaneh, A. Wubie // *Words Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. – 2016. – Vol. 2 (5). – P. 1–9.

318. Risk factors for subclinical endometritis in lactating Holstein cows / S.H. Cheong, D.V. Nydam, K.N. Galvão [et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2011. – Vol. 94 (2). – P. 762–770.

319. Івашків Р.М. Взаємозв'язок процесів відтворення і лактогенезу та етіопатогенез акушерської патології у високопродуктивних корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / Р.М. Івашків. – Львів, 2008. – 18 с.

320. Глаз А.А. Коррекция оплодотворяемости коров различного уровня продуктивности при современных технологиях производства молока: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. вет. наук: спец. 06.02.06 “Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных” / А.А. Глаз. – Витебск, 2013. – 23 с.

321. Izquierdo A.C. Reproductive Disorders and Low Fertility in Dairy Cows / A.C. Izquierdo // *J. Adv. Dairy Res.* – 2014. – № 2. – P. 110.

322. Абракелова Н.Т. Заболевание копытец: решение проблем / Н.Т. Абракелова // Ветеринария. – 2007. – № 11. – С. 17.

323. Herd and Cow Level Prevalence of Digital Dermatitis in The Netherlands and Associated Risk Factors / M. Holzhauser, C. Hardenberg, C.E.M. Bartels, K. Frankena // J. Dairy Sci. – 2006. – Vol. 89. – P. 580–588.

324. Bakir A.B.B. Subclinical laminitis in Dairy Cattle: 205 Selected Cases / A.B.B. Bakir, R.G. Nencu, S. Ormanci // Turk. J. Vet. Anim. Sci. – 2005. – Vol. 29. – P. 9–15.

325. Pilachai R. Feeding Practices and Potential Risk Factors for Laminitis in Dairy Cows in Thailand / R. Pilachai. – Udon Thani: Sal sriaksorn Press, 2013. – 129 p.

326. Some relationships between spirochete infection and digital dermatitis in four UK dairy herds / R.D. Murray, D.Y. Downham, I. Demirkan, S.D. Carter // Res. In Veter. Sci. – 2002. – Vol. 73. – № 3. – P. 223–230.

327. Юрченко І.І. Розповсюдження у корів гнійно-запальних процесів дистального відділу кінцівок / І.І. Юрченко // Вісник Полтав. держ. аграр. акад. – Полтава, 2014. – № 4. – С. 129–132.

328. Улько Л.Г. Мікробіологічний моніторинг при хворобах кінцівок у великої рогатої худоби / Л.Г. Улько, Т.І. Фотіна, А.В. Березовський [Електронний ресурс] // Global International Scientific Analytical Project. – Режим доступу: <http://gisap.eu/ru/node/973>.

329. Крупник Я.Г. Основні фактори найбільш поширених захворювань кінцівок великої рогатої худоби / Я.Г. Крупник, С.В. Цісінська, Ю.М. Леньо // Наук. вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – Львів, 2011. – Т. 13. – № 4 (50), ч.1. – С. 187–192.

330. Ляшенко П.М. Лечение гнойно-некротических поражений пальцев у коров препаратом “гипофаевип” и корректорами гемостаза: экспериментально-клинические исследования: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Ляшенко Павел Михайлович. – Оренбург, 2006. – 197 с.

331. Мергани Х.М.О. Фармакотерапия гнойного пододерматита крупного рогатого скота в условиях Краснодарского края: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.04, 16.00.05 / Мергани Хасан Мустафа Осман. – Краснодар, 2009. – 153 с.

332. Характеристика ортопедических патологий у крупного рогатого скота / У.М. Марьин, В.А. Ермолаев, О.Н. Марьина, И.С. Раксина // Вестник Ульяновской гос. сельхоз. акад. – Ульяновск, 2012. – С. 66–69.

333. Palmer M.A. Digital Dermatitis in Dairy Cows: A Review of Risk Factors and Potential Sources of Between – Animal Variation in Susceptibility / M.A. Palmer, N.E. O’Connel // J. Animals. – 2015. – Vol. 5. – P. 512–535.

334. Infection dynamics of digital dermatitis in first-lactation Holstein cows in an infected herd / N. Capion, M. Boye, C.T. Ekstrom, T.K. Jensen // J. Dairy Sci. – 2012. – Vol. 95. – P. 6457–6464.

335. Каблунаев И.И. Эффективность применения ткани ВИОН КН-1 в сочетании с антимикробными препаратами при лечении гнойно-некротических заболеваний пальцев у коров: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Каблунаев Игорь Иванович. – М., 2005. – 136 с.

336. Байкенов М.Т. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний копытец у коров: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Байкенов Марат Токменлович. – Троицк, 2001. – 176 с.

337. Гимранов В.В. Этиология, характер распространённости и особенности патологий в области пальцев у коров голштино-фризской породы / В.В. Гимранов, Р.А. Утеев, А.Ф. Гилязов // Аграрный вестник Урала. – 2010. – № 3 (69). – С. 77–79.

338. Кириллов А.А. Комплексный метод лечения коров, больных гнойным пододерматитом: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Кириллов Александр Александрович. – Санкт-Петербург, 2007. – 167 с.

339. Sogstad A.M. Lameness and claw lesions of the Norwegian red dairy cattle housed in free stalls in relation to environment, parity and stage of lactation / A.M. Sogstad, T. Fjeldaas, O. Osteras // Acta veter. scand. – 2005. – Vol. 46. – № 4. – P. 203–217.

340. Van Amstel S.R. Review of Pododermatitis Circumscripta (Ulceration of the Sole) in Dairy Cows / S.R. Van Amstel, J.K. Shearer // J. Vet. Intern. Med. – 2006. – Vol. 20. – P. 805–811.

341. Effect of time of year and reproductive state on the proliferation and keratinisation of bovine hoof cells / A.J. Mac Callum, C.H. Knight, K.A.K. Hendry [et al.] // Veter. Rec. – 2002. – Vol. 151. – № 10. – P. 285–289.

342. Болезни конечностей у коров в условиях молочных комплексов, профилактика, лечение / А.Н. Елисеев, С.М. Коломийцев, В.А. Толкачев // Вестник Курской гос. сельхоз. акад. – Курск, 2015. – № 9. – С. 86–89.

343. Маслов М.В. Профилактика и лечение болезней копытцев у коров / М.В. Маслов // Эффективне тваринництво. – 2011. – № 8 (56). – С. 31–35.

344. Wolkerstorfer F. Umstellung von Anbindehaltung auf Laufstall-Begleitung durch die Beratung // F. Wolkerstorfer // Bericht 33. Viehwirtschaftliche Fachtagung. – Irdning, 2006. – P. 33–34.

345. Когут Н. Виникнення пододерматитів у великої рогатої худоби внаслідок травмування кінцівок / Н. Когут, В. Борисевич // Вет. медицина України. – 2003. – № 2. – С. 29–30.

346. Infections diseases Causing Lameness in Cattle with main emphasis on digital dermatitis (Mortellaro disease) / W. Refaai, M. Vanaert, A.M. Abdei-Aalb [et al.] // Livestock Science. – 2013. – Vol. 156. – P. 53–63.

347. Лопашин С.В. Расчистка копытцев крупного рогатого скота как метод профилактики болезней пальца / С.В. Лопатин, А.А. Самоловов // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2009. – № 3. – С. 72–76.

348. Prophylactic efficacy of hoof health examinati and hoof trimming during mid-lactation to reduce incidence of lameness in Holstein cows duri late lactation / J.A. Hernandes, E.J. Garbarino, J. Shearer [et al.] // 14 th Interuat. Sympos. and 6 th Conferen. on Lameness in Ruminants; Uruguay, 8–11 Nov. 2006. – 2006. – P. 45–49.

349. Веремей Э.Й. Уход за копытцами высокопродуктивного молочного крупного рогатого скота / Э.Й. Веремей. – Витебск, 2006. – 107 с.

350. Издепський В.Й. Вплив пліснявих грибів на копитний ріг великої рогатої худоби / В.Й. Издепський, С.М. Кулинич, А.П. Каблучка // *Вет. медицина України*. – 2008. – № 1. – С. 40–43.

351. Effect of feeding yeast culture on reproduction and lameness in dairy cows under heat stress / R.G.S. Bruno, H. Rutigliano, R.L. Cerri [et al.] // *Animal Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 113. – P. 11–21.

352. Galindo F. The relationships between social behaviour of dairy cows and the occurrence of lameness in three herds / F. Galindo, D.M. Broom // *Veter. med.* – 2000. – Vol. 69. – № 1. – P. 75–79.

353. Sławuta P. Choroby palców i szpary mię dzyraccicowej bydła / P. Sławuta, J. Nicpoń // *Weterynaria*. – 2010. – Vol. 4. – № 3. – P.54–56.

354. Effect of Salt Block with Biotin Content on Serum Biotin Concentrations and incidence of Hoof Diseases in Dairy cows / T. Ajito, M. Tunoda, N. Hatakeyama [et al.] // *J. Japan Veter. Med. Assn.* – 2006. – Vol. 60. – № 1. – P. 37–42.

355. Карпенко Л.Ю. Биохимические аспекты развития костно-суставной патологии у коров / Л.Ю. Карпенко, А.А. Карпенко // *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць*. – Біла Церква, 2008. – Вип. 56. – С. 71–75.

356. Борисевич Б.В. Нанотехнологія у лікуванні хвороб копитець заразної етіології у корів / Б.В. Борисевич, С.М. Кулініч // *Вет. медицина України*. – 2009. – № 3. – С. 27–29.

357. Characterisation of *Dichelobacter nodosus* and detection of *Fusobacterium necrophorum* and *Treponema* spp. In sheep with different clinical manifestations of footrot / S. Frosth, U. König, A.K. Nyman [et al.] // *Veterinary Microbiology*. – 2015. – Vol. 179. – P. 82–90.

358. Apley M.D. Clinical Evidence for Individual Animal Therapy for Papillomatous Digital Dermatitis (Hairy Heel Wart) and Infectious Bovine Pododermatitis (Foot Rot) / M.D. Apley // *Vet. Clin. Food Anim.* – 2015. – Vol. 31. – P. 81–95.

359. Bacterial Causes of Digital Dermatitis (DD) in Dairy Cattle / A.C. Krull, J.K. Shearer, P.J. Gorden [et al.] // *Animal Industry Report*. – 2015. – Vol. 661. – P. 35.

360. Discovery of Bovine Digital Dermatitis Associated *Treponema* spp. in the Dairy Herd Environment by a Targeted Deep-Sequencing Approach / K. Klitgaard, M.W. Nielsen, H.Ch. Ingerslev [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2014. – Vol. 80. – № 14. – P. 4427–4432.

361. Identification of candidate pathogens of papillomatous digital dermatitis in Dairy Cattle from quantitative 16S rRNA clonal analysis / T. Yano, K.K. Moe, K. Yamazaki [et al.] // *Veterinary Microbiology*. – 2010. – Vol. 143. – P. 352–362.

362. Лопатин С.В. Оптимизация системы контроля эпизоотического процесса некробактериоза крупного рогатого скота: дис. ... доктора вет. наук: 16.00.03, 16.00.04 / Лопатин Сергей Викторович. – Новосибирск, 2006. – 325 с.

363. Молоканов В.А. Стимуляция иммунного ответа при некробактериозе крупного рогатого // В.А. Молоканов, Д.В. Малов // *Ветеринария*. – 2009. – № 2. – С. 22–23.

364. Ханеев В.В. Некробактеріоз: досвід лікування та профілактики / В.В. Ханеев // *Сучасна ветеринарна медицина*. – 2011. – № 5. – С. 48–52.

365. Санкт-Петербургская схема борьбы с некробактериозом КРС / А. Варюхин, М. Островский, Е. Сахарова, И. Спиридонова // *Ветеринария сельскохозяйственных животных*. – 2009. – № 4. – С. 25–27.

366. Джупина С.И. Ответ оппонентам по проблеме некробактериоза крупного рогатого скота / С.И. Джупина // *Ветеринария*. – 2006. – № 12. – С. 6–8.

367. Панасюк С.Д. Значение ассоциаций микроорганизмов в этиологии и профилактике инфекционных болезней конечностей крупного и мелкого рогатого скота: некробактериоз, копытная гниль: дис. ... доктора вет. наук: 16.00.03 / Панасюк Сергей Дмитриевич. – М., 2007. – 470 с.

368. Михеева Е.А. Морфогенез иммунных нарушений при некробактериозе крупного рогатого скота: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.02 / Михеева Екатерина Александровна. – Ижевск, 2004. – 176 с.

369. Петрик М.В. Застосування антисептичних емульсій із димексидом при гнійно-некротичних процесах у ділянці пальців у високопродуктивних корів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / М.В. Петрик. – Біла Церква, 2006. – 22 с.

370. Динамика показателей белкового обмена крови у коров, больных гнойным пододерматитом / Е.М. Марьин, В.А. Ермолаев, О.Н. Марьина, В.В. Идогов // Вестник Ульяновской гос. сельхоз. акад. – Ульяновск, 2013. – № 3 (23). – С. 84–89.

371. Власенко С.А. Адаптаційні зміни окремих складових гомеостазу за вагітності / С.А. Власенко, О.В. Єрошенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2016. – Вип. 1 (127). – С. 5–10.

372. Рубленко М.В. Ключові проблеми забезпечення здоров'я високопродуктивних корів / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Вет. медицина: міжвід. темат. наук. зб. ННЦ “Ін-т експериментальної і клінічної вет. медицини”. – Х., 2011. – Вип. 95. – С. 397–401.

373. Власенко С.А. Нейроендокринна регуляція репродуктивної функції і механізми взаємодії з іншими залозами внутрішньої секреції та імунною системою (огляд) / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2011. – Вип. 7 (83). – С. 5–11.

374. Власенко С. Між продуктивністю і здоров'ям / С. Власенко, М. Іванків // The ukrainian Farmer. – 2012. – № 6. – С. 113–114.

375. Рекомендації з використання сонографії у відтворенні тварин / Г.Г. Харута, Д.В. Подвалюк, С.А. Власенко [та ін.]. – Біла Церква, 2010. – 70 с.

376. Литвиненко Т.В. Відтворна здатність високопродуктивних корів голштинської породи в умовах лісостепу України / Т.В. Литвиненко, Ю.С. Бунь // Вісник Сум. нац. аграрн. ун-ту. – Суми, 2013. – Вип. 1. (22). – С. 122–125.

377. Fesus L. Bovine leukocyte adhesion deficiency in Hungarian Holstein-Friesian cattle / L. Fesus, A. Zoolnai // Hung. Agr. Res. – 1995. – Vol. 4. – P. 27–29.
378. Харута Г.Г. Гіпотрофія новонароджених телят / Г.Г. Харута, Б.П. Івасенко, Ю.М. Ордін // Вет. медицина України. – 1997. – № 6. – С. 28–29.
379. Методичні рекомендації щодо синхронізації статевої охоти, овуляції та осіменіння корів / Г.Г. Харута, В.В. Власенко, С.А. Власенко [та ін.]. – Біла Церква, 2007. – 28 с.
380. Власенко В.В. Анафродизія та методи відновлення відтворної функції у корів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук : спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / В.В. Власенко. – К., 2005. – 19 с.
381. Загальні методи мікробіологічних досліджень у лабораторіях ветеринарної медицини: методичні рекомендації / В.М. Івченко, Г.М. Денисенко, В.В. Шарандак [та ін.]. – Біла Церква, 2003. – 64 с.
382. Джафаров М.Ш. Стероиды / М.Ш. Джафаров, С.Ю. Зайцев, В.И. Максимов. – Санкт-Петербург: Лань, 2010. – 288 с.
383. Localisation of thyroid receptor and thyroglobulin in the bovine corpus luteum / M. Mutinati, S. Desantis, A. Rizzo [et al.] // Animal Reprod. Sci. – 2010. – Vol. 7. – P. 23–46.
384. Шемедюк Н.П. Характеристика можливостей імуноферментного аналізу / Н.П. Шемедюк // Наук. вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – Львів, 2016.– Т. 18. – № 2 (66). – С. 212–216.
385. Порівняльна характеристика методів визначення вмісту фібриногену в плазмі крові / А.С. Соколовська, Т.М. Платонова, Т.В. Гриненко [та ін.] // Експериментальна і клінічна фізіологія та біохімія. – 2002. – № 3. – С. 82–86.
386. Определение растворимого фибрина в плазме крови / Т.В. Варецкая, Л.И. Михаловская, Л.А. Свитальская, Я.М. Ена // Клин. лабор. диагностика.– 1992.– Вып. 7. – № 8. – С. 10–14.
387. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові людини / В.О. Беліцер, Т.В. Варецька, К.М. Веремесенко [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 1997. – № 2. – С. 52–55.

388. Wozniak G. Factor XIII and wound healing / G. Wozniak, T. Noll // *Hamostaseologie*. – 2002. – Vol. 22 (1). – P. 59–62.

389. Quik A.J. *The Hemorrhagic Diseases and the Pathology of Hemostasis* / A.J. Quik. – Springfield, 1974. – 380 p.

390. Astrup T. The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity / T. Astrup, S. Müllertz // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1952. – Vol. 40. – P. 346–351.

391. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.

392. Веремеенко К.Н. Методы определения прекалликреин-калликреиновой системы в крови человека: методические рекомендации / К.Н. Веремеенко, Л.И. Волохонская, А.И. Кизим. – К., 1978. – 14 с.

393. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Ф. Штрегер // *Лабораторное дело*. – 1991. – № 10. – С. 9–13.

394. Характеристика коагуляційних процесів у корів протягом вагітності, післяродового періоду та за акушерської й гінекологічної патології / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, Т.М. Чернищенко [та ін.] // *Біологія тварин: наук.-теорет. журнал*. – Львів, 2016. – Т. 18, № 4. – С. 14–22.

395. Драник Г.Н. Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах / Г.Н. Драник, Я.М. Ена, Т.В. Варецкая. – К.: Здоров'я, 1987. – 181 с.

396. Определение активности протеина С и его роль в клинической лабораторной диагностике / Т.Н. Платонова, О.В. Горницкая, Т.М. Чернышенко [и др.] // *Лабораторна діагностика*. – 2013. – № 3 (65). – С. 3–8.

397. Платонова Т.Н. Определение активности тканевого активатора плазминогена и содержание растворимого фибрина в плазме крови больных с различной патологией / Т.Н. Платонова, Т.М. Чернышенко, А.Н. Савчук // *Лабораторна діагностика*. – 2000. – № 2. – С. 15–18.

398. Королева Д.С. Использование экамулина – активатора протромбина из яда эфы многочешуйчатой в клинической лабораторной диагностике /

Д.С. Королева, Р.П. Виноградова, Т.М. Чернышенко // Лабораторна діагностика. – 2006. – № 37 (3). – С. 18–22.

399. Инфекционные болезни животных / Б.Ф. Бессарабов, Е.С. Воронин, А.А. Сидорчук [и др.] – М.: Колос. 2007. – 671 с.

400. Chirino-Trejo M. Antibiotic sensitivity and biochemical characterization of *Fusobacterium* spp. and *Arcanobacterium pyogenes* isolated from fanned white-tail deer (*Odocoileus virginianus*) with necrobacillosis / M. Chirino-Trejo, M.R. Woodbury, F. Huang // *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. – 2003. – № 34. – P. 202–268.

401. Горелов Ю.М. Рекомендации по борьбе с некробактериозом сельскохозяйственных животных / Ю.М. Горелов, В.Ю. Сущих. – Астана, 2011. – 44 с.

402. Гриневич Ю.А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферов // *Лаб. дело*. – 1981. – № 8. – С. 493–495.

403. Николайчик В.В. Способ определения “средних молекул” / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский // *Лаб. дело*. – 1991. – № 10. – С. 13–18.

404. Роскин Г.И. Микроскопическая техника / Г.И. Роскин, Л.Б. Левисон. – М.: Советская наука, 1957. – 374 с.

405. Власенко С.А. Визначення концентрації статевих стероїдів у крові корів з патологіями яєчників методом імуноферментного аналізу / С.А. Власенко // *Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини імені С.З. Гжицького*. – Львів, 2004. – Т. 6 (№ 3). – Ч. 1. – С. 36–42.

406. Харута Г. Диференціальна діагностика гінекологічних хвороб у корів / Г. Харута, С. Власенко, В. Власенко // *Вет. медицина України*. – 2006. – № 8. – С. 30–33.

407. Харута Г.Г. Прогнозирование оплодотворяемости коров / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // *Simpozion stiintific internacional (1–2 octombrie 2004)*. – Chisnav, 2004. – С. 164–165.

408. Харута Г.Г. Прогнозування і корекція заплідненості корів / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Сучасна наука – аграрному виробництву: наук.-інформ. бюлетень Білоцерків. нац. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2008. – С. 62.

409. Ветеринарное обеспечение интенсивного воспроизводства крупного рогатого скота / Г.Г. Харута, С.С. Волков, Д.В. Подвалюк [и др.] // Известия Оренбург. гос. аграр. ун-та. – Оренбург, 2011. – № 2 (30). – С. 85–87.

410. Харута Г.Г. Прогнозування і корекція заплідненості корів / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Аграрна наука – виробництву: наук.-інформ. бюл. завершених наук. розробок. – Біла Церква, Білоцерків. держ. аграр. ун-т, 2001. – Вип. 1. – С. 43.

411. Cow- and herd-level risk factors for on-farm mortality in Midwest US dairy herds / M.Q. Jhahid, J.K. Reneau, H. Chester-jokes [et al.] // J. Dairy Sci. – 2015. – Vol. 98. – P. 4401–4413.

412. Любецький В.Й. Вплив молочної продуктивності на відтворювальну здатність корів // В.Й. Любецький, Ю.С. Масалович // Науковий вісник НУБіП України. Серія “Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва”. – К., 2016. – Вип. 237. – С. 235–240.

413. Гайдей О.С. Аналіз захворювань різної етіології у корів українських молочних порід: чорно-рябої та червоно-рябої / О.С. Гайдей // Сучасна ветеринарна медицина. – 2014. – № 4. – С. 48–50.

414. Вальчук О.А. Акушерська та гінекологічна диспансеризація корів як складова ветеринарного благополуччя у скотарстві / О.А. Вальчук, В.Й. Любецький, В.П. Сухонос // Науковий вісник НУБіП України. Серія “Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва”. – К., 2016. – Вип. 237. – С. 96–102.

415. Власенко С.А. Поширення гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів на різних етапах їх репродуктивного циклу / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2004. – Вип. 28. – С. 29–34.

416. Власенко С.А. Схильність до ортопедичних та акушерських хвороб корів-носіїв мутації VLAD / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2007. – Вип. 44. – С. 32–35.

417. Власенко С.А. Асоційований перебіг акушерських хвороб та гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів / С.А. Власенко // Вет. медицина: міжвід. темат. наук. зб. ННЦ “Ін-т експериментальної і клінічної вет. медицини”. – Х., 2010. – Вип. 94. – С. 217–220.

418. Власенко С.А. Висока продуктивність корів як сприяючий фактор для зниження відтворної здатності та розвитку післяродових акушерських хвороб і гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2013. – Вип. 11 (101). – С. 37–43.

419. Власенко С.А. Динаміка концентрації пролактину в крові корів після родів за різної продуктивності / С.А. Власенко // Вет. медицина: міжвід. темат. наук. зб. ННЦ “Ін-т експериментальної і клінічної вет. медицини”. – Х., 2013. – № 97. – С. 313–314.

420. Рубленко М.В. Взаимосвязь возникновения гнойно-некротических процессов в области пальцев у коров и их репродуктивного статуса / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Современные проблемы вет. хирургии: материалы докл. Междунар. науч.-техн. конф. (14–15 октября 2004 г.). – Санкт-Петербург, 2004. – С. 47–49.

421. Власенко С.А. Распространённость ортопедической и акушерской патологии у коров-носителей VLAD / С.А. Власенко, С.С. Волков // Современные технологии с.-х. производства: материалы Междунар. науч.-практ. конф. (19–20 апреля 2007 г.). – Гродно, 2007. – С. 185–186.

422. Власенко С.А. Поширеність післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців у корів різних порід / С.А. Власенко // Зб. тез XII Міжнар. наук.-практ. конф. – К., 2013. – С. 89–90.

423. Власенко С.А. Залежність концентрації фолікулостимулювального та лютеїнізуючого гормонів у крові корів від рівня продуктивності /

С.А. Власенко // Матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (16–17 травня 2013 р.). – Тернопіль, 2013. – С. 209–211.

424. Власенко С. Вікова схильність корів до асоційованого розвитку післяродового метриту та ортопедичних хвороб / С. Власенко // Матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (20–21 жовтня 2016 р.). – Тернопіль, 2016. – С. 202–204.

425. Власенко С.А. Асоційований перебіг ортопедичної патології та акушерських хвороб у високопродуктивних корів: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2008. – 22 с.

426. Effect of progesterone on magnitude of the luteinizing hormone surge induced by two different doses of GnRH in lactating dairy cows / J.O. Giordano, P.M. Fricke, J.N. Guenther [et. al.] // J. Dairy Sci. – 2012. – Vol. 95. – P. 3781–3793.

427. Effects of gonadotropin-releasing hormone at initiation of the 5-d timed artificial insemination (AI) program and timing of induction of ovulation relative to AI on ovarian dynamics and fertility of dairy heifers / F.S. Lima, H. Ayres, M.G. Favoreto [et al.] // J. Dairy Sci. – 2011. – Vol. 94. – P. 4997–5004.

428. Харута Г.Г. Морфофункціональні передумови зниження заплідненості корів / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2001. – Вип. 16. – С. 220–224.

429. Власенко С.А. Перебіг післяродового періоду та ефективність лікування при ендометриті у корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2002. – Вип. 23. – С. 12–16.

430. Власенко С.А. Перебіг вагітності, родів та морфофункціональний стан новонароджених у корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальця / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2009. – № 2 (68). – С. 22–26.

431. Власенко С.А. Поширеність гінекологічних хвороб та ефективність гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу у

корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців / С.А. Власенко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2010. – Т. 12, № 1. – С. 184–191.

432. Харута Г.Г. Відновлення статевої циклічності та морфофункціональний стан статевих органів у корів з ортопедичною патологією під час стадії збудження / Г.Г. Харута, М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Матеріали III Міжнар. конгресу спеціалістів вет. медицини (НАУ, 4–7 жовтня 2005 р.). – К., 2005. – С. 88–89.

433. Власенко С.А. Возникновение акушерской патологии у высокопродуктивных коров при гнойно-некротических поражениях в области пальцев / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Матеріали Междунар. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию со дня рождения и 50-летию науч.-практ. деятельности доктора ветеринарных наук, профессора Г.Ф. Медведева. – Горки: БГСХА, 2013. – С. 199–204.

434. Власенко С.А. Перебіг післяродового періоду у корів за виникнення ортопедичної патології під час вагітності / С.А. Власенко // Зб. матеріалів XIII Міжнар. науково-практ. конф. професорсько-викладацького складу та аспірантів “Проблеми вет. медицини та якості і безпеки продукції тваринництва”. – К., 2014. – С. 112–113.

435. Власенко С.А. Ефективність лікування корів з післяродовим метритом за ортопедичної патології / С.А. Власенко // Матеріали XIII Міжнар. конгресу спеціалістів вет. медицини (8–9 жовтня 2015 р.). – Бровари, 2015. – С. 63–65.

436. Власенко С. Гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців у вагітних корів як сприяючий фактор розвитку післяродової патології / С. Власенко // Матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (20–21 жовтня 2015 р.). – Тернопіль, 2015. – С. 126–128.

437. Casart Y. Serum levels of interleukin 6, interleukin 1beta and human chorionic gonadotropin in preeclamptic and normal pregnancy / Y. Casart, K. Tarrazzi, M. Camejo // Gynec Endocr. – 2007. – Vol. 23 (5). – P. 300–320.

438. Газиева И.А. Особенности цитокиновой регуляции эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в I триместре / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова // Рос. вестник акуш.-гинекол. – 2008. – № 2. – Т. 7. – С. 16–20.

439. Веропотвелян П.Н. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, И.В. Гужевская // Здоровье женщины. – 2013. – № 1 (77). – С. 126–129.

440. Intravenous Endotoxin Challenge in Healthy Humans: An Experimental Platform to Investigate and Modulate Systemic Inflammation / J.N. Fullerton, E. Segre, P.H. Roel // J. of Visualized Experiments. – 2016. – Vol. 111. – P. 1–8.

441. Obstetrics: normal and problem pregnancies / S.G. Gabbe, J.R. Niebil. – N.-Y.; Churchill Livingstone, 2014. – 1409 p.

442. Ранні репродуктивні втрати / І.Б. Вовк, Ю.П. Вдовиченко, О.В. Трохимович [та ін.]. – К., 2016. – 253 с.

443. Бережная Н.М. Семейства интерлейкинов: биология и онтогенез / Н.М. Бережная. – К.: Наукова думка, 2013. – 575 с.

444. Кузнецов А.П. Физиология иммунной системы: монография / А.П. Кузнецов, А.В. Грязных, Н.В. Сажина. – Курган: Изд-во Курганского гос. ун-та, 2015. – 150 с.

445. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза. Цитокины и коагуляционный гемостаз / Б.И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 3 (51). – С. 9.

446. Cray C. Acute Phase Response in Animals / C. Cray, J. Zaias, N.H. Altman // J. Comp. Med. – 2009. – Vol. 59. – № 6. – P. 517–526.

447. Садляк О. В. Оксид азоту: деякі аспекти прояву біохімічних ефектів на органно-системному рівні / О.В. Садляк // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 107–111.

448. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction / M. Rossell, P.J. Keller, R.K. Dubeg // Hum. Reprod. Update. – 1998. – Vol. 4 (1). – P. 3–24.

449. Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления / В.И. Кулинский // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 95–101.

450. Role of nitric oxide, angiogenic growth factors and biochemical analysis in preeclampsia // S. Tanmay, H. Mrityunjy, D. Amitbha, K. Subir // Indian J. of Biochemistry and Biophysics. – 2013. – Vol. 50. – P. 462–466.

451. Роль оксида азоту в регуляції мікроциркуляторного звена системи гемостаза / Е.В. Антонов, В.Ф. Кирич, А.Н. Иванов, Н.В. Мамонтова // Саратовский науч.-мед. журнал. – Саратов, 2007. – № 3. – С. 39–42.

452. Шаганенко В.С. Клініко-патогенетична роль оксиду азоту та корекція його рівня за хірургічної патології запального генезу в тварин різних видів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / В.С. Шаганенко. – Біла Церква, 2012. – 21 с.

453. Яремчук А.В. Тканинний гемостаз у собак і великої рогатої худоби при лікуванні гнійних ран із застосуванням мазей на гідрофільній основі: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Яремчук Андрій Васильович. – Біла Церква, 2006. – 197 с.

454. Зорина В.Н. Белки семейства макроглобулинов как компонент врожденного иммунитета и универсальные регуляторы межклеточных взаимодействий в норме и при патологии: дис. ... доктора биол. наук: 14.00.36 / Зорина Вероника Николаевна. – М., 2009. – 190 с.

455. Experimental synovitis induced by intraarticular administration of α 2-macroglobulin-proteinase complexes / C. Steffen, W. Borth, M. Susani, W. Zischka-Konorosa // Arthritis & Rheumatism. – 1984. – Vol. 27 (8). – P. 897–904.

456. Кондашевская М. В. Современные представления о роли гепарина в гомеостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности / М.В. Кондашевская // Вестник Росс. акад. мед. наук. – 2010. – № 7. – С. 35–43.

457. Литвинов Р. И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза / Р.И. Литвинов // Казанский медицинский журнал. – Казань, 2013. – Т. 94. – № 5. – С. 711–718.

458. Добровольский А.Б. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза – скрининговые тесты / А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 52–57.

459. Keeling D. Thrombophilia screening or screaming / D. Keeling // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8. – P. 1191–1192.

460. Проблемы оценки теста активации свёртывания крови Д-димера в течении беременности / Г.М. Костин, Л.В. Шашок, И.В. Лапшина, И.В. Тюлева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 9. – С. 36.

461. Physiological changes in pregnancy / P. Soma-Pillay, K. Nelson-Piercy, H. Tolppanen, A. Mebazaa // Cardiovasc. J Afr. – 2016. – № 27 (2). – P. 89–94.

462. Влияние донатора оксида азота и адреналина на гемокоагуляцию и его особенности у женщин в поздние сроки беременности / М.М. Клычева, С.Б. Назаров, Г.И. Назаров [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2015. – № 4 (64). – С. 59–62.

463. Franchini M. Haemostasis and pregnancy / M. Franchini // J. of Thromb. and Haemost. – 2006. – Vol. 95 (2). – P. 401–413.

464. Динамика показателей системы гемостаза у женщин при вынашивании беременности и после родов / А.П. Момот, И.В. Молчанова, Н.А. Семенова [и др.] // Лабораторная служба. – 2015. – № 2. – С. 3–11.

465. Власенко С.А. О некоторых патогенетических составных развития гнойно-некротических процессов в области пальцев у коров с разным репродуктивным статусом / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук // Ежеквартал. информ.-аналит. журнал “Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии”. – Санкт-Петербург, 2013. – № 3. – С. 34–36.

466. Власенко С.А. Статеві стероїди у крові корів протягом репродуктивного циклу за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців /

С.А. Власенко // Біологія тварин: наук.- теорет. журнал. – Львів, 2015. – Т. 17, № 4. – С. 9–18.

467. Власенко С.А. Глюкокортикоїдна активність надниркових залоз у корів протягом вагітності та за ортопедичної, акушерської й гінекологічної патології / С.А. Власенко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2016. – Т. 18, № 1. – С. 9–17.

468. Власенко С.А. Вміст окремих цитокінів у крові корів з акушерськими, гінекологічними та гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальця / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Наук. вісник НУБіП України. – К., 2009. – Вип. 136. – С. 289–294.

469. Власенко С.А. Протеолітична активність крові з різних судин та її гемостазологічні властивості за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців у корів / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 4 (76). – С. 164–167.

470. Метаболіти фібриногену та стан інгібіторного потенціалу в синовіальній рідині корів з гнійно-некротичними процесами у ділянці пальців / С.А. Власенко, С.В. Рубленко, В.Г. Андрієць, А.В. Яремчук // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2011. – Вип. 8 (87). – С. 28–30.

471. Власенко С.А. Продукція оксиду азоту та білків гострої фази за гестаційного процесу, метриту і ортопедичної патології у корів / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 361–369.

472. Власенко С.А. Окремі показники тироїдного гомеостазу у високопродуктивних корів на різних етапах репродуктивного циклу та за акушерської й ортопедичної патології / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13 (108). – С. 59–65.

473. Власенко С.А. Гемостазиологические и протеолитические свойства крови из разных сосудов при гнойно-некротических процессах в области пальцев у коров / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук // Актуальные

проблемы вет. хирургии: материалы Междунар. науч. конф. (Ульяновская ГСХА, 6–7 октября 2011 г.). – Ульяновск, 2011. – С. 36–42.

474. Метаболиты фибриногена и состояние ингибиторного потенциала в синовиальной жидкости коров с гнойно-некротическими процессами в области пальцев / М.В. Рубленко, С.А. Власенко, С.В. Рубленко [и др.] // Мониторинг распространения и предотвращения особо опасных болезней животных и птиц: сб. материалов IV Междунар. конф. – Самарканд, 2011. – С. 187–190.

475. Єрошенко О.В. Клініко-патогенетичне значення оксиду азоту за субклінічного маститу у корів / О.В. Єрошенко, С.А. Власенко // Матеріали XIII Міжнар. конгресу спеціалістів вет. медицини (8–9 жовтня 2015 р.). – Бровари, 2015. – С. 67–69.

476. Власенко С.А. Зміни вмісту статевих стероїдів у крові вагітних корів за ортопедичної патології / С.А. Власенко [Електронний ресурс] // Основні напрями забезпечення вет. благополуччя тваринництва: тези доповідей Міжнар. наук.-практ. конф. (6 листопада 2014 р.). – Біла Церква, 2014. – Режим доступу: http://www.btsau.net.ua/sites/default/files/tezy/tezy_fvm_2014.pdf.

477. Власенко С.А. Ендокринні механізми розвитку акушерської патології у корів за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців / С.А. Власенко [Електронний ресурс] // Основні напрями забезпечення вет. благополуччя тваринництва: тези доповідей Міжнар. наук.-практ. конф. (19 листопада 2015 р.). – Біла Церква, 2015. – Режим доступу: http://www.btsau.net.ua/sites/default/files/tezy/tezy_fvm_listopad_2015.pdf.

478. Власенко С.А. Система лікувальних та профілактичних заходів при акушерських та ортопедичних хворобах у високопродуктивних корів: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, Г.Г. Харута. – Біла Церква, 2017. – 25 с.

479. Средства для ветеринарно-санитарных и лечебных мероприятий при заболевании некробактериозом крупного рогатого скота / С.В. Крюков, Н.В. Мельник, Б.В. Соловьев [и др.] // Ветеринарный врач. – 2010. – № 4. – С. 7–9.

480. Комплекс сучасних фармакологічних засобів для лікування некробактеріозних уражень копитець у великої рогатої худоби / М.В. Рубленко, С.А. Власенко, В.Г. Андрієць [и др.] // Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб. – Х., 2014. – Вип. 98. – С. 131–136.

481. Стукан О.К. Дослідження антисептичних препаратів декаметоксину, мірамістину в різних фізико-хімічних умовах / О.К. Стукан // Світ медицини та біології. – 2014. – № 3 (52). – С. 130–133.

482. Дубенко О.Е. Сосудистые и другие клинические эффекты пентоксифилина (научный обзор) / О.Е. Дубенко // Междунар. неврологический журнал. – 2016. – № 1 (79). – С. 107–112.

483. Рубленко М.В. Комплексний метод лікування гнійно-некротичних уражень ділянки пальця у корів / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Наук. вісник Нац. аграр. ун-ту. – К., 2001. – № 38. – С. 54–57.

484. Рубленко М.В. Клініко-мікробіологічні особливості перебігу некробактеріозних уражень кінцівок у корів / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Наук. праці Полтав. держ. аграр. акад. – Полтава, 2002. – Т. 2 (21). – С. 349–352.

485. Власенко С.А. Ефективність різних методів лікування гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців у неплідних корів / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2003. – Вип. 25, ч. 1. – С. 51–59.

486. Рубленко М.В. Сучасні засоби лікування хірургічної інфекції у тварин / М.В. Рубленко, В.В. Ханєєв, С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2005. – Вип. 34. – С. 124–130.

487. Власенко С.А. Ефективність різних методів лікування корів з метритом та з ортопедичною патологією / С.А. Власенко // Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту. – Суми, 2007. – Вип. 8 (19). – С. 16–20.

488. Власенко С.А. Ефективність комплексного методу лікування корів з гнійно-некротичними процесами в ділянці пальців із застосуванням мазі “Нітацид” за динамікою гістологічних змін / С.А. Власенко // Наук.-техн.

бюлетень Ін-ту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів: Хполом, 2010. – Вип. 11, № 1. – С. 144–152.

489. Власенко С.А. Гістологічна характеристика запально-регенеративного процесу за виразок м'якуша та шкіри міжпальцевого склепіння у корів / С.А. Власенко, Л.П. Горальський // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 3 (73). – С. 13–18.

490. Власенко С.А. Застосування антисептиків на полімерній основі та дезагрегантів з імуномодельовальними властивостями для лікування корів із післяродовим метритом за наявності ортопедичної патології / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2013. – Вип. 12 (107). – С. 5–10.

491. Власенко С.А. Патогенетичне обґрунтування та фармакозабезпечення лікування корів за метриту / С.А. Власенко [Електронний ресурс] // Аграрна наука – виробництву “Сучасні проблеми вет. медицини”: тези Держ. наук.-практ. конф. (8 листопада 2012 р.). – Біла Церква, 2012. – Режим доступу: <http://www.btsau.net.ua/sites/default/files/visnyky/vet%208-2012.pdf>.

492. Власенко С.А. Пат. 90664 України, МПК 2014.01. Спосіб лікування корів з післяродовим метритом та гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців / С.А. Власенко, М.В. Рубленко; заявники та патентовласники. – u 2013 13927; заявл. 02.12.2013; опубл. 10.06.2014, Бюл. №11.

493. Власенко С.А. Пат. 70645 України, МПК А 61 Д 9/00. Спосіб лікування гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів / С.А. Власенко, М.В. Рубленко; заявники та патентовласники. – u 2011 12430; заявл. 24.10.2011; опубл. 25.06.2012, Бюл. № 12.

494. Власенко С.А. Комплексне лікування корів за метриту із застосуванням антисептиків на полімерній основі та дезагрегантів: методичні рекомендації для спеціалістів і магістрів з ветеринарної медицини / С.А. Власенко, М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2015. – 25 с.

495. The high producing dairy cow and its reproductive performance / H. Dobson, R.F. Smith, M.D. Royal [et al.] // *Reprod. Domest. Anim.* – 2007. – Vol. 42. – S. 2. – P. 17–23.

496. Розум Є.Є. Поширення і профілактика штучно набутої неплідності корів та телиць: автореф. дис на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.07 “Ветеринарне акушерство” / Є.Є. Розум. – К., 2010. – 23 с.

497. Харенко М.І. Відтворна здатність молочних корів та причини у них патологічних родів / М.І. Харенко, Н.П. Гребеник, Л.В. Рисліна // *Науково-технічний бюлетень ІТ НААН.* – X., 2015. – № 113. – С. 275–281.

498. Травецький М.О. Стан статевих органів високопродуктивних корів перед стимуляцією статевої циклічності / М.О. Травецький, А.Й. Краєвський // *Біологія тварин: наук.-теорет. журнал.* – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 204.

499. High milk production and good Fertility in modern dairy cows: The results of some recent research items / G. Opsomer, J. Leroy, T. Vanholder [et al.] // *Slov. Vet. Res.* – 2006. – Vol. 43. – S. 1. – P. 31–39.

500. Іваненко Ф.В. Ефективність селекції молочної худоби у великих аграрних підприємствах / Ф.В. Іваненко // *Формування ринкової економіки.* – 2015. – № 33. – С. 141–146.

501. Суховольская Н.Б. Модернизация молочной фермы как фактор снижения заболеваемости животных / Н.Б. Суховольская // *Современные проблемы вет. хирургии: материалы Междунар. науч.-прак. конф., посвященной 90-летию кафедры общей, частной и оперативной хирургии УО ВГАВМ.* – Витебск, 2016. – С. 119–122.

502. Ревунець А.С. Розвиток молочного скотарства в регіоні / А.С. Ревунець // *Тваринництво України.* – 2008. – №11. – С. 9–11.

503. Айсидивит для профілактики послеродових ускладнень у коров / В.М. Болотин, А.М. Кобельков, Д.Д. Новиков, Т.И. Кучелева // *Ветеринария.* – 2009. – №4. – С. 35–37.

504. Глаз А.В. Повторность в искусственном осеменении коров – основная причина, сдерживающая темпы воспроизводства и роста

продуктивності / А.В. Глаз, К.К. Заневский // Современные технологии сельскохозяйственного производства: сб. мат. X Междун. науч.-практ. конф., 19–21 апреля 2007. – Гродно, 2007. – С. 210–211.

505. Березовський А.В. Інноваційне спрямування у функцію відтворення корів і телиць / А.В. Березовський, О.В. Фотін // Вет. медицина України. – 2010. – № 3. – С. 39–41.

506. Hormonal manipulations in the-5-day timed artificial insemination protocol to optimize estrous cycle synchrony and fertility in dairy heifers / F.S. Lima, E.S. Ribeiro, R.S. Bisinotto [et al.] // Journal of Dairy Science. – 2013. – Vol. 96. – № 11. – P. 7054–7065.

507. Stage of cycle, incidence, and timing of ovulation, and pregnancy rates in dairy cattle after three timed breeding protocols / J.A. Cartmill, S.Z. Zarkouny, B.A. Hensley [et al.] // J. Dairy Sci. – 2001. – Vol. 84. – P. 1051–1059.

508. Progesterone concentration, estradiol pretreatment, and dose of gonadotropin-releasing hormone affect gonadotropin-releasing hormone-mediated luteinizing hormone release in beef heifers / F.C.F. Dias, M.G. Colazo, J.P. Kastelic [et al.] // J. Domest. Anim. Endocrinol. – 2010. – Vol. 39. – P. 155–162.

509. Stevenson J.S. Detection of estrus by three methods / J.S. Stevenson, J.H. Britt // J. Dairy Sci. – 2007. – № 60. – P. 1994–1998.

510. Харута Г.Г. Вибір оптимального часу осіменіння високопродуктивних корів методом сонографії / Г.Г. Харута, В.В. Лотоцький // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2004. – Вип. 29. – С. 144–150.

511. Лакатош В.М. Рівень гормонально-метаболических показників крові корів під час охоти / В.М. Лакатош // Наук. вісник Нац. аграр. ун-ту. – К., 2001. – № 38. – С. 185–188.

512. Evaluation of vaginal electrical resistance as an indicator of follicular maturity and suitability for timed artificial insemination in beef cows subjected to a synchronization of ovulation protocol / J.F. Zuluaga, J.P. Saldarriaga, D.A. Cooper [et al.] // Animal. Reprod. Sci. – 2008. – Vol. 109. – P. 17–26.

513. Rezac P. Effect of sow parity on vaginal electrical impedance / P. Rezac, R. Kukla, M. Poschl // *Animal. Reprod. Sci.* – 2002. – № 72. – P. 223–234.
514. Relationship between certain physical properties of cervical mucus and fertility in cows / Th. Tsiligianni, A. Karagiannidis, P. Brikas [et al.] // *Deutsch. Tierärztl. Woch.* – 2000. – № 107. – P. 28–31.
515. Варганов А.И. Вагиноскоп для гинекологических исследований и искусственного осеменения коров и тёлочек / А.И. Варганов // *Ветеринария.* – 2003. – № 1. – С. 37–39.
516. Redden K.D. Detection of estrus by radio telemetric monitoring of vaginal and ear skin temperature and pedometer measurements of activity / K.D. Redden, D.A. Kennedy, J.R. Ingalls // *J. Dairy Sci.* – 1993. – № 76. – P. 713–721.
517. Diskin M.G. Expression and detection of oestrus in cattle / M.G. Diskin, J.M. Sreenan // *Reprod. Nutr. Dev.* – 2000. – Vol. 40. – P. 481–491.
518. Pedometer readings for estrous detection and as predictor for time of ovulation in dairy cattle / J.B. Roelofs, F.J.C.M. van Eerdenburg, N.M. Soede, B. Kemp // *Theriogenology.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1690–1703.
519. Лотоцький В.В. Вибір оптимального часу осіменіння високопродуктивних корів за індексами активності руху / В.В. Лотоцький // *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць.* – Біла Церква, 2007. – Вип. 45. – С. 61–64.
520. Altered Vocalization Rate During the Estrous in Dairy Cattle / P.C. Schön, K. Hämel, B. Puppe [et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2007. – Vol. 90. – P. 202–206.
521. Strategies for improving fertility in the modern dairy cow / W.W. Thatcher, T.R. Bilbi, J.A. Bartome [et al.] // *Theriogenology.* – 2008. – Vol. 65. – P. 30–44.
522. Identification of Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency (*BLAD*) Carriers in Holstein and Brown Swiss AI Bulls in Iran / A. Norouzy, M.R. Nassiry, F. Eftekhari Shahrody [et al.] // *Russian Journal of Genetics.* – 2005. – Vol. 41. – № 12. – P. 1409–1413.

523. Identification of bovine leucocyte adhesion deficiency (*BLAD*) and bovine citrullinaemia (BC) alleles in Holstein cows reared in Antalya region / E. Sahin, T. Karsli, A. Galic, M.S. Balcioglu // *J. of Applied Animal Research*. – 2013. – Vol. 41. – P. 56–60.

524. ДНК-технологии и биоинформатика в решении проблем биотехнологий млекопитающих / В.И. Глазко, Е.В. Шульга, Т.Н. Дымань, Г.В. Глазко. – Белая Церковь, 2001. – 488 с.

525. Гемодинамика, автономная первая система и водный обмен как критерии формирования общего адаптационного синдрома у беременных / В.А. Гурьянов, Н.Л. Шепетовская, Г.М. Пивоварова [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2007. – № 6. – С. 8–13.

526. Беременность с позиций общего адаптационного синдрома / В.А. Гурьянов, А.В. Пырегов, Г.Н. Толмачёв, А.В. Володин // *Анестезиология и реаниматология*. – 2007. – № 6. – С. 4–8.

527. Волкова Е.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В. Волкова, Ю.В. Копылова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2013. – № 2. – С. 29–33.

528. Бурлёв В.А. Роль сосудов эндометрия в формировании трофобласта и плаценты / В.А. Бурлёв // *Проблемы репродукции*. – 2016. – № 22 (6). – С. 8–17.

529. Сафонов В.А. Эндокринный и оксидно-антиоксидантный статус высокопродуктивных коров в связи с репродукцией и его коррекция селенсодержащими препаратами: автореф. дис. на соиск. учен. степени доктора биол. наук: 03.01.04 “Биохимия” / В.А. Сафонов. – Воронеж, 2013. – 47 с.

530. Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across / A. Grossman, G. Johannsson, M. Quinkler, P. Zelissen // *Eur. Journal Endocrinology*. – 2013. – Vol. 169. – № 6. – P. 165–175.

531. Kuskonmas S.M. Sepsiste Steroid Kullanimi / S.M. Kuskonmas, N.B. Tütüncü // *Turkish journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 17. – P. 121 – 124.

532. Джафаров М.Х. Стероиды / М.Х. Джафаров, С.Ю. Зайцев, В.И. Максимов. – Санкт-Петербург: Лань, 2010. – 288 с.

533. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans / М.М. Wirth, E.A Meier, B.L. Fredrickson, O.C. Schultheiss // *Biological Psychology*. –2007. – Vol. 74. – P. 104–107.

534. Fuller P.J. Adrenal Diagnostics: An Endocrinologist's Perspective focused on Hyperaldosteronism / P.J. Fuller // *J. Clin. Biochem. Rev.* – 2013. – Vol. 34. – P. 111–116.

535. Zografos G.N. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends / G.N. Zografos, I. Perysinakis, E. Vassilatow // *J. Hormones (Athens)*. – 2014. – Vol. 13. – № 3. – P. 323–337.

536. Тутченко Т.М. Прегравідарна підготовка жінок зі стрес-індукованим не виношуванням вагітності в анамнезі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 “Акушерство та гінекологія” / Т.М. Тутченко. – К., 2010. – 19 с.

537. Довжикова И.В. Кортизол при беременности / И.В. Довжикова // *Acta biomedical scientific*. – 2010. – № 6. – С. 226–229.

538. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming / L. Myatt // *J. Physiol.* –2006. – Vol. 572. – № 1. – P. 25–30.

539. Єрьоменко В.І. Перед- і післятотельні взаємовідносини гормонів у крові чорно-рябої, швіцької і лебединської порід / В.І. Єрьоменко // *Наук. вісник Нац. аграр. ун-ту.* – К., 2000. – Т. 22. – С. 117–123.

540. Кащеева Т.К. Пренатальный биохимический скрининг – система, принципы, клинико-диагностические критерии, алгоритмы: дис. ... доктора биол. наук: 14.00.46 / Кащеева Татьяна Константиновна. – Санкт-Петербург, 2009. – 333 с.

541. Герман Л.В. Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Герман Леся Василівна. – Чернівці, 2015. – 154 с.

542. Власов С.А. Проблемы изучения фетоплацентарной недостаточности у крупного рогатого скота / С.А. Власов // Ветеринарная патология. – 2003. – № 3. – С. 38–40.

543. Патогенетическое значение окислительного стресса в проявлении патологии беременности и послеродовых метра-овариопатий у молочных коров / А.Г. Нежданов, В.А. Сафонов, И.Ю. Венцева, К.А. Лободин // Вестник Воронеж. гос. аграр. ун-та. – Воронеж, 2016. – № 4 (51). – С. 61–68.

544. Медвинский И.Д. Роль синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе гестоза (прогноз развития, диагностика, выбор метода анестезиологической защиты): автореф. дис. на соиск. учен. степени доктора мед. наук: спец. 14.01.16 “Патологическая физиология”, 14.00.37 “Анестезиология и реаниматология” / И.Д. Медвинский. – Челябинск, 2004. – 36 с.

545. Нурмагомедова П.М. Роль системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии / П.М. Нурмагомедова // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – № 3. – Т. 1. – С. 478–482.

546. Романенко Т.Г. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності / Т.Г. Романенко // Репродуктивна репродуктологія. – 2017. – № 1. – (33). – С. 77–80.

547. Лечебная тактика при осложнённом HELLP-синдромом / А.Н. Барсуков, О.А. Пересада, Н.А. Одинцова, С.Л. Якутовская // Медицинские новости. – 2008. – № 14. – С. 40–43.

548. Дроздова Л.И. Морфологические аналогии в системе “мать-плод” у коров в зонах техногенной нагрузки / Л.И. Дроздова, О.В. Виноградова // Актуальные аспекты эколог., сравнительно-видовой, возрастной и эксперим. морфологии: сб. науч. работ за материалами Междун. науч.-практ. конф., 24–27 июня 2004 г. – Улан-Удэ, 2004. – С. 249–252.

549. Носенко Н.Д. Пренатальне застосування налтрексону запобігає порушенням стресової реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-

адренокортикальної системи у щурів із синдромом пренатального стресу / Н.Д. Носенко // *Ендокринологія*. – 2008. – Т. 13. – № 1. – С. 146–150.

550. Пренатальний стресс и нейроэндокринная патология / А.Г. Резников, В.П. Пишак, Н.Д. Носенко [и др.]. – Черновцы: Медакадемия, 2004. – 320 с.

551. Хомин С.П. Післяродові ускладнення у високопродуктивних корів / С.П. Хомин, Р.М. Івашків, І.М. Кудла // *Наук. вісник НУБіП України*. – К., 2009. – № 136. – С. 166–171.

552. Two doses of prostaglandin improve pregnancy rates to timed-AI in a 5-day progesterone-based synchronization protocol in beef cows / R. Kasimanickam, M.L. Day, J.S. Rudolph [et al.] // *Theriogenology*. – 2009. – Vol. 71. – P. 762–767.

553. Fertility in dairy cows following presynchronization and administering twice the luteolytic dose of prostaglandin F2 α as one or two injections in the 5-day timed artificial insemination protocol / E.S. Ribeiro, R.S. Bisinotto, M.G. Favoreto [et al.] // *Theriogenology*. – 2012. – Vol. 78. – P. 273–284.

554. Comparison of intravaginal progesterone releasing devices (PRID-Delta vs CIDR) in dairy cows: Blood progesterone profile and field fertility / T. van Werven, F. Waldeck, A.H. Souza [et al.] // *Animal Reproduction Science*. – 2013. – Vol. 138. – P. 143–149.

555. Comparison of Estradiol Cypionate and Estradiol Bensoate Effects on Ovaric Activity, Estrus and Ovulation on Anestrus Bos indicus Cows / J. Peralta-Torres, J. Ake-Lopes, F. Centrion-Castro, J. Magana-Monforte // *Jornal of Animal and Veterinary Advances*. – 2010. – Vol. 9. – P. 466–470.

556. Лакатош В.М. Гормональні зміни в крові корів та телиць з акушерською патологією / В.М. Лакатош // *Наук. вісник Нац. аграр. ун-ту*. – К., 2002. – Вип. 55. – С. 97–104.

557. Kaczmarowski M. Some hormone and biochemical blood indices in cows with retained placen and puerperal metritis / M. Kaczmarowski, E. Malinowski, H. Markiewicz // *Bull. Veter. Inst. in Pulawy*. – 2006. – Vol. 50. – № 1. – P. 89–92.

558. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) / В.Н. Титов // Биохимия. – 2003. – № 3. – С. 3–10.

559. Запалення – типовий патологічний процес / М.С. Регада, Т.М. Бойчук, Ю.І. Бондаренко, М.М. Регада. – Львів, 2013. – 148 с.

560. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации: дис. ... доктора биол. наук: 03.03.03 / Варюшина Елена Анатольевна. – Санкт-Петербург, 2012. – 256 с.

561. Wu H. Structure and Function of Tumor Necrosis Factor (TNF) at the Cell Surface / H. Wu, S.G. Hymowitz // Handbook of Cell Signaling. – Oxford: Academic Press, 2009. – P. 265–275.

562. Feiglowa E. Cytokines in Endocrine Dysfunction of Plasma Cell Disorders / E. Feiglowa, S.-F. Battaglia-Hsu // Mediators of Inflammation. – 2017. – Vol. 2017. – P. 13.

563. The influence of hoof diseases on the concentrations of some acute phase proteins and other variables of the protein profile in heifers / C. Tothova, O. Nagy, H. Seidel, I. Paulikova // Acta Veter. – 2011. – Vol. 61. – № 2–3. – P. 141–150.

564. Determination of selected acute proteins during the treatment of limb diseases in dairy cows / P. Jawori, S. Steinerz, T. Stefaniaki [et al.] // J. Vet. Med. – 2008. – Vol. 53. – P. 173–183.

565. Cray C. Acute Phase Response in Animals / C. Cray, J. Zaias, N.H. Altman // J. Comp. Med. – 2009. – Vol. 59. – № 6. – P. 517–526.

566. Паталах І.І. Система гемостазу та білки гострої фази запалення при тромбогенних патологіях / І.І. Паталах, С.О. Кудинов // Укр. біохім. журнал. – 2008. – № 80 (1). – С. 5–15.

567. Заплатников А.Л. Современные жаропонижающие средства в практике врача-педиатра: вопросы эффективности и безопасности / А.Л. Заплатников // Рос. мед. журнал. – 2011. – № 3. – С. 6–11.

568. Awadallah S.M. Haptoglobin polymorphism in breast cancer patients from Jordan / S.M. Awadallah, M.F. Atoum // Clin. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 341. – № 1–2. – P. 17–21.

569. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. – М.: Бином, 2008. – 240 с.

570. Белки острой фазы воспаления и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике // Т.Г. Кондранина, В.С. Горин, С.В. Григорьев [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 26–30.

571. Катюжська С.Г. Роль оксиду азоту в регуляції агрегатного стану крові: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 “Патологічна фізіологія” / С.Г. Катюжська. – Одеса, 2003. – 16 с.

572. Роль оксида азота в регуляції мікроциркуляторного звена системи гемостаза / Е.В. Антонов, В.Ф. Кирич, А.Н. Иванов, Н.В. Мамонтова // Саратовский науч.-мед. журнал. – Саратов, 2007. – № 3. – С. 39–42.

573. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis / V. Ziche, L. Morbidelli, R. Choudhuri Dagger [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99. – № 11 – P. 2625–2634.

574. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микро-сосудов / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–10.

575. Stankovic S. Genetic aspects of ischemic stroke: coagulation, homocysteine, and lipoprotein metabolism as potential risk factors / S. Stankovic, N. Majkic-Singh // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2010. – Vol. 47 (2). – P. 72–123.

576. Conway E.M. Thrombomodulin and its role in inflammation / E.M. Conway // Proc. Semin. in Immunopathology. – Vancouver, 2011. – P. 107–125.

577. Franchini M. Haemostasis and pregnancy / M. Franchini // J. of Thromb. and Haemost. – 2006. – Vol. 95 (2). – P. 401–413.

578. Preconception venous thromboembolism and placenta-mediated pregnancy complications / A.T. Hansen, M. Schmidt, E. Horvath-Puho // *J. of Thromb. and Haemost.* – 2015 – Vol. 13 (9). – P. 1635–1641.

579. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – Санкт-Петербург: ФормаТ, 2016. – 208 с.

580. Hemostasis in pregnant with hypertensive disorders / S.V. Kinzhalova, L.A. Pestrjaeva, R.A. Makarov, S.V. Borisova // *Tromboz, Gemostaz and Reologia.* – 2014. – Vol. 1. – № 57. – P. 70–74.

581. Салех О.М. Оптимізація лікування тромботичних ускладнень у вагітних та породіль з преєклампсією: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.30 / Салех Олена Миколаївна. – Донецьк, 2014. – 138 с.

582. Фомина Л.Л. Влияние половых гормонов на функционирование системы гемостаза у коров: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Фомина Любовь Леонидовна. – Вологда, 2009. – 144 с.

583. Лісовенко В.М. Тромбоцитарна ланка гемостазу у тільних корів / В.М. Лісовенко // *Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького.* – 2014. – Т. 16. – № 2 (1). – С. 187–193.

584. Завалишина С.Ю. Сосудисто-тромбоцитарные взаимодействия у стельных коров / С.Ю. Завалишина // *Фундаментальные исследования.* – 2015. – № 2, ч. 2. – С. 267–271.

585. Ошуркова Ю.Л. Физиологические особенности тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза у сухостойных коров айширской породы / Ю.Л. Ошуркова, И.И. Медведев // *Вестник “Здоровье и образование в XXI веке”.* – 2017. – Т. 19 (3). – С. 20–24.

586. Зайцев В.В. Состояние гемостаза у высокопродуктивных сухостойных коров на фоне липосомального препарата Липовитам-бета / В.В. Зайцев, О.Н. Мапурина // *Вестник “Здоровье и образование в XXI веке”.* – 2017. – Т. 19 (3). – С. 29–32.

587. Involvement of the plaminogen activation system in cow endometritis / S. Moratis, I.A. Taitzoglou, M.P. Tsantarliotou [et al.] // Theriogenology. – 2004. – Vol. 61. – P. 337–349.

ДОДАТКИ

Додаток А

Посібники та науково-методичні рекомендації, розроблені на основі
результатів дисертаційної роботи

**МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

*Кафедра акушерства і штучного осіменіння
сільськогосподарських тварин*

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ЩОДО СИНХРОНІЗАЦІЇ
СТАТЕВОЇ ОХОТИ, ОВУЛЯЦІЇ
ТА ОСІМЕНІННЯ КОРІВ**

Біла Церква
2007

УДК: 619:618.175/.176:636.2.082.451/.454.33/.5

Рекомендації схвалені секцією
ветеринарної медицини
науково-методичної ради
Мінагрополітики України
(Протокол № 3 від 20 грудня 2006 р.)
і вченою радою факультету
ветеринарної медицини
(Протокол № 5 від 5 грудня 2006 р.)

Склали: **Г.Г. Харута**, д.-р. вет. наук; **В.В. Власенко**, **С.А. Власенко**,
С.С. Волков, **Д.В. Подвалюк**, **М.В. Вельбівець**, **Ю. М. Ордін**,
Б.П. Івасенко, **І.М. Бабак**, кандидати вет. наук;
В.В. Лотоцький, **А.О. Батуревич**, **О.А. Бабань**,
І.М. Плахотнюк, асистенти (Білоцерківський ДАУ);
Е.Г. Оруджов, консультант з питань молочного скотарства;
С.П. Головаш, **В.В. Паюл** (АТЗТ “Агро-Союз” Синельниківського
р-ну Дніпропетровської обл.)

Методичні рекомендації щодо синхронізації статевої охоти, овуляції
та осіменіння корів / **Г.Г. Харута**, **В.В. Власенко**, **С.А. Власенко** та ін. –
Біла Церква, 2007. – 28 с.

У методичних рекомендаціях подано схеми синхронізації статевої охоти,
овуляції і осіменіння корів, які використовуються у різних країнах, та модифі-
кацію, спрямовану на підвищення заплідненості. Складено обґрунтування до
синхронізації, викладена її послідовність та застереження щодо ймовірних
причин зниження ефективності.

Рецензенти: **В.Й. Любецький**, доктор вет. наук, професор;
В.І. Левченко, доктор вет. наук, професор,
академік УААН;
М.В. Рубленко, доктор вет. наук, професор;
В.А. Яблонський, доктор біол. наук, член-кор. УААН

© БДАУ, 2007

МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ
ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАЗУ
У ТВАРИН

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Біла Церква
2007

УДК :619:616-005.1-08:636

Затверджено і прийнято до впровадження в практику ветеринарної медицини на засіданні науково-методичної комісії Державного департаменту ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України (протокол № 3 від 20. XII. 2006 р.)

Укладачі: **Рубленко М.В.**, д-р вет. наук;
Власенко С.А., канд. вет. наук;
Яремчук А.В., канд. вет. наук.

Методи визначення показників гемостазу у тварин: Методичні рекомендації / М.В. Рубленко, С.А. Власенко, А.В. Яремчук. – Біла Церква, 2007. – 14 с.

У рекомендаціях наведено перелік лабораторного посуду та його підготовку до гемостазологічних досліджень, методи забору крові та отримання плазми, лабораторні методи визначення фібриногену, продуктів розпаду фібрину, розчинного фібрину, протромбінового часу, тромбінового часу, фактора XIII, їх норми у тварин окремих видів та характеристику згаданих показників.

Рекомендовано науковцям, працівникам лабораторій ветеринарної медицини, практикуючим лікарям, слухачам післядипломного навчання та студентам вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації зі спеціальності 7.130501 – ветеринарна медицина.

Рецензенти: **Платонова Т.М.**, д-р біол. наук, ст. наук. співроб. відділу структури та функції білка Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАНУ;
Петренко О.Ф., д-р вет. наук, професор, завідувач кафедри хірургії імені І.О. Поваженка Національного аграрного університету

©БДАУ, 2007

МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КЛІНІЧНІ МЕТОДИ
ДІАГНОСТИКИ ГЕНЕТИЧНИХ ХВОРОБ
ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ**

(методичні рекомендації для фахівців
тваринництва і ветеринарної медицини)

Біла Церква
2008

УДК 619:616-071

Рекомендації схвалені науково-технічною радою Департаменту ринків тваринництва з Головною державною племінною інспекцією (Протокол № 4 від 10 липня 2008 р.) і радою факультету ветеринарної медицини Білоцерківського НАУ (Протокол № 8 від 22 травня 2008 р.)

Укладачі: д-р вет. наук **Г.Г. Харута**;
кандидати вет. наук **С.С. Волков**,
С.А. Власенко, **В.В. Лотоцький**;
аспірант **О.А. Бабань**

Клінічні методи діагностики генетичних хвороб великої рогатої худоби: Методичні рекомендації для фахівців тваринництва і ветеринарної медицини/ Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко та ін. – Біла Церква, 2008. – 23 с.

У рекомендаціях викладено клінічні методи діагностики генетичних хвороб великої рогатої худоби.

Рецензенти: **М.І. Харенко**, **М.П. Ніщепенко**, доктори вет. наук

©БНАУ, 2008

**МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ КОМІТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ**

**АСОЦІЙОВАНИЙ ПЕРЕБІГ
ОРТОПЕДИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ
ТА АКУШЕРСЬКИХ ХВОРОБ
У ВИСОКОПРОДУКТИВНИХ КОРІВ**

Методичні рекомендації

Біла Церква
2008

УДК:619:617.57/.58:618.11/.14=089:636.2

Рекомендації розглянуті і затверджені
науково-методичною комісією
Державного комітету ветеринарної медицини
(протокол № 1 від 20.12.2007 р.)

Укладачі: **Власенко С.А.**, канд. вет. наук;
Рубленко М.В., д-р вет. наук, професор;
Харута Г.Г., д-р вет. наук, професор (Білоцерківський
національний аграрний університет)

Асоційований перебіг ортопедичної патології та акушерських хвороб у високопродуктивних корів: Методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, Г.Г. Харута. – Біла Церква, 2008. – 22 с.

Викладено закономірності асоційованого прояву ортопедичної патології та акушерських хвороб у високопродуктивних корів, методики комплексного лікування за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців.

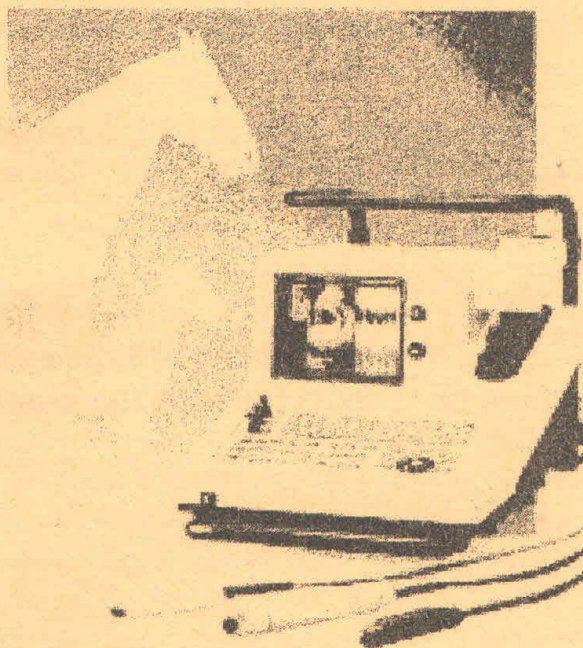
Для практичних фахівців, слухачів Інституту післядипломного навчання керівників і спеціалістів, магістрів та студентів факультетів ветеринарної медицини.

Рецензенти: **Ільніцький М.Г.**, д-р вет. наук, професор (Білоцерківський національний аграрний університет);
Іздепський В.Й., д-р вет. наук, професор (Луганський національний аграрний університет)

©БНАУ, 2008

МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯ
СОНОГРАФІЇ У ВІДТВОРЕННІ ТВАРИН



Біла Церква
2010

УДК 619:618.177-089.888.11-616-073.786

Рекомендації схвалені секцією
ветеринарної медицини
науково-технічної ради
Мінагрополітики України
(Протокол № 4 від 23 грудня 2004р.)
і радою факультету ветеринарної
медицини Білоцерківського ДАУ
(Протокол № 3 від 25 листопада 2004 р.)

Склали: **Г.Г. Харута, Д.В. Подвалюк, С.А. Власенко,
В.В. Власенко, А.Й. Красевський, С.С. Волков,
М.В. Вельбівець, О.А. Хіцька, В.Д. Недвига,
О.М. Недвига, І.В. Адрузов, В.В. Лотоцький,
О.Ю. Пилипенко, Б.П. Івасенко, В.Г. Харута**

Рекомендації з використання сонографії у відтворенні тварин / **Г.Г. Харута, Д.В. Подвалюк, С.А. Власенко та ін.** – Біла Церква, 2010. – 70 с.

Рецензенти: академік УААН, професор **В.І. Левченко;**
д-р вет. наук, професор **В.Й. Любецький**

© БНАУ, 2010

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА ВЕТЕРИНАРНА ТА ФІТОСАНІТАРНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ КОРІВ
ЗА МЕТРИТУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
АНТИСЕПТИКІВ НА ПОЛІМЕРНІЙ
ОСНОВІ ТА ДЕЗАГРЕГАНТІВ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
для спеціалістів і магістрів з ветеринарної медицини

Біла Церква
2015

УДК 619:618.42:615.28:636.2

Затверджено і прийнято до впровадження
в практику ветеринарної медицини на
засіданні науково-методичної комісії
Державної ветеринарної та фітосанітарної
служби України
Протокол № 1 від 25 грудня 2014 р.

Укладачі: **С.А. Власенко**, канд. вет. наук;
М.В. Рубленко, д-р вет. наук.

Власенко С.А. Комплексне лікування корів за метриту із застосуванням антисептиків на полімерній основі та дезагрегантів: методичні рекомендації для спеціалістів і магістрів з ветеринарної медицини / С.А. Власенко, М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2015. – 25 с.

У рекомендаціях окреслена актуальність розробки нових ефективних методів лікування корів за післяродового метриту без застосування антибактеріальних препаратів. Висвітлені патогенетична картина запалення матки та сучасні фармакологічні засоби лікування, запропоновано нові схеми лікування корів із застосуванням декамтоксину, тіотриазоліну, пентоксифіліну та визначена їх ефективність.

Рекомендовано науковцям, практикуючим лікарям, слухачам післядипломного навчання, спеціалістам в галузі молочного тваринництва, студентам вищих навчальних закладів IV рівня акредитації зі спеціальності 110101 – ветеринарна медицина.

Рецензенти:

Левченко В.І., д-р вет. наук, професор, академік НААН (Білоцерківський національний аграрний університет);

Ільніцький М.Г., д-р вет. наук, професор, зав. кафедри незаразних хвороб тварин Інституту післядипломного навчання керівників і спеціалістів ветеринарної медицини (Білоцерківський національний аграрний університет)

© БНАУ, 2015

МІНІСТЕРСТВО АГРАГНОЇ ПОЛІТИКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ КОМІТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

**СИСТЕМА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ
ЗАХОДІВ ПРИ АКУШЕРСЬКИХ, ГІНЕКОЛОГІЧНИХ
ТА ОРТОПЕДИЧНИХ ХВОРОБАХ У
ВИСОКОПРОДУКТИВНИХ КОРІВ**

Методичні рекомендації

Біла Церква
2017

УДК:619:617.57/.58.11/.14–089:636.2

Рекомендації розглянуті та затверджені Науково-методичною радою Державного комітету ветеринарної медицини України (протокол № 2 від 25 грудня 2008 року)

Розробники: **Власенко С.А.**, канд. вет. наук;
Рубленко М.В., д-р вет. наук, професор;
Харута Г.Г. д-р вет. наук, професор
(Білоцерківський національний аграрний університет)

Система лікувально-профілактичних заходів при акушерських, гінекологічних та ортопедичних хворобах у високопродуктивних корів: Методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко **Г.Г. Харута** – Біла Церква, 2017. – 25 с.

Викладено патогенетичні механізми розвитку порушень відтворної функції за гнійно-некротичних уражень пальців у високопродуктивних корів та клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування і профілактики неплідності.

Для практичних фахівців, слухачів Інституту післядипломного навчання керівників і спеціалістів, бакалаврів та магістрів факультетів ветеринарної медицини.

Рецензенти:

Харенко М.І., д-р вет. наук, професор (Сумський НАУ);

Петренко О.Ф., д-р вет. наук, професор (НУБіПУ)

©Біла Церква, 2017

**ТЛУМАЧНИЙ
СЛОВНИК
КЛІНІЧНИХ ТЕРМІНІВ
ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ**



“УРОЖАЙ”

ББК 48.72
Т 49

Гриф надано Міністерством
аграрної політики України
(лист № 18-128-13/1292).

Авторський колектив:

В. М. Власенко, д-р вет. наук, професор, академік УААН
В. І. Левченко, д-р вет. наук, професор, академік УААН
М. В. Рубленко, д-р вет. наук, професор, член-кор. УААН
А. В. Березовський, д-р вет. наук, професор
М. І. Цвіліховський, д-р вет. наук, професор, академік УААН
Г. Г. Харута, д-р вет. наук, професор
Л. Є. Корнієнко, д-р вет. наук, професор
Л. А. Тихонюк, канд. вет. наук, доцент
М. Г. Ільніцький, д-р вет. наук, професор
С. А. Власенко, канд. вет. наук, доцент
С. І. Пономар, канд. вет. наук, доцент
М. В. Вельбівець, канд. вет. наук, доцент
С. С. Волков, канд. вет. наук, доцент

Рецензенти:

В. В. Недосєков, д-р вет. наук, професор
О. Ф. Петренко, д-р вет. наук, професор
В. І. Семілетко, канд. пед. наук, доцент
Н. М. Сорока, д-р вет. наук, професор
М. І. Харенко, д-р вет. наук, професор
В. Ю. Чумаченко, д-р вет. наук, професор

Тлумачний словник клінічних термінів ветеринарної медицини /
Т 49 В. М. Власенко, В. І. Левченко, М. В. Рубленко та ін.; за ред. В. М. Вла-
сенка. – К.: Урожай 2008. – 280 с.

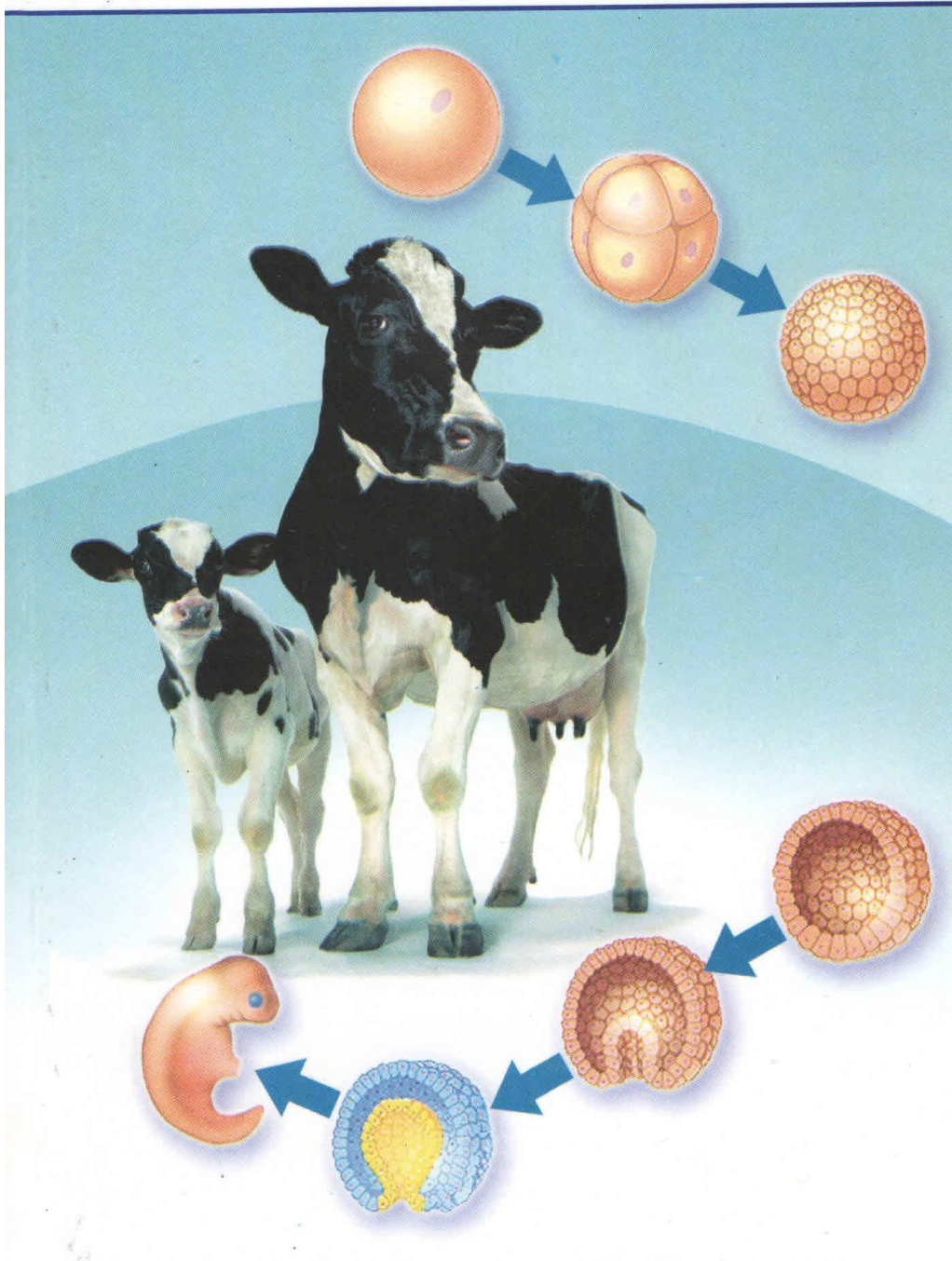
ISBN 966-05-0079-3.

Словник включає найчастіше вживані терміни в клінічній ветери-
нарній медицині з організації та економіки ветеринарної справи, епі-
зоотології, інфекційних, інвазійних, внутрішніх хвороб, токсикології,
анестезіології, оперативної, загальної, спеціальної хірургії, ортопедії,
офтальмології, андрології, акушерства, гінекології, біотехнології відтво-
рення, гігієни, санітарії.

Правильне однозначне трактування термінів сприятиме навчанню
і підвищенню кваліфікації фахівців ветеринарної медицини й усіх, хто
у своїй роботі причетний до ветеринарної діяльності та тваринництва, а
також буде корисним для працівників редакцій і видавництв.

© БНАУ
2008
ББК 48.72

ВІДТВОРЕННЯ ТВАРИН



СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

УДК 619:618
ББК 48,76
. С 48

Гриф надано
Міністерством освіти і науки України
(Лист № 1/11-10073 від 02.11.10)

Рецензенти:

Власенко В. М. – академік НААНУ, професор (БНАУ);
Яблонський В. А. – член-кореспондент НААНУ, професор (НУБіП України);
Калиновський Г. М. – доктор ветеринарних наук, професор (Національний агро-екологічний університет).

Автори:

Харута Г. Г. – доктор ветеринарних наук, професор;
кандидати ветеринарних наук, доценти: *Вельбівець М. В., Волков С. С., Власенко С. А., Івасенко Б. П., Ордін Ю. М.*;
кандидати ветеринарних наук, асистенти (Білоцерківський НАУ): *Лотоцький В. В., Бабань О. А., Плахотнюк І. М., Власенко В. В.*;
доктори ветеринарних наук, професори (Сумський НАУ): *Харенко М. І., Красівський А. Й.*;
Станішевський Є. Ф. – кандидат ветеринарних наук, доцент (Одеський ДАУ).

С 48 Словник термінів з відтворення тварин. / За ред. Харути Г. Г. – К.: Центр учбової літератури, 2010. – 100 с.

ISBN 978-611-01-0176-9

До словника ввійшли найчастіше вживані терміни з відтворення сільськогосподарських тварин в акушерстві, гінекології, андрології, штучному осіменінні, трансплантації ембріонів, клонуванні організмів.

Тотожність розуміння змісту предмета і явища термінів, що використовуються у відтворенні сільськогосподарських тварин, сприятиме поглибленню професійних знань.

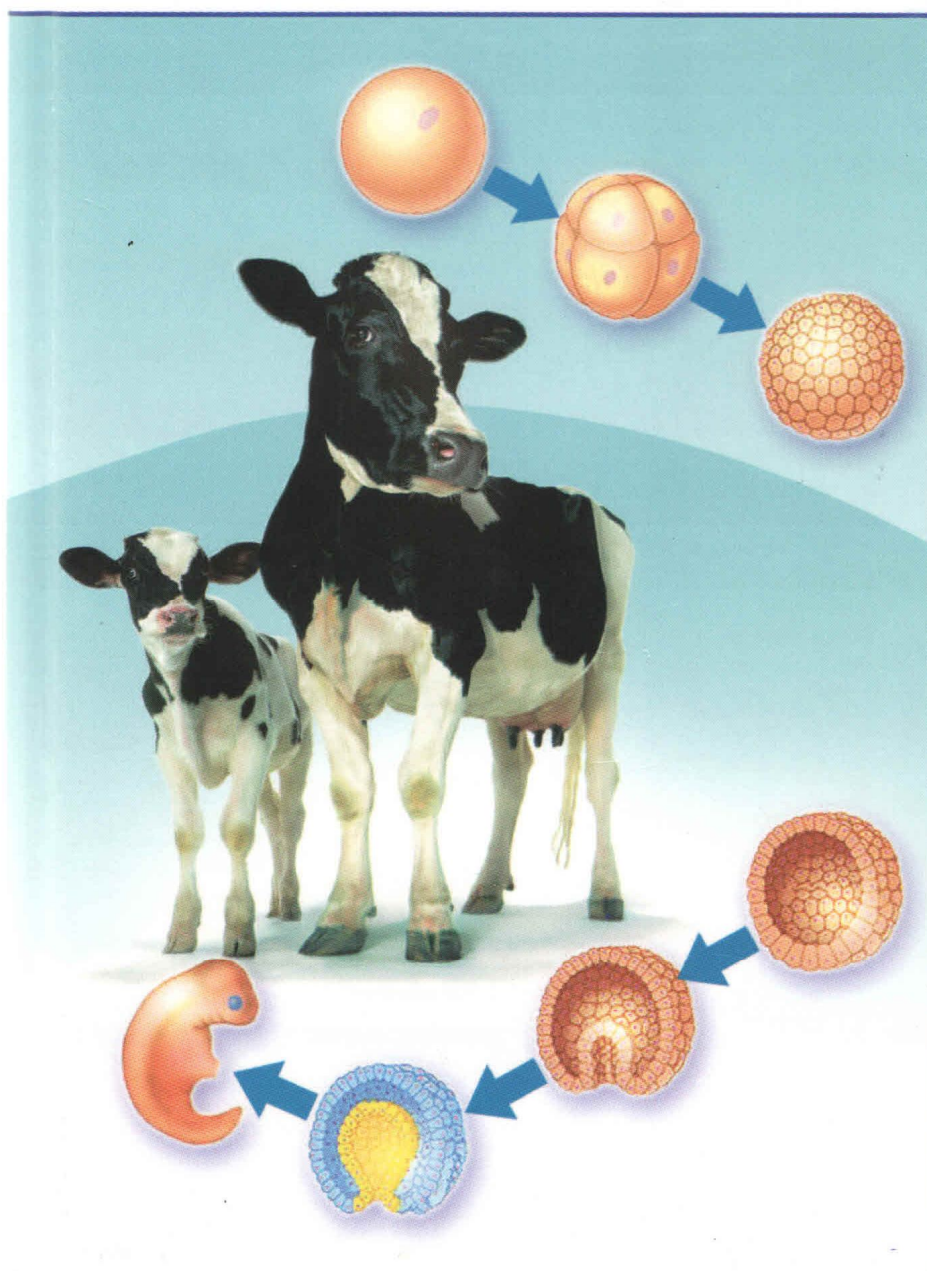
Розрахований на широке коло читачів (докторантів, аспірантів, студентів, науково-педагогічних працівників, лікарів ветеринарної медицини, біотехнологів, біологів).

УДК 619:618
ББК 48,76

ISBN 978-611-01-0176-9

© БНАУ, 2010.

ВІДТВОРЕННЯ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ ТВАРИН



НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

УДК 619 : 618.1/2 : 636.082.4 (075)

ББК 48.76

X-22

Гриф надано

Міністерством освіти і науки, молоді та спорту України

(Лист № 1/11-9765 від 18 жовтня 2011 р.)

Автори: Харута Г.Г., д-р вет. наук, професор; Вельбівець М.В., Волков С.С., Власенко С.А., Подвалюк Д.В., Івасенко Б.П., Ордін Ю.М., Бабак І.М., Лотоцький В.В., Власенко В.В. кандидати вет. наук, доценти; Бабань О.А., Плахотнюк І.М., кандидати вет. наук, асистенти

Відтворення сільськогосподарських тварин: навчальний посібник
// Г.Г. Харута, М.В. Вельбівець, С.С. Волков та ін. – Біла Церква:
БНАУ, 2011. – 328 с.

ISBN 978-966-2122-26-8

Викладені основні сучасні положення з акушерства, гінекології, біотехнології відтворення і андрології. Висвітлено морфофізіологічну характеристику статевих органів, методів їх дослідження, технології штучного осіменіння та трансплантації ембріонів, методи надання акушерської допомоги за патологічних родів, оцінки новонароджених та методики проведення акушерської, гінекологічної й андрологічної диспансеризацій.

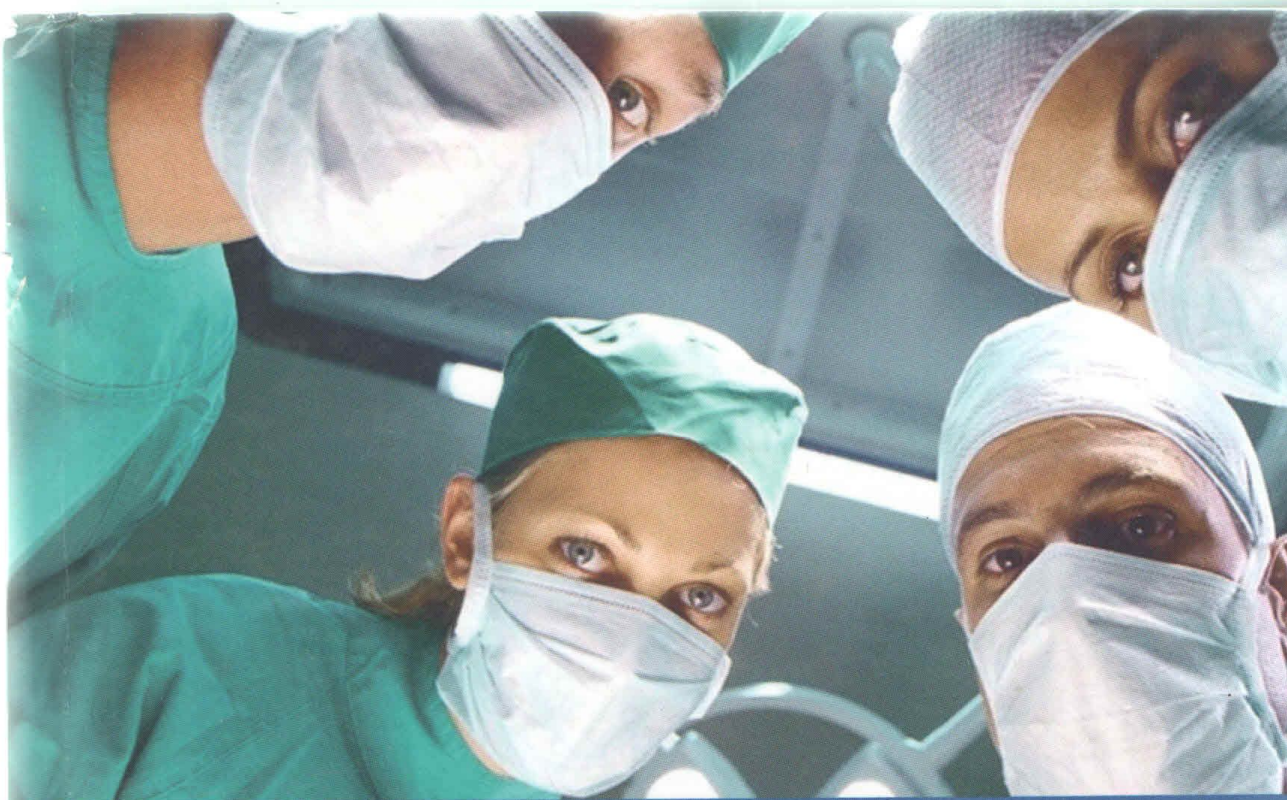
Посібник розрахований на студентів аграрних вищих навчальних закладів II–IV рівнів акредитації зі спеціальностей ветеринарна медицина та технологія виробництва і переробки продукції тваринництва.

ББК 48.76

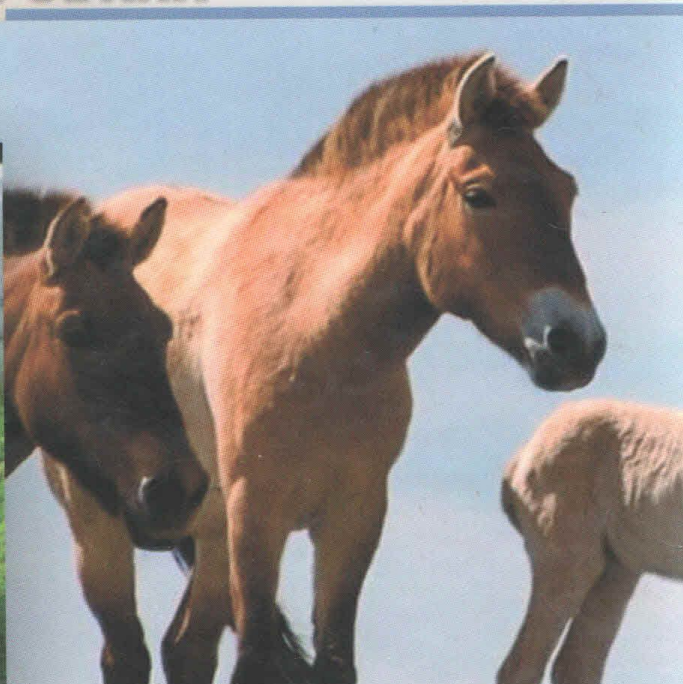
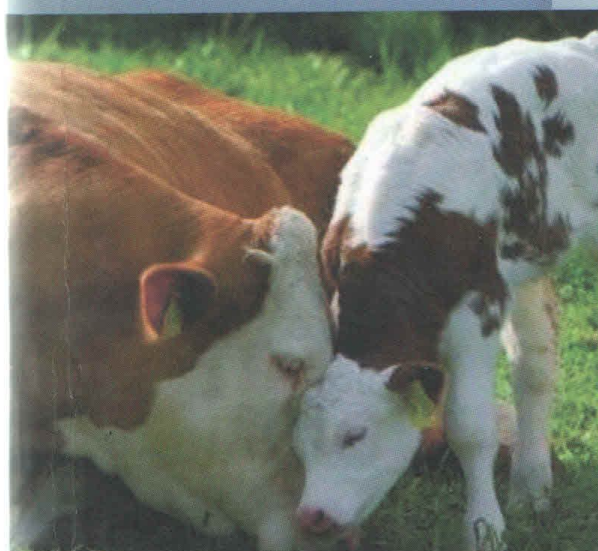
Рецензенти: Козій В.І., д-р вет. наук, професор (БНАУ);
Любецький В.Й., д-р вет. наук, професор (НУБіП України);
Красівський А.Й., д-р вет. наук, професор (Сумський НАУ)

ISBN 978-966-2122-26-8

© Харута Г.Г., Вельбівець М.В.,
Волков С.С. та ін., 2011



**АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ
ТА ШТУЧНЕ ОСІМЕНІННЯ
СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ
ТВАРИН**



УДК 619:618(07)

Гриф надано Міністерством аграрної політики та продовольства України (лист № 18-1-28/1966 від 29.11.2011)

Р е ц е н з е н т и :

Стефанік Н.П., доктор ветеринарних наук, професор Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького;

Овчарук Н.П., Овчарук В.М., викладачі ВП НУБіП України "Немішаївський агротехнічний коледж"

Акушерство, гінекологія та штучне осіменіння сільськогосподарських тварин: навчальний посібник / **Г.Г. Харута**, С.С. Волков, І.М. Плахотнюк, С.А. Власенко, М.В. Вельбівець, Б.П. Івасенко та ін. – К.: Аграрна освіта, 2013. – 445 с.

ISBN 978-966-2007-41-1

Розкрито методичні і фізіологічні особливості статевих органів свійських тварин, технологію штучного осіменіння та трансплантації ембріонів, діагностику та видові відмінності перебігу вагітності, родів і післяродового періоду, методи надання акушерської допомоги при ускладненнях родів; діагностик, лікування та профілактику захворювань молочної залози, гінекологічних захворювань новонароджених тварин.

ISBN 978-966-2007-41-1

© **Харута Г.Г.**, Волков С.С.,
Плахотнюк І.М. та ін., 2013 р.

Додаток Б

Патенти України на корисну модель



(19) **UA**(11) **90664**

(51) МПК (2014.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61P 15/00

(21) Номер заявки: **u 2013 13927**(22) Дата подання заявки: **02.12.2013**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.06.2014**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **10.06.2014, Бюл. № 11**

(72) Винахідники:
Власенко Світлана Анатоліївна, UA,
Рубленко Михайло Васильович, UA

(73) Власники:
Власенко Світлана Анатоліївна,
 вул. Ярослава Мудрого, 16, кв. 15, м. Біла Церква, Київська обл., 09100, UA,
Рубленко Михайло Васильович,
 вул. Акад. Кримського, 4, кв. 24, м. Біла Церква, Київська обл., 09111, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КОРІВ З ПІСЛЯРОДОВИМ МЕТРИТОМ ТА ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ В ДІЛЯНЦІ ПАЛЬЦІВ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб лікування корів із післяродовим метритом та гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців, що полягає у застосуванні однієї із схем: 100 мл розчину декаметоксину із тіотриазоліном внутрішньоматково, триразово через 48 год., 15 мл тривіту внутрішньом'язово, дворазово з інтервалом 14 діб, масаж матки трансректальний, щоденно протягом шести діб, або 100 мл розчину декаметоксину внутрішньоматково, триразово з інтервалом 48 год., 10 мл 2% розчину пентоксифіліну внутрішньочеревно, триразово через 48 год., в обох випадках додатково вводять внутрішньом'язово 15 мл тривіту, дворазово з інтервалом 14 діб і щоденно протягом шести діб проводять трансректальний масаж матки.

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 70645

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГНИЙНО-НЕКРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ КІНЦІВОК У КОРІВ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.06.2012.

Т.в.о. голови Державної служби інтелектуальної власності України

В.С. Дмитришин



(11) **70645**(19) **UA**(51) МПК (2012.01)
A61D 1/00
A61D 9/00(21) Номер заявки: **u 2011 12430**(22) Дата подання заявки: **24.10.2011**(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну модель: **25.06.2012**(46) Дата публікації відомостей
про видачу патенту та
номер бюлетеня: **25.06.2012,**
Бюл. № 12(72) Винахідники:
Власенко Світлана
Анатоліївна, UA,
Рубленко Михайло
Васильович, UA(73) Власники:
Власенко Світлана
Анатоліївна,
вул. Ярослава Мудрого, 16, кв.
15, м. Біла Церква, Київська
обл., 09100, UA,
Рубленко Михайло
Васильович,
вул. Акад. Кримського, 4, кв.
24, м. Біла Церква, Київська
обл., 09111, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ КІНЦІВОК У КОРІВ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб лікування корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців, що полягає у послідовному проведенні ортопедичної розчистки копита, міжпальцевої новокаїн-антибіотикової блокаді, антисептичній та хірургічній обробці уражених ділянок, накладанні лікувальної аплікації та захисної пов'язки, який відрізняється тим, що використовують мазь "Нітацид" та внутрішньом'язово вводять тіотриазолін і тривітамін.

Додаток В

Довідки впровадження матеріалів дисертаційної роботи в навчальний процес,
у наукові дослідження університетів та ветеринарну практику

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор Білоцерківського національного
аграрного університету, академік

НАМФ, професор



А.С. Даниленко

“ _____ ” 2017 р.

ДОВІДКА ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріали дисертаційної роботи завідувача кафедри акушерства і біотехнології репродукції тварин Білоцерківського національного аграрного університету, доцента Власенко Світлани Анатоліївни “Патогенетичні механізми порушення репродуктивної функції у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців” використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки ОР "Бакалавр" та "Магістр" з дисципліни "Ветеринарне акушерство, гінекологія і біотехнологія відтворення тварин", "Технологія відтворення тварин", "Акушерство, гінекологія та штучне осіменіння жуйних тварин" і наукових дослідженнях на кафедрі акушерства і біотехнології репродукції тварин Білоцерківського національного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри акушерства і штучного осіменіння сільськогосподарських тварин Білоцерківського національного аграрного університету (протокол № 11 від 15 лютого 2017 р.).

Декан ФВМ, доцент

Б.П. Івасенко

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор Білоцерківського національного
аграрного університету, академік
НААН, професор



А.С. Даниленко

2017 р.

ДОВІДКА ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріали дисертаційної роботи завідувача кафедри акушерства і біотехнології репродукції тварин Білоцерківського національного аграрного університету, доцента Власенко Світлани Анатоліївни “Патогенетичні механізми порушення репродуктивної функції у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців” використовуються в програмах підвищення кваліфікації спеціалістів та підготовки ветеринарних репродуктологів на курсах "Відтворення с.-г. тварин з основами сонографії" Інституту післядипломного навчання керівників і спеціалістів ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на розширеному засіданні кафедр Інституту післядипломного навчання керівників і спеціалістів ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету (протокол № 2 від 16 березня 2017 р.).

Директор ІПН КСВМ,
канд. вет. наук, доцент

 Г.О. Щуревич

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор Львівського національного
університету ветеринарної
медицини та біотехнологій імені
С.З. Гжицького, професор



В.В. Стибель

2016 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи завідувача кафедри акушерства і біотехнології репродукції тварин Білоцерківського національного аграрного університету, доцента Власенко Світлани Анатоліївни “Патогенетичні механізми порушення репродуктивної функції у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців” використовуються в навчальному процесі та наукових дослідженнях на кафедрі акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин ім. Г.В. Звереві Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин ім. Г.В. Звереві Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького (протокол № 5 від “20” грудня 2016 р.).

Завідувач кафедри акушерства,
гінекології та біотехнології
відтворення тварин ім. Г.В. Звереві,
доктор ветеринарних наук,
професор

В.Ю. Стефанік

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор Житомирського
національного агроєкологічного
університету, професор



О.В. Скидан

25 01 2017 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи завідувача кафедри акушерства і біотехнології репродукції тварин Білоцерківського національного аграрного університету, доцента Власенко Світлани Анатоліївни “Патогенетичні механізми порушення репродуктивної функції у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців” використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки ОС «Бакалавр» та «Магістр» з дисципліни «Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології» і наукових дослідженнях на кафедрі акушерства і хірургії Житомирського національного агроєкологічного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри акушерства і хірургії (протокол № 8 від “24” січня 2017 р.).

Завідувач кафедри акушерства
і хірургії, доктор ветеринарних наук,
професор

Г.М. Калиновський

Г.М. Калиновський

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор Харківської державної

зооветеринарної академії,

кандидат с-г наук, доцент



Д.І. Барановський

“ 06 ” лютого 2017 р.

КАРТКА ЗВОРТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи завідувача кафедри акушерства і біотехнології репродукції тварин Білоцерківського національного аграрного університету, доцента Власенко Світлани Анатоліївни “Патогенетичні механізми порушення репродуктивної функції у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців” використовуються в навчальному процесі та наукових дослідженнях на кафедрі ветеринарної репродуктології Харківської державної зооветеринарної академії.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри ветеринарної репродуктології Харківської державної зооветеринарної академії (протокол № 9 від “ 6 ” лютого 2017 р.).

В. о. завідувача кафедри
ветеринарної репродуктології,
доцент

С.Я. Федоренко

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи
Дніпропетровського державного
аграрно-економічного
університету, професор

Ю. І. Грицан

“ 6 ” березня 2017 р.



КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи завідувача кафедри акушерства і біотехнології репродукції тварин Білоцерківського національного аграрного університету, доцента Власенко Світлани Анатоліївни “Патогенетичні механізми порушення репродуктивної функції у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців” використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки ОКР "Бакалавр" та "Магістр" з дисципліни "Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології" і наукових дослідженнях на кафедрі хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин (протокол № 7 від "02" березня 2017 р.).

Завідувач кафедри хірургії і акушерства
сільськогосподарських тварин,
кандидат біологічних наук, доцент

С. М. Масліков

Додаток Д

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Публікації у виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз

1. Власенко С.А. О некоторых патогенетических составных развития гнойно-некротических процессов в области пальцев у коров с разным репродуктивным статусом / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук // Ежеквартал. информ.-аналит. журнал “Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии”. – Санкт-Петербург, 2013. – № 3. – С. 34–36.

2. Власенко С.А. Статеві стероїди у крові корів протягом репродуктивного циклу за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців / С.А. Власенко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2015. – Т. 17, № 4. – С. 9–18.

3. Власенко С.А. Глюкокортикоїдна активність надниркових залоз у корів протягом вагітності та за ортопедичної, акушерської й гінекологічної патології / С.А. Власенко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2016. – Т. 18, № 1. – С. 9–17.

4. Характеристика коагуляційних процесів у корів протягом вагітності, післяродового періоду та за акушерської й гінекологічної патології / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, Т.М. Чернишенко, О.В. Горницька, Т.М. Платонова // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2016. – Т. 18, № 4. – С. 14–22.

5. Власенко С.А. Адаптаційні зміни окремих складових гомеостазу за вагітності / С.А. Власенко, О.В. Єрошенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2016. – Вип. 1 (127). – С. 5–10.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

6. Рубленко М.В. Комплексний метод лікування гнійно-некротичних уражень ділянки пальця у корів / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Наук. вісник Нац. аграр. ун-ту. – К., 2001. – № 38. – С. 54–57.

7. Харута Г.Г. Морфофункціональні передумови зниження заплідненості корів / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2001. – Вип. 16. – С. 220–224.

8. Рубленко М.В. Клініко-мікробіологічні особливості перебігу некробактеріозних уражень кінцівок у корів / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Наук. праці Полтав. держ. аграр. акад. – Полтава, 2002. – Т. 2 (21). – С. 349–352.

9. Власенко С.А. Перебіг післяродового періоду та ефективність лікування при ендометриті у корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2002. – Вип. 23. – С. 12–16.

10. Власенко С.А. Ефективність різних методів лікування гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців у неплідних корів / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2003. – Вип. 25, ч. 1. – С. 51–59.

11. Власенко С.А. Поширення гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів на різних етапах їх репродуктивного циклу / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2004. – Вип. 28. – С. 29–34.

12. Власенко С.А. Визначення концентрації статевих стероїдів у крові корів з патологіями яєчників методом імуноферментного аналізу / С.А. Власенко // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2004. – Т. 6 (№ 3). – Ч. 1. – С. 36–42.

13. Рубленко М.В. Сучасні засоби лікування хірургічної інфекції у тварин / М.В. Рубленко, В.В. Ханєєв, С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2005. – Вип. 34. – С. 124–130.

14. Харута Г. Диференціальна діагностика гінекологічних хвороб у корів / Г. Харута, С. Власенко, В. Власенко // Вет. медицина України. – 2006. – № 8. – С. 30–33.

15. Власенко С.А. Схильність до ортопедичних та акушерських хвороб корів-носіїв мутації *BLAD* / С.А. Власенко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2007. – Вип. 44. – С. 32–35.

16. Власенко С.А. Ефективність різних методів лікування корів з метритом та з ортопедичною патологією / С.А. Власенко // Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту. – Суми, 2007. – Вип. 8 (19). – С. 16–20.

17. Власенко С.А. Вміст окремих цитокінів у крові корів з акушерськими, гінекологічними та гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальця / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Наук. вісник НУБіП України. – К., 2009. – Вип. 136. – С. 289–294.

18. Власенко С.А. Перебіг вагітності, родів та морфофункціональний стан новонароджених у корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальця / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2009. – № 2 (68). – С. 22–26.

19. Власенко С.А. Ефективність комплексного методу лікування корів з гнійно-некротичними процесами в ділянці пальців із застосуванням мазі “Нітацид” за динамікою гістологічних змін / С.А. Власенко // Наук.-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2010. – Вип. 11, № 1. – С. 144–152.

20. Власенко С.А. Гістологічна характеристика запально-регенеративного процесу за виразок м’якуша та шкіри міжпальцевого склепіння у корів / С.А. Власенко, Л.П. Горальський // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 3 (73). – С. 13–18.

21. Власенко С.А. Протеолітична активність крові з різних судин та її гемостазологічні властивості за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців у корів / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 4 (76). – С. 164–167.

22. Власенко С.А. Асоційований перебіг акушерських хвороб та гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів / С.А. Власенко // Вет. медицина: міжвід.

темат. наук. зб. ННЦ “Ін-т експериментальної і клінічної вет. медицини”. – Х., 2010. – Вип. 94. – С. 217–220.

23. Власенко С.А. Поширеність гінекологічних хвороб та ефективність гормональної стимуляції і синхронізації стадії збудження статевого циклу у корів з гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців / С.А. Власенко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2010. – Т. 12, № 1. – С. 184–191.

24. Рубленко М.В. Ключові проблеми забезпечення здоров'я високопродуктивних корів / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Вет. медицина: міжвід. темат. наук. зб. ННЦ “Ін-т експериментальної і клінічної вет. медицини”. – Х., 2011. – Вип. 95. – С. 397–401.

25. Власенко С.А. Нейроендокринна регуляція репродуктивної функції і механізми взаємодії з іншими залозами внутрішньої секреції та імунною системою (огляд) / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2011. – Вип. 7 (83). – С. 5–11.

26. Метаболіти фібриногену та стан інгібіторного потенціалу в синовіальній рідині корів з гнійно-некротичними процесами у ділянці пальців / С.А. Власенко, С.В. Рубленко, В.Г. Андрієць, А.В. Яремчук // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2011. – Вип. 8 (87). – С. 28–30.

27. Власенко С.А. Продукція оксиду азоту та білків гострої фази за гестаційного процесу, метриту і ортопедичної патології у корів / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. – Львів, 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 361–369.

28. Власенко С.А. Висока продуктивність корів як сприяючий фактор для зниження відтворної здатності та розвитку післяродових акушерських хвороб і гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2013. – Вип. 11 (101). – С. 37–43.

29. Власенко С.А. Застосування антисептиків на полімерній основі та дезагрегантів з імуномодельовальними властивостями для лікування корів із післяродовим метритом за наявності ортопедичної патології / С.А. Власенко,

М.В. Рубленко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2013. – Вип. 12 (107). – С. 5–10.

30. Власенко С.А. Динаміка концентрації пролактину в крові корів після родів за різної продуктивності / С.А. Власенко // Вет. медицина: міжвід. темат. наук. зб. ННЦ “Ін-т експериментальної і клінічної вет. медицини”. – Х., 2013. – № 97. – С. 313–314.

31. Рубленко М.В. Роль судинно-тромбоцитарного гемостазу за некробактеріозних уражень кінцівок та різних методів їх лікування у великої рогатої худоби / М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко, С.А. Власенко, А.В. Березовський // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13(108). – С. 205–208.

32. Власенко С.А. Окремі показники тироїдного гомеостазу у високопродуктивних корів на різних етапах репродуктивного циклу та за акушерської й ортопедичної патології / С.А. Власенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13 (108). – С. 59–65.

33. Комплекс сучасних фармакологічних засобів для лікування некробактеріозних уражень копитець у великої рогатої худоби / М.В. Рубленко, С.А. Власенко, В.Г. Андрієць, А.В. Яремчук, В.С. Шаганенко, А.В. Березовський // Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб. – Х., 2014. – Вип. 98. – С. 131–136.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

34. Рубленко М.В. Взаимосвязь возникновения гнойно-некротических процессов в области пальцев у коров и их репродуктивного статуса / М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Современные проблемы вет. хирургии: материалы докл. Междунар. науч.-техн. конф. (14–15 октября 2004 г.). – Санкт-Петербург, 2004. – С. 47–49.

35. Харута Г.Г. Прогнозирование оплодотворяемости коров / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Simpozion stiintific internacional (1–2 octombrie 2004). – Chisinau, 2004. – С. 164–165.

36. Харута Г.Г. Відновлення статевої циклічності та

морфофункціональний стан статевих органів у корів з ортопедичною патологією під час стадії збудження / Г.Г. Харута, М.В. Рубленко, С.А. Власенко // Матеріали III Міжнар. конгресу спеціалістів вет. медицини (НАУ, 4–7 жовтня 2005 р.). – К., 2005. – С. 88–89.

37. Власенко С.А. Распространённость ортопедической и акушерской патологии у коров-носителей *BLAD* / С.А. Власенко, С.С. Волков // Современные технологии с.-х. производства: материалы Междунар. науч.-практ. конф. (19–20 апреля 2007 г.). – Гродно, 2007. – С. 185–186.

38. Харута Г.Г. Прогнозування і корекція заплідненості корів / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Сучасна наука – аграрному виробництву: наук.-інформ. бюлетень Білоцерків. нац. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2008. – С. 62.

39. Ветеринарное обеспечение интенсивного воспроизводства крупного рогатого скота / Г.Г. Харута, С.С. Волков, Д.В. Подвалюк, С.А. Власенко, Ю.Н. Ордин, Б.П. Ивасенко, В.В. Лотоцкий, А.А. Бабань, И.Н. Плахотнюк, А.А. Батуревич // Известия Оренбург. гос. аграр. ун-та. – Оренбург, 2011. – № 2 (30). – С. 85–87.

40. Власенко С.А. Гемостазиологические и протеолитические свойства крови из разных сосудов при гнойно-некротических процессах в области пальцев у коров / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук // Актуальные проблемы вет. хирургии: материалы Междунар. науч. конф. (Ульяновская ГСХА, 6–7 октября 2011 г.). – Ульяновск, 2011. – С. 36–42.

41. Метаболиты фибриногена и состояние ингибиторного потенциала в синовиальной жидкости коров с гнойно-некротическими процессами в области пальцев / М.В. Рубленко, С.А. Власенко, С.В. Рубленко, В. И. Андриец, А.В. Яремчук // Мониторинг распространения и предотвращения особо опасных болезней животных и птиц: сб. материалов IV Междунар. конф. – Самарканд, 2011. – С. 187–190.

42. Власенко С.А. Патогенетичне обґрунтування та фармакозабезпечення лікування корів за метриту / С.А. Власенко [Електронний ресурс] // Аграрна

наука – виробництву “Сучасні проблеми вет. медицини”: тези Держ. наук.-практ. конф. (8 листопада 2012 р.). – Біла Церква, 2012. – Режим доступу: <http://www.btsau.net.ua/sites/default/files/visnyky/vet%208-2012.pdf>.

43. Власенко С.А. Возникновение акушерской патологии у высокопродуктивных коров при гнойно-некротических поражениях в области пальцев / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию со дня рождения и 50-летию науч.-практ. деятельности доктора ветеринарных наук, профессора Г.Ф. Медведева. – Горки: БГСХА, 2013. – С. 199–204.

44. Власенко С.А. Поширеність післяродового метриту та гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців у корів різних порід / С.А. Власенко // Зб. тез XII Міжнар. наук.-практ. конф. – К., 2013. – С. 89–90.

45. Власенко С.А. Залежність концентрації фолікулостимулювального та лютеїнізуючого гормонів у крові корів від рівня продуктивності / С.А. Власенко // Матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (16–17 травня 2013 р.). – Тернопіль, 2013. – С. 209–211.

46. Власенко С.А. Перебіг післяродового періоду у корів за виникнення ортопедичної патології під час вагітності / С.А. Власенко // Зб. матеріалів XIII Міжнар. науково-практ. конф. професорсько-викладацького складу та аспірантів “Проблеми вет. медицини та якості і безпеки продукції тваринництва”. – К., 2014. – С. 112–113.

47. Власенко С.А. Зміни вмісту статевих стероїдів у крові вагітних корів за ортопедичної патології / С.А. Власенко [Електронний ресурс] // Основні напрями забезпечення вет. благополуччя тваринництва: тези доповідей Міжнар. наук.-практ. конф. (6 листопада 2014 р.). – Біла Церква, 2014. – Режим доступу: http://www.btsau.net.ua/sites/default/files/tezy/tezy_fvm_2014.pdf.

48. Власенко С.А. Ендокринні механізми розвитку акушерської патології у корів за гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців / С.А. Власенко [Електронний ресурс] // Основні напрями забезпечення вет. благополуччя тваринництва: тези доповідей Міжнар. наук.-практ.

конф. (19 листопада 2015 р.). – Біла Церква, 2015. – Режим доступу: http://www.btsau.net.ua/sites/default/files/tezy/tezy_fvm_listopad_2015.pdf.

49. Власенко С.А. Ефективність лікування корів з післяродовим метритом за ортопедичної патології / С.А. Власенко // Матеріали XIII Міжнар. конгресу спеціалістів вет. медицини (8–9 жовтня 2015 р.). – Бровари, 2015. – С. 63–65.

50. Єрошенко О.В. Клініко-патогенетичне значення оксиду азоту за субклінічного маститу у корів / О.В. Єрошенко, С.А. Власенко // Матеріали XIII Міжнар. конгресу спеціалістів вет. медицини (8–9 жовтня 2015 р.). – Бровари, 2015. – С. 67–69.

51. Власенко С. Гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців у вагітних корів як сприяючий фактор розвитку післяродової патології / С. Власенко // Матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (20–21 жовтня 2015 р.). – Тернопіль, 2015. – С. 126–128.

52. Власенко С. Вікова схильність корів до асоційованого розвитку післяродового метриту та ортопедичних хвороб / С. Власенко // Матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (20–21 жовтня 2016 р.). – Тернопіль, 2016. – С. 202–204.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

Патенти

53. Власенко С.А. Пат. 90664 України, МПК 2014.01. Спосіб лікування корів з післяродовим метритом та гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальців / С.А. Власенко, М.В. Рубленко; заявники та патентовласники. – и 2013 13927; заявл. 02.12.2013; опубл. 10.06.2014, Бюл. №11.

54. Власенко С.А. Пат. 70645 України, МПК А 61 Д 9/00. Спосіб лікування гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів / С.А. Власенко, М.В. Рубленко; заявники та патентовласники. – и 2011 12430; заявл. 24.10.2011; опубл. 25.06.2012, Бюл. № 12.

Методичні рекомендації

55. Рекомендації з використання сонографії у відтворенні тварин / Г.Г. Харута, Д.В. Подвалюк, С.А. Власенко, В.В. Власенко, А.Й. Краєвський,

С.С. Волков, М.В. Вельбівець, О.А. Хіцька, В.Д. Недвига, О.М. Недвига, І.В. Адрузов, В.В. Лотоцький, О.Ю. Пилипенко, Б.П. Івасенко, В.Г. Харута. – Біла Церква, 2005. – 70 с.

56. Власенко С.А. Методи визначення показників гемостазу у тварин: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, А.В. Яремчук. – Біла Церква, 2007. – 14 с.

57. Методичні рекомендації щодо синхронізації статевої охоти, овуляції та осіменіння корів / Г.Г. Харута, В.В. Власенко, С.А. Власенко, С.С. Волков, Д.В. Подвалюк, М.В. Вельбівець, Ю.М. Ордін, Б.П. Івасенко, І.М. Бабак, В.В. Лотоцький, А.О. Бабань, І.М. Плахотнюк, Е.Г. Оруджов, С.П. Головаш, В.В. Паюл. – Біла Церква, 2007. – 28 с.

58. Клінічні методи діагностики генетичних хвороб: методичні рекомендації / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко, В.В. Лотоцький, О.А. Бабань. – Біла Церква, 2008. – 23 с.

59. Власенко С.А. Асоційований перебіг ортопедичної патології та акушерських хвороб у високопродуктивних корів: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2008. – 22 с.

60. Власенко С.А. Комплексне лікування корів за метриту із застосуванням антисептиків на полімерній основі та дезагрегантів: методичні рекомендації для спеціалістів і магістрів з ветеринарної медицини / С.А. Власенко, М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2015. – 25 с.

61. Власенко С.А. Система лікувальних та профілактичних заходів при акушерських та ортопедичних хворобах у високопродуктивних корів: методичні рекомендації / С.А. Власенко, М.В. Рубленко, Г.Г. Харута. – Біла Церква, 2017. – 25 с.

Навчальні посібники

62. Тлумачний словник клінічних термінів ветеринарної медицини / В.М. Власенко, В.І. Левченко, М.В. Рубленко, А.В. Березовський, М.І. Цвіліховський, Г.Г. Харута, Л.Є. Корнієнко, Л.А. Тихонюк,

М.Г. Ільніцький, С.А. Власенко, С.І. Пономар, М.В. Вельбівець, С.С. Волков. – К.: Урожай, 2008. – 280 с.

63. Словник термінів з відтворення тварин / Г.Г. Харута, М.В. Вельбівець, С.С. Волков, С.А. Власенко, Б.П. Івасенко, Ю.М. Ордін, В.В. Лотоцький, О.А. Бабань, І.М. Плахотнюк, В.В. Власенко, М.І. Харенко, А.Й. Краєвський, Є.Ф. Станішевський; за ред. Харути Г.Г. – К.: Центр учбової літератури, 2010. – 100 с.

64. Відтворення сільськогосподарських тварин: навчальний посібник // Г.Г. Харута, М.В. Вельбівець, С.С. Волков, С.А. Власенко, Д.В. Подвалюк, Б.П. Івасенко, Ю.М. Ордін, І.М. Бабак, В.В. Лотоцький, В.В. Власенко, О.А. Бабань, І.М. Плахотнюк. – Біла Церква: БНАУ, 2011. – 328 с.

65. Акушерство, гінекологія та штучне осіменіння сільськогосподарських тварин: навчальний посібник / Г.Г. Харута, С.С. Волков, І.М. Плахотнюк, С.А. Власенко, М.В. Вельбівець, Б.П. Івасенко, В.В. Лотоцький, О.А. Бабань, І.М. Бабак, Ю.М. Ордін, Д.В. Подвалюк. – К.: Аграрна освіта, 2013. – 445 с.

Статті

66. Харута Г.Г. Прогнозування і корекція заплідненості корів / Г.Г. Харута, С.С. Волков, С.А. Власенко // Аграрна наука – виробництву: наук.-інформ. бюл. завершених наук. розробок. – Біла Церква, Білоцерків. держ. аграр. ун-т, 2001. – Вип. 1. – С. 43.

67. Власенко С. Між продуктивністю і здоров'ям / С. Власенко, М. Іванків // The ukrainian Farmer. – 2012. – № 6. – С. 113–114.

Додаток Е

Відомості про апробацію результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися, обговорювалися і були схвалені на міжнародних, державних наукових і науково-практичних конференціях, семінарах, симпозіумі:

– “Проблеми неінфекційної патології тварин” (м. Біла Церква, 2000, 2003, 2005, 2008, 2010);

– “Сучасні проблеми ветеринарного обслуговування свійських тварин” (м. Київ, 2001);

– “Сонографія у тваринництві” (м. Біла Церква, 2001);

– “Здобутки і перспективи ветеринарного акушерства” (м. Львів, 2002);

– “Наукові пошуки молоді на початку ХХІ століття” (м. Біла Церква, 2003, 2004);

– “Современные проблемы ветеринарной хирургии” (г. Санкт-Петербург, 2004);

– “Актуальні проблеми та інновації в тваринництві, ветеринарній медицині і харчових технологіях” (м. Львів, 2004);

– Виставка “Агро-2004” (м. Київ, 2004);

– “Новітні методи досліджень біологічних об’єктів” (м. Біла Церква, 2004);

– “30 лет высшего ветеринарного образования в Республике Молдова” (г. Кишенев, 2004);

– “Наукові пошуки молоді у третьому тисячолітті” (м. Біла Церква, 2005, 2006, 2008, 2009, 2010);

– Міжнародний конгрес спеціалістів ветеринарної медицини (м. Київ, 2005);

– “Здобутки і перспективи розвитку ветеринарної медицини” (м. Суми, 2005);

– “Проблеми неінфекційної патології тварин” (м. Львів, 2006);

- “Наукові та практичні аспекти ветеринарної медицини в Україні” (м. Біла Церква, 2006);
- “Молочные реки” (АТЗТ “Агро-Союз”, с. Майське Синельниківського р-ну Дніпропетровської обл., 2006);
- “Современные технологии сельскохозяйственного производства” (г. Гродно, 2007);
- “Сучасні проблеми ветмедицини з питань фізіології та патології відтворення тварин” (м. Кам’янець-Подільський, 2007);
- “Вплив фізичних факторів на біологічні об’єкти” (м. Біла Церква, 2007);
- III всеукраїнський нарадаї-семінар завідувачів кафедр та провідних викладачів факультетів ветеринарної медицини аграрних ВНЗ III–IV рівнів акредитації (м. Біла Церква, 2007);
- “Аграрна наука – виробництву: Сучасні проблеми ветеринарної медицини” (м. Біла Церква, 2004, 2006, 2007, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2016);
- “Сучасні проблеми ветеринарної медицини” (м. Кам’янець-Подільський, 2008);
- “Проблеми фізіології та патології відтворення тварин” (м. Київ, 2009);
- VII та XIII міжнародні конгреси спеціалістів ветеринарної медицини (м. Бровари, 2009, 2015);
- “ДНК-технології у тваринництві і рослинництві” (м. Біла Церква, 2009);
- Семінар-навчання фахівців з тваринництва сільськогосподарських підприємств (круглий стіл) (м. Золотоноша, 2009);
- “Сучасні проблеми та перспективи розвитку ветеринарної хірургії” (м. Біла Церква, 2010);
- “Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини” (м. Львів, 2010, 2012, 2015);
- “Инновационные методы диагностики, профилактики и лечения незаразных болезней животных” (г. Оренбург, 2010);
- “Актуальные проблемы ветеринарной хирургии” (г. Ульяновск, 2011);

- “Актуальні проблеми збереження біоресурсів, селекція та відтворення тварин” (м. Київ, 2011);
- “Мониторинг распространения и предотвращения особо опасных болезней животных и птиц” (м. Оренбург, 2011);
- Виставка-ярмарок “Агро-2011” (м. Київ, 2011);
- “Сучасний стан і перспективи розвитку вітчизняної ветеринарної хірургії” (м. Біла Церква, 2012);
- “Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва” (м. Київ, 2013);
- “Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных” (г. Горки, 2013);
- “Роль науки у підвищенні технологічного рівня і ефективності АПК України” (м. Тернопіль, 2013);
- “Організація ефективного відтворення великої рогатої худоби у господарствах України” (с. Чубинське Київської обл., 2013);
- “Інноваційне забезпечення діагностики, лікування та профілактики неінфекційної патології тварин” (м. Біла Церква, 2014);
- Загальні збори Відділення ветеринарної медицини НААН з питань “Наукове ветеринарне забезпечення розвитку високопродуктивного молочного скотарства в Україні” (м. Київ, 2014);
- “Стан і актуальні проблеми відтворення тварин” (м. Житомир, 2014);
- “Інноваційні технології та інтенсифікація розвитку національного виробництва” (м. Тернопіль, 2015);
- “Основні напрями забезпечення ветеринарного благополуччя тваринництва” (м. Біла Церква, 2015);
- “Ультразвукова діагностика вагітності та патології репродуктивної системи у продуктивних тварин” (м. Львів, 2015);
- “Інноваційні технології та інтенсифікація розвитку національного виробництва” (м. Тернопіль, 2016);
- “Відтворення молочного скотарства” (м. Київ, 2017).