

**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»**

На правах рукописи

**Барышев Виктор Анатольевич
ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ПРЕПАРАТА МАСТИФИТ**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук,
профессор Н.Л. Андреева

Санкт-Петербург – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | | |
|-------|---|----|
| | ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| 1. | Обзор литературы | 8 |
| 1.1. | Этиология маститов у коров..... | 10 |
| 1.2. | Методы диагностики мастита у коров..... | 15 |
| 1.3. | Методы лечения маститов коров..... | 16 |
| 1.4. | Профилактика маститов у коров..... | 28 |
| 2 | Собственные исследования..... | 35 |
| 2.1. | Материалы и методы исследования..... | 35 |
| 2.2 | Результаты собственных исследований..... | 44 |
| 2.2.1 | Изучение острой токсичности Мастифит..... | 44 |
| 2.2.2 | Изучение субхронической токсичности Мастифит..... | 45 |
| 2.2.3 | Изучение кумулятивных свойств Мастифита..... | 49 |
| 2.2.4 | Изучение возможных алергизирующих свойств препарата Мастифит..... | 49 |
| 2.2.5 | Изучение возможного местно-раздражающего действия препарата Мастифит..... | 51 |
| 2.2.6 | Определение противовоспалительной активности и ранозаживляющего действия препарата Мастифит..... | 52 |
| 2.2.7 | Распространение субклинического мастита у лактирующих коров..... | 55 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 2.2.8 | Бактериологические исследования молока больных маститом коров..... | 57 |
| 2.2.9 | Определение оптимальной дозы и способа введения препарата Мастифит..... | 59 |
| 2.2.10 | Сравнительная оценка терапевтического эффекта препаратов Мастифит, Мастинол и Мастисан А, при субклиническом мастите лактирующих коров..... | 60 |
| 2.2.11 | Влияние препарата Мастифит на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови коров..... | 63 |
| 2.2.12 | Влияние препарата Мастифит на биохимические показатели молока..... | 67 |
| 2.2.13 | Применение препаратов Мастифит, Мастинол и Мастисан А для профилактики мастита у сухостойных коров..... | 69 |
| 2.2.14 | Сравнительная оценка применения препаратов Мастифит и Мастифит плюс Тимоген для профилактики мастита в сухостойный период..... | 71 |
| 2.2.15 | Экономическая эффективность применения препарата Мастифит, Мастинол и Мастисан А..... | 74 |
| 3 | Заключение..... | 85 |
| | Список сокращённых терминов..... | 101 |
| | Список использованной литературы..... | 102 |
| | Приложение..... | 130 |

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время отечественное производство сельскохозяйственной продукции переживает определенные трудности. В условиях санкционной политики специалистам необходимо в короткие сроки проанализировать и наладить конкурентное импортозамещение сельхозпродукции [43;44].

Значительный экономический ущерб молочному животноводству наносит мастит крупного рогатого скота, являющийся одним из самых распространенных заболеваний во всем мире. Заболевание коров маститом приводит к уменьшению молочной продуктивности и отрицательно влияет на биохимические свойства молока [191;206].

По статистике, представляемой Министерством сельского хозяйства России, заболеваемость коров маститом в среднем составляет 20-30%, а в Северо-Западном регионе уровень заболевания маститом достигает 50% (В.П. Иноземцев с соавт., 2000).

Наибольший ущерб молочному скотоводству оказывает заболевание животных субклиническим маститом. Уровень заболевания субклиническим маститом, в некоторых хозяйствах, достигает 60-80%, в то время как клинически выраженный мастит встречается в два раза реже. Субклинический мастит протекает без ярко выраженной симптоматики, исследования коров на скрытый мастит в хозяйствах, как правило, не проводятся, и поэтому молоко от больных животных попадает в сборное молоко. При 10% уровне заболевания коров скрытым маститом, уровень санитарного качества молока падает в два раза.

Степень разработанности темы.

Для лечения больных маститом коров очень часто применяют как отдельные антибиотики, сульфаниламиды, так и комплексные соединения на их основе: мастисан А, Б, Е, мастицид, аэродит, супермастикорт, мастаэрозоль, масталон, тетраолеан, неотил, септомаст, эримаст и др. [141;268].

После применения антибиотикотерапии, производители, стремясь получить максимальную прибыль, не всегда учитывают сроки выведения данных препаратов из организма [9;147].

Попадание антибиотиков в сборное молоко снижает его санитарное качество и не допускается к приемке. Установлено также, что препараты на основе антибиотиков могут оказывать негативное воздействие на иммунологическую реактивность животных, что может объяснять недостаточную эффективность лечения.

Кроме того, в последнее время патогенные микроорганизмы все интенсивнее вырабатывают устойчивость к антибиотикам, в результате чего снижается эффективность лечения мастита антибактериальными препаратами [64;146;78;55;5;176;202;234;228].

Поэтому весьма актуальной является задача по разработке новых противомаститных препаратов, которые бы не подавляли факторы естественной резистентности животных и, не оказывали отрицательного влияния на молочную железу и состав молока [75;158;257]. Заменить антибиотики при лечении маститов могут препараты на растительной основе. Применение таких препаратов сводит до минимума возникновение побочных эффектов от применения лекарств. При этом удастся избежать кумуляции токсинов, нередко возникающих после применения химиотерапевтических средств [4;145].

Цель и задачи исследований.

Основной целью нашей работы было изучить токсико-фармакологические свойства препарата Мاستифит и применение его для лечения субклинического мастита коров. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- - Определить острую токсичность препарата Мастифит;
- - Установить кумулятивные свойства препарата Мастифит;
- - Изучить возможные алергизирующие и местно раздражающие свойства Мастифита;
- - Провести бактериологический анализ секрета пораженных долей вымени;

- - Установить эффективность использования Мاستифита при лечении коров больных субклиническим маститом.

Научная новизна

Впервые изучены токсико-фармакологические свойства нового, на основе растительного сырья, препарата Мастифит. Установлена лечебная эффективность и безвредность исследуемого препарата. Определена степень заболеваемости коров субклиническим маститом, изучена его этиологическая структура.

Впервые изучено влияние Мастифита при субклиническом мастите на морфобioхимические показатели крови и секрета вымени животных. Разработаны рациональные методы лечения и профилактики субклинического мастита в сухостойный период.

Практическое значение работы

Выполненные исследования и полученные результаты позволяют предложить препарат Мастифит для лечения и профилактики субклинического мастита коров.

Неоспоримым преимуществом препарата является то, что Мастифит относится к безвредным и экологически чистым средствам, при достаточно высокой эффективности.

Информация о результатах научно-исследовательской работы используется при проведении лекционных и лабораторно-практических занятий со студентами и ветеринарными врачами Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины.

Методология и методы исследования Методологическая основа исследований – Токсико-фармакологические исследования препарата Мастифит
Объект исследования – лабораторные животные (мыши, в том числе мыши, крысы породы Wistar, морские свинки, кролики породы «Советская шиншилла»), коровы чёрно-пёстрой породы.

При проведении исследований использовались следующие методы:

- Токсико-фармакологические – изучение действия препарата на организм лабораторных животных и коров;
- гематологические – исследование крови лабораторных животных и коров с целью определения гематологических показателей при токсико-фармакологических исследованиях препарата;
- биохимические – исследование плазмы и сыворотки крови лабораторных животных и коров с целью определения биохимических показателей;
- клинические – испытание эффективности препарата в условиях *in vivo* при субклиническом мастите коров
- статистические – обработка полученного цифрового материала с использованием метода вариационной статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту.

Положения, выносимые на защиту:

- Результаты токсикологического исследования препарата Мастифит;
- Ранозаживляющее и противовоспалительное действия препарата Мастифит;
- Результаты бактериологического анализа секрета вымени больных субклиническим маститом коров;
- Оценка терапевтической и профилактической эффективности использования препарата Мастифит;
- Экономический эффект полученный от использования Мастифита для лечения и профилактики субклинического мастита коров.

Апробация работы. Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на научных конференциях профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов (Санкт-Петербург 2013-2017г.); II Международного конгресса «Эффективные и безопасные лекарственные средства» по вопросам ветеринарной фармакологии (Санкт-Петербург, 2013 г); III Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург, 2014); IV Международный конгресс ветеринарных фармакологов и

токсикологов «Новые фармакологические средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург 2016); XII Международная научно-практическая конференция «Аграрная наука сельскому хозяйству» (Барнаул, 2017); на научных конференциях молодых ученых и студентов (Санкт-Петербург, СПбГАВМ, 2013-2017г.).

Публикации. Основные положения диссертации опубликованы в 10 печатных работах, в том числе 5 из них в журналах, входящих в список ВАК.

Личный вклад соискателя. Диссертационная работа является результатом исследований автора в период с 2012-2017 гг. Автором самостоятельно поставлена цель и определены задачи исследований. Соискатель самостоятельно выполнил большую часть научных исследований. Систематизировал и проанализировал полученные результаты. Соавторы научных публикаций не возражают против использования в диссертационной работе материалов совместных исследований В.А. Барышева.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, списка использованной литературы и приложения. Работа содержит 26 таблиц, 16 рисунков. Список литературы включает 265 наименований, в том числе 93 иностранных авторов.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Мастит крупного рогатого скота является одним из самых распространенных заболеваний и наносит большой экономический ущерб сельскому хозяйству во всем мире [190;205]. Экономические потери от заболевания животных маститом складываются из уменьшения молочной продуктивности коров и снижения качества молока (на 10%), траты связанные лечением больных коров и гибелью животных [73;].

По мнению ряда авторов суммарные потери надоев молока в год, при клиническом мастите коровы, плюс потери продукции, вследствие неполного восстановления животного, составляет в среднем 226,8 кг [169].

В странах с развитым молочным скотоводством мастит регистрируют у 20-50% поголовья [117;215].

По мнению А. Ronningen and K.Ritten (1995) введение промышленных технологий в животноводство, использование гормональных препаратов с целью увеличения молочной продуктивности, играют важную роль в возникновении и распространении мастита.

Главным фактором, вызывающим экономические потери при клинических и субклинических маститах является снижение молочной продуктивности у больных животных. При этом, как отмечают авторы, значительно изменяются санитарно-технологические свойства молока, полученного от больных маститом животных[10;75;88; 204; 159]..

Ущерб от заболевания маститом значительно выше, чем совокупные убытки от других заболеваний животных вместе взятые [61; 141].

По данным международной статистики суммарный, ежегодный ущерб от мастита в мире оценивается в 35 миллиардов долларов. В США на мероприятия по лечению и профилактики мастита коров ежегодно тратится 1,5-2 миллиарда долларов. В результате заболевания коров субклиническим маститом ущерб достигает 960 миллионов долларов [217;262].

В Канаде убытки от мастита достигают 2 млрд. долларов. Основные экономические потери были за счет субклинического мастита и достигали 70% [251].

В других странах, с развитым молочным животноводством, ежегодные потери от мастита составляют миллиарды долларов. В Англии уровень заболевания маститом составляет 22% поголовья - 64,87 млн. долларов. В Германии степень заболеваемости маститом достигала 29,9%- 197,7млн. долларов; в Дании маститом болеет 28% поголовья, убыток составляет 20,56 млн. долларов; в Японии – ущерб составляет 79,1,млн. долларов; в Нидерландах экономические потери достигают 45,01млн. долларов [203].

В Польше экономический ущерб от мастита коров составил 90,45 млн. долларов [231].

В Литве убыток причиненный маститом крупного рогатого скота, составил 115,36 млн. долларов [254].

В Финляндии уровень заболевания коров маститом в 1988 году составил 47,8%. К 1995 году поражение коров маститом удалось снизить до 37,8% [213].

По статистике представляемой Министерством сельского хозяйства России, заболеваемость коров маститом в среднем составляет 20-30%, а в северо-западном регионе уровень заболевания маститом достигает 50%

По мнению некоторых исследователей степень поражения клинически выраженным маститом у коров на территории нашей страны варьирует от 10,9 до 43,4%, скрытый мастит регистрируют – от 8,8 до 12% [52;92].

По данным Вафиной [38] степень заболеваемости субклиническим маститом в Тюменской области достигает до 40%. В некоторых хозяйствах Ленинградской области субклинический мастит достигает 56%[41].

По данным Попова Л.К., [121] уровень заболевания маститом в Тамбовской области составлял 12,5-30,9%.

Согласно исследованиям Модина А.Н. [99] в хозяйствах промышленного типа, маститом ежегодно поражается 25,5 - 58,9% животных. Субклинический мастит отмечают у 31,9% коров. Клинически выраженный мастит наблюдали у 7,5% коров.

По мнению Батракова А.А. [22] субклинический мастит регистрируют в 65% случаев. О преобладании скрытого мастита в сравнении с клинически выраженным в несколько раз сообщают Париков В.А. [111], Кузьмин Г.Н. [88].

1.1 Этиология маститов

Заболевание маститом крупного рогатого скота является следствием воздействия различных факторов, действие которых, обычно проявляется в сочетании способствующими возникновению заболевания условий. По мнению некоторых авторов, этиологические факторы возникновения мастита, условно можно подразделить на инфекционные, возникающие в результате воздействия на молочную железу патогенных микроорганизмов и факторы не инфекционной

природы, в результате нарушения гигиенических, технологических условий содержания животных [73;64].

К неинфекционным причинам мастита относятся дерматологические заболевания вымени, нарушение гигиенических параметров содержания животных, несбалансированность кормления, нарушение технологии машинного доения. Хроническая интоксикация организма животного, некачественными кормами, лекарственными препаратами приводит к снижению естественной резистентности организма животных, что свою очередь способствует заболеванию животных маститом.

Дерматологические заболевания вымени, ранения, трещины кожи, ушибы, обморожение вымени, все эти факторы способствуют развитию заболевания молочной железы у животных. Животные с отвисшим, чрезмерно развитым выменем подвержены травмам сосков, что приводит к возникновению мастита [188].

К технологическим факторам, обуславливающим возникновение данной патологии, относят грязь в помещениях, занавоженность выгульных площадок, плохой уход за выменем, нарушение технологии доения и кормления животных [117].

Недостаточное, несбалансированное кормление животных также способствует снижению уровня естественной резистентности организма, в результате чего возрастает риск возникновения мастита.

Часто несбалансированность рациона в сахарно-протеиновом отношении, гиповитаминозы А, Е, дефицит в рационе селена, белковый перекорм, является теми факторами, которые способствуют заболеванию коров маститом

В некоторых кормовых культурах, таких как клевер, соя, кукуруза в фазе молочной спелости, содержатся в больших количествах биологические активные вещества изофлавоны, генистеин, дайдзеин. Моно диета этими кормами часто вызывает бесплодие и другие нарушения репродуктивной функции животных, а также, снижает резистентность тканей молочной железы к возбудителям мастита [174;195].

По данным Латыповой Г.М. [93] на уровень заболеваемости маститом коров напрямую влияют гигиенические параметры в животноводческих помещениях: размер помещения, состоянием полового покрытия, наличие и качество подстилочного материала, системой удаления навоза, режим вентиляции, температурные параметры, уровень влажности в коровнике, загазованность помещений, наличие регулярного и продолжительного моциона.

Повышение уровня заболевания маститом отмечают при стойловом, без выгульном содержании животных. Постоянное нахождение животных в помещении, сопровождается накоплением патогенной микрофлоры и их пассажируют на организм восприимчивых животных [119;256].

Установлена взаимосвязь заболевания животных маститом с метеорологическими условиями. Так, например, в осенний период, когда отмечается повышенная влажность воздуха, резкие перепады температуры, продолжительные осадки, резко возрастает количество животных заболевших маститом [120].

По мнению ряда авторов наиболее существенными в распространении субклинического мастита являются такие факторы риска как неправильная форма сосков, слабая санация вымени, большая численность стад, мойка доильной посуды вручную, дефицит витамина Е и селена в рационах [181;188;196;215].

По данным зарубежных исследований субклинический мастит регистрируют в 90% случаев, тогда как клинически выраженное воспаление встречается лишь в 3-10% [183].

На данный момент ученые выявили около 90 видов различных микроорганизмов которые могут являться причиной возникновения мастита, причем в 90-95% случаев из пораженных долей вымени выделяют стрептококки и стафилококки [187;192;194;201;209;236;261;252;258;262;263].

Виноходова М.В. [41] проводила анализ проб молока от коров больных маститом в хозяйствах Ленинградской области. В пробах молока были выделены следующие виды микроорганизмов: *Escherichia coli* – 22%; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* – 43%, *Streptococcus* gr. B,C, E (*S. agalactiae*, *S.*

dysagalactia, *S. uberis*) – 29%; *Streptococcus* gr. D (*Streptococcus faecalis*) – 0,8%; микроорганизмы рода *Bacillus* – 3%; дрожжеподобные грибы – 2%. При этом *E. coli* часто встречалась в ассоциации с кокковыми микроорганизмами.

У высокопродуктивных животных часто отмечают маститы вызванные энтеробактериями и протекают они в сверх острой и острой злокачественной, реже в хронической и субклинической формах. Возбудителями таких маститов являются *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*, *E. hafnia*, *E. liguefasens*, реже *Citrobacteriae* и др. [185;216].

Кроме того, данные многих ученых показывают, что не только стафилококки, стрептококки и кишечная палочка вызывают маститы, но и коринобактерии, сальмонеллы, микобактерии, микоплазмы, вирусы, грибы [71;31;189;193;253].

Gonzalez R.N. [212], Ziv G. [265] проведя исследование 212 больных маститом коров в течение 14 лет установили, что 167 (79%) животных были выбракованы в результате мастита, причем у 107 коров выделили *E.coli*, у 12- *Klebsiella*, у 11 животных- *St. aureus*, а у 22% возбудителей не было обнаружено.

В настоящее время, среди зарубежных ученых, нет единого мнения о количестве патогенных микроорганизмов, находящихся в тканях вымени, необходимых для развития воспалительного процесса [208].

В этиологии маститов кроме бактерий существенная роль принадлежит микроскопическим грибам, причем маститы микозного происхождения имеют тенденцию к более широкому распространению. Это объясняется массовыми, бесконтрольными применениями препаратов содержащих антибиотики [137].

Несмотря на интенсивные исследования по поиску новых причин, приводящих к маститам, остается около 20-35% клинических маститов неясной этиологии Miltenburg et al. [235]. Автор не нашел возбудителей в 28% случаев при исследовании 1045 проб молока, взятых от больных маститом коров

A.Wedderkopp [260] не нашел возбудителей мастита в 35% случаев из обследованных 6809 проб молока, взятых из четвертей вымени 3783 коров с признаками клинического мастита.

Процент проб молока, от которых не выделен возбудитель, как при клиническом, так и при субклиническом мастите в Нидерландах колеблется в районе 25%. A.J. Barkema et al.[180]. Такой высокий процент отрицательных проб можно было бы объяснить низкой концентрацией в них *E.colli*. Других возбудителей, таких как микоплазмы, дрожжи и др. сложно откультивировать. Но все эти агенты не могут встречаться во всех отрицательных пробах молока, поскольку они не относятся к обычным возбудителям мастита [247].

Высокий процент маститов неясной этиологии наводит на мысль, что их могут вызывать вирусы. Это утверждение в 1998 году подтвердил Watts J.L.[259] Он идентифицировал несколько вирусов из проб молока больных маститом коров, тем самым сделал заключение о сложной этиологии мастита.

K.S.Zdunczy, J.Malecki-Tepich et al. (2001) изучали значение повышения концентрации эстрогенов в крови коров, в конце лактационного периода, на возникновение болезней вымени. Результаты исследований показали, что повышение уровня эстрогенов обуславливает возникновение маститов в поздние стадии стельности. Были раскрыты механизмы повышенной предрасположенности вымени к инфекциям под влиянием эстрогена.

Неправильный режим запуска способствует росту числа заболевания маститом в период сухостоя в 60% случаев. В результате воздействия патогенной микрофлоры скопившиеся вымени часть секрета разлагается, происходит разрушение белков, повышается рН, что в свою очередь способствует развитию заболевания. При запуске коров, больных субклиническим маститом, развитие в клинически выраженную форму мастита у животных в период сухостоя происходит от 20% до 70% случаев [117;118].

Отмечена закономерность, что чаще всего мастит регистрируют у тех коров, которые дают наибольшие удои, и реже встречается у кров с меньшими удоями[121].

Так, в своих работах В.Д. Соколов [148;149;150] указывает, что иммунодефицитные состояния (ИДС) и стрессы, давно уже стали неотъемлемым звеном в современном животноводстве. Причиной этому, он называет ухудшающаяся

экологическая ситуация, накопление вредных веществ в биосфере, нарушение оптимальных условий кормления и содержания животных.

В.И. Слободяник [139;140] утверждает, что воспаление молочной железы у коров в сухостойный период возникает на фоне гормональных, клеточных и иммунологических нарушений связанных с перестройкой организма животных во время запуска.

В.М. Гулина [52] считает, что ведущим фактором в возникновении и проявлении воспалительного процесса вымени является снижение общей резистентности организма животных.

1.2 Методы диагностики мастита у коров

Главной особенностью субклинического мастита у коров, является отсутствие явных клинических признаков заболевания.

В молоке больных животных развивается и накапливается патогенная микрофлора и продукты их метаболизма. Изменяется биохимический состав молока, в нем снижается содержание казеина, жира, молочного сахара, кальция, что приводит к снижению гигиенического качества молока. Из-за серьёзности проблемы многие отечественные, так и зарубежные исследователи считают, что усилия ветеринарных специалистов должны быть направлены на своевременную диагностику данного заболевания [45;46;64;111;127].

По мнению ряда авторов при заболевании животных скрытой формой мастита удой молока из пораженных четвертей снижается в среднем на 10-40%, что вполне может служить сигналом для проведения дополнительного диагностического теста [63;64].

Для диагностики мастита широкое применение получили цитологические методы, основанные на определении соматических клеток в молоке. При проведении цитологических исследований была выявлена определенная закономерность в количестве соматических клеток в молоке у здоровых и больных маститом животных. Уровень соматических клеток молока здоровых животных составляет примерно 340-350 тыс/мл, а при заболевании коров маститом количество соматических клеток резко возрастает [104;163;164;208].

Для диагностики субклинического мастита, в условиях хозяйства, разработаны специальные экспресс тесты – димастин, мастидин, масттест, мастоприм. В зарубежных странах в качестве диагностических тестов используют пробу Уайтсайда, кетотест, алфа тест и др.[72;102;104;116;118].

Некоторые исследователи отмечают недостаточную эффективность применяемых цветных индикаторных тестов в сухостойный и молозивный периоды. В эти периоды реакции на мастит бывают ложно положительными из-за высокой щелочной реакции секрета у сухостойных коров и повышенной кислотности секрета молока у коров в молозивный период. Поэтому показаниям экспресс тестов нельзя придавать решающего значения [164].

Многие авторы утверждают, что продуктивность зависит от состояния обмена веществ, стресс факторов, стадии полового цикла. Данные факторы не влияют на уровень соматических клеток в молоке.

Для диагностики мастита в Израиле разработана компьютеризированная система Afimilk, принцип действия которой состоит в определении соотношения между продуктивностью и электрическим сопротивлением молока. Процесс диагностики в расчете на одну корову длится 3-6 секунд. По данным авторов, предотвращенный ущерб в расчете на корову составляет за месяц 120кг молока[186].

Н.В. Ланская, А.А. Тихонова [92] предложили способ диагностики, основанный на измерении биоэлектродного потенциала в биологически активных точках вымени. Установлено, что при субклиническом мастите биопотенциал составляет в среднем 49,05 мкА, что может служить диагностическим тестом.

1.3 Методы лечения маститов у коров

Среди многочисленных способов терапии маститов, на сегодняшний день, можно выделить две основные группы: с применением антибиотиков и без применения.

Для лечения больных маститом коров очень часто применяют как отдельные антибиотики, сульфаниламиды, так и комплексные соединения на их основе:

мастисаны А, Б, Е, мастицид, аэродит, супермастикорт, мастаэрозоль, масталон, тетраолеан, неотил, септомаст, эримаст и др. [88;141;265].

Mwakipsile et al. [238] установили, что лечение маститов, вызванных *St. aureus* с помощью антибиотиков вызывает повышение соматических клеток в молоке, и, в последующем, снижает молочную продуктивность на 14%.

Применение противомаститных препаратов, основу которых представляют антибиотики, довольно часто отрицательно сказывается на иммунной системе организма животных, в результате чего наблюдается угнетение как локального, так и общего неспецифического иммунитетов [170; 149; 140; 34; 55; 64; 84; 122; 126; 229].

Кроме того, в последнее время, патогенные микроорганизмы все интенсивнее вырабатывают устойчивость к антибиотикам, в результате чего снижается эффективность лечения мастита антибактериальными препаратами [64;56;78;176;184;211].

В связи с этим бурно развивается направление по применению без медикаментозных методов терапии маститов: акупунктуры, электропунктуры, лазеропунктуры, гомеопунктуры [1;11;12;56;68;135;136].

Считается, что точки акупунктуры и меридианы относятся к энергоинформационной системе организма и поэтому достаточно ввести соответствующую информацию в специально подобранные точки, и она должна достигнуть места назначения. Фитоакупунктуру маститов осуществляли путем внутрикожных инъекций в точки акупунктуры настоя толокнянки в дозе 0,2 мл посредством механического безигольного инъектора БИ-7 ежедневно, курс лечения составлял 8-9 дней [45].

В.Н. Чучин [167] применял электропунктурную терапию серозных маститов с помощью медицинского аппарата для электроаналгезии Элита 4м, который был усовершенствован и имел частоту импульсов от 90-50 Гц. Применение указанного способа лечения больных серозным маститом коров, обеспечивало выздоровление всех животных.

Путем воздействия электромагнитного поля УВЧ на молочную железу коров, больных скрытой формой мастита, получен хороший терапевтический эффект. Метод позволяет проводить лечение коров, в процессе доения, без применения химических средств и получать экологически чистое молоко [11;12].

И.В. Фисенкова [161] для лечения мастита коров использовала аппарат ЛПДА-2УВЧ. Терапевтический эффект от УВЧ облучения, при субклиническом мастите составил 100%. При терапии катарального мастита лечебный эффект составил 75%. При этом было отмечено положительное влияние на рефлекс молокоотдачи и увеличение суточных удоев за счет термостимуляции вымени.

А.М. Дерябин с соавт. [57] для лечения животных со скрытым и острым серозным маститом применили препарат виватон, представляющий собой комплекс из лечебных трав и нашатырного спирта. Его наносили на кожу вымени 2-3 раза в день после доения, сочетая массажем вымени. Эффективность проводимых лечебных процедур составила 94,5%.

А.В. Парахин, Ю.В. Корягина [110] терапию субклинического мастита коров осуществляли путем электропунктурного воздействия прибором ПЭРТ-5, в течение шести дней. Учет эффективности курса лечения проводили через семь дней. Терапевтический эффект составил 78,6%.

Cheol-Yong Hwang et al. [198] для лечения субклинического мастита, вызванного *St.aureus*, разработали автогенный токсойд-бактерин, который представляет собой особый тип вакцины. Его вводили подкожно в область надвымянных лимфоузлов. Терапевтический эффект составил 77%.

В.Г. Казеев, с соавт. [68] и другие провели оценку эффективности лечения при акушерско-гинекологических заболеваниях коров низкоэнергетическим излучением, генерируемым лазерным аппаратом «Орион-МВ». Для лечения коров с маститами использовали излучатель для накожного применения, воздействие осуществлялось на пораженные доли вымени в области основания сосков. При скрытом мастите эффективность монолазерного лечения составила 93, 9%.

Для проведения терапии больных маститом коров, делаются попытки использования гелий-неоновых лазеров малой мощности [56].

Н.В. Ливерко, с соавт. [94] экспериментально применили магнитно-инфракрасно-лазерное вымени больных субклиническим маститом коров. Для этой цели использовали терапевтический аппарат Милта-МВ в режиме от 512 до 4096 Гц, экспозиция 1-2 минуты. После 4-8 сеансов терапевтическая эффективность лечения составила 88,19%. Уровень соматических клеток в молоке снизился на 37%

На сегодняшний день, многие ветеринарные специалисты, для повышения эффективности антимикробных химиотерапевтических лекарственных средств используют иммуностимуляторы, органические кислоты, пробиотики и другие биологически активные вещества (БАВ), способные активизировать естественную резистентность организма животных [5;6;7;8;59;82;103;134;204;219;264].

По мнению В.Д. Войтенко [42], большинство заболеваний сельскохозяйственных животных протекает на фоне иммунодефицита. Совместное применение специфических химиотерапевтических средств и иммуномодуляторов, способствует активизации защитных сил организма животных, и сокращает сроки лечения заболевания.

В.И. Слободяник [140] считает, что для эффективной профилактики и лечения маститов коров необходимо сочетанное применение антимикробных препаратов и иммуномодуляторов.

В ветеринарной практике широкое применение нашли такие иммуностимуляторы как тимоген, тималин, стимаден, эраконд. Эти препараты по своим характеристикам, по степени активирования иммунного ответа, намного превосходят импортные средства. Также в настоящее время, широко стали применять препараты, являющиеся индукторами интерферона, которые, активируя интерферон стимулируют внутриклеточный иммунитет. К таким препаратам можно отнести интерлейкины, анандин, циклоферон [142;149;152;153].

Париков В.А. [111] считает, что для успешной терапии мастита коров необходимо сочетание антимикробных средств и биологически активных веществ.

К таким биологически активным веществам относят витамины, ферменты, гормоны и микроэлементы, дрожжи, пробиотики. Эти вещества способствуют нормализации обмена веществ у животных, активизируют систему естественной резистентности и, тем самым способствуют повышению эффективности противомаститной терапии.

Некоторые авторы рекомендуют для лечения и профилактики мастита применять пробиотики [82;103;134;264].

Т.А. Трошина, В.А. Антипов (2007) для коррекции иммунологического статуса коров предложили препараты селена. Проведенные ими исследования показали, что использование селенсодержащих препаратов способствует нормализации обменных процессов в организме животного и повышению иммунологического статуса опытных коров.

Селен является необходимым микроэлементом. Он принимает участие в регуляции обмена веществ, входит в состав множества биологически активных веществ. Находится в синергидной зависимости с витамином Е, является антиоксидантом. Контролирует протекание радикального окисления, принимающего участие в развитии патологического процесса. Способствует усвоению йода щитовидной железой.

В.А. Париков [111] в качестве лечебно-профилактического средства при мастите предложил применять селен содержащий препарат деполен. По их данным применение этого препарата снижает уровень заболевания маститом на 20-30%.

Л.Ю.Карпенко, А.И. Енукашвили [70] рекомендуют для повышения общей резистентности, улучшения гомеостаза животных, препарат «Хелавит», представляющий собой комплекс микроэлементов, находящихся в соединении с биолигандами. Благодаря хилатному соединению сходному с транспортными белками организма, обеспечивается высокая усвояемость микроэлементов.

В современной ветеринарной практике с большим успехом применяют препараты содержащие йод и серебро. Эти микроэлементы являются универсальными антисептиками. При длительном или систематическом

применении, серебро и йодсодержащих препаратов, не происходит развитие резистентности микроорганизмов, благодаря чему, можно проводить лечение без учета чувствительности патогенной микрофлоры.[86;93;97;138]

Благодаря высокому раздражающему действию йода и серебра, использование препаратов на их основе, ограничено наружным применением. Разработка препаратов, где эти элементы находятся в органически связанном состоянии, позволила расширить сферу их применения.

D. Edinger [206;207] проводил обработку сосков коровам и нетелям с 260-ого дня стельности и до отела, три раза в неделю, путем погружения их в бактерицидный раствор, содержащий 0,1%-ный поливидоновый йод. После проведенного курса лечения, в пробах молока, взятых за первые пять дней после отела от этих животных, наблюдали значительное снижение бактериальной обсемененности.

А.Ф. Кузнецов, С.В. Литвяков [86] для лечения маститов у коров применяли йодный препарат Монклавит. Наблюдения выявили лечебную эффективность Монклавита при серозных, фибринозных и фибринозно-гнойных маститах. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдали при одновременном назначении Монклавита интерцистернально и наружно.

Лунегов А.М. [97] предложил для лечения и профилактики маститов и эндометритов коров лекарственный препарат, представляющий собой смесь ионов серебра и мирамистина. Сочетанное применение ионов серебра и мирамистина способствует потенцированию их действия.

В настоящее время появились и были внедрены в практику работы ветспециалистов, экологически чистые и безвредные для организма животных и человека противомаститные средства.

И.Г. Конопельцев с соавт. [83] проводили интерцистернальное введение 10 мл озонированного подсолнечного рафинированного масла при субклиническом мастите. Выздоровление наступало у 94,4% коров. В крови у выздоровевших животных увеличивалось количество гамма глобулинов на 16,4%, снижалось количество лейкоцитов на 12%.

Р.М. Линд с соавт. [95] для лечения серозного и катарального мастита использовали препарат СГОЛ-1-40, представляющий собой молочную гидролизованную сыворотку, обогащенную лактатами. Выздоровление наступало через 2-3 дня после начала лечения.

А.И. Варганов, с соавт. [34] для терапии катарального и гнойного мастита применили новое лекарственное средство пеносепт. Препарат представляет собой суспензию из антимикробных веществ и экстракта крапивы двудомной на масляной основе. Пеносепт применяли интрацистернально по 10 мл 1 раз в день, утром, после завершения процесса доения. Эффект от проведенного лечения был на уровне 96,6%.

П.А. Красочко, В.Е. Иванов [85] использовали препарат из прополиса в инъекционной форме. В ходе лечения у коров опытной группы, первоначальный уровень соматических клеток в молоке повышался и на 3-7 сутки приходил к нормальным показателям. Лечебная эффективность препарата составила 90%.

В последнее время, многочисленные исследователи во всем мире, уделяют много внимания к лекарственным препаратам на растительной основе, что обусловлено низкой токсичностью, экологической чистотой данных препаратов и, несомненно, высокой эффективностью, которая со временем не снижается.

На данном этапе, в ветеринарной медицине 40% используемых лекарственных средств, являются препаратами растительного происхождения. Биологические активные вещества растения, введенные в организм животного даже в незначительном количестве, вызывают определенный физиологический эффект. Преимущество препаратов из растительного сырья заключается в комплексности их действия на организм животного. Эти препараты воздействуют на разные мишени патологического процесса и, оказывают, в том числе и адаптогенную функцию [51;89;91;107;124;160;210].

Появление новых технологий при изготовлении лекарственных средств из растительного сырья, позволяет синтезировать новые биологически активные вещества, имеющие высокую терапевтическую эффективность [66;133].

Среди биологически активных веществ, синтезируемых из растений, наибольшую ценность представляют флавоноиды, алкалоиды, гликозиды, сапонины, эфирные масла. Все эти вещества являются активными метаболитами растений, их активность зависит от качественного и количественного состава, способа их выделения [33;51;54;123;191;200;210].

Флавоноиды представляют собой гетероциклические соединения производные флавона. На данный момент насчитывается более 24 групп флавоноидных соединений. Флавоноиды оказывают сосудоукрепляющие действие, кардиотропное, желчегонное, гепатозащитное, противовоспалительное и антимикробное действия. Противовоспалительное действие флавоноидов связано с их сосудоукрепляющей и антиоксидатной активностью. Флавоноиды также способны тормозить синтез простагландинов и других медиаторов воспаления [123;124].

Сапонины являются одной из разновидностью гликозидов и обладают широким спектром биологических свойств, которые проявляются противовоспалительным, антигистаминным, отхаркивающим действиями. За счет структурного сходства с кортикостероидами, сапонины способствуют регулированию водно-солевого обмена, оказывают антиаллергическое действие. Задерживают рост опухолей. Сапонины также проявляют адаптогенное и стимулирующее воздействие на организм.

Фитонциды – сложные органические соединения, имеющие различный химический состав. Обладают бактерицидным и фунгицидным действиями. К типичным представителям фитонцидов можно отнести эфирные масла, представляющие собой сочетание различных терпеноидных и терпеноподобных соединений. Наибольшую ценность для медицины представляют азулен и хамазулен. Эти соединения оказывают подавляющее влияние на синтез простагландинов, и тем самым оказывают противовоспалительное, болеутоляющее действия. Хамазулен активизирует тканевое дыхание, благоприятно воздействует на факторы неспецифической резистентности, способствуя усилению иммунитета [91;107;197].

Ряд авторов предложили в качестве биологически активных веществ зелень хвойных деревьев, являющиеся ценным источником большого спектра биологически активных веществ таких как ксантофиллы, стерины, финтоциды [53].

Н.В. Ланская, А.А. Тихонова [92] для лечения субклинического мастита применяли фитотерапевтические средства в виде 20% растворов лекарственных трав. Наиболее эффективными оказались такие фитосредства как настои зверобоя, тысячелистника, крапивы и хвоща. Отмечено, что биоэлектрод потенциал в биологически активных точках в период лечения снижался и значительно повышался после выздоровления животных.

Е.В. Ильинский, А.Н. Трошин [66] предложили для терапии мастита фитохимиотерапевтический препарат уберсан, предназначенный для накожных аппликаций. Входящие в состав препарата компоненты (антисептик, иммуномодулятор, экстракты лекарственных растений, анестетик), обеспечивают локальный иммунитет и регенеративные процессы. Терапевтическая эффективность при скрытом мастите составляет 97,4%.

для лечения мастита у коров использовали настойку листьев эвкалипта. Благодаря содержащимся в листьях эвкалипта эфирным маслам, дубильным веществам, препарат обладает антимикробным и противовоспалительным действиями.

А.И. Николаев (1987) предложил для лечения субклинического мастита коров, настойку чеснока, получив хороший терапевтический эффект. Терапию мастита проводили в сравнении с мастисаном-А. Молоко после применения препарата чеснока, возможно, использовать без ограничений, после лечения мастисаном-А ограничение составляет 7 дней.

И.И. Тетерев, А.В.Филатов [157] применили препарат биогель-10 при лечении субклинического мастита. Действующим веществом препарата является прополис. В ходе исследований установили более высокую эффективность применения биогеля-10 по сравнению с мастисаном-Б. В результате эксперимента для полного выздоровления животных потребовалось на 23,7% меньше

интрацистернальных введений биогеля-10 по сравнению с контрольным препаратом.

А.К. Джавадов, Т.Н. Афонина [58] для лечения коров с серозным маститом использовали настой из листьев шалфея (1:10). Препарат применяли интерцистернально в дозе 40 мл. Проведенный эксперимент показал, что применение настоя из листьев шалфея приводит к излечению за 3-4 дня и продуктивность животных восстанавливается полностью. Также был предложен для лечения субклинического мастита фитогель с подорожником. Терапевтический эффект составил 87,5%.

Тетерев И.И. с соавт. [157] для лечения мастита коров применяли экстракт почек тополя и получили высокий терапевтический эффект.

Осуществляя поиск эффективных и безопасных лекарственных средств, многие авторы обращают внимание на высокое биологическое действие различных веществ в чрезвычайно малых концентрациях.

Экспериментально установлено влияние сверхнизких концентраций ионов металлов, химических веществ, гормонов, витаминов, пептидов на изменение биологического ответа у культур клеток, микроорганизмов, а также тканей животных и растений [60;39;222].

Многочисленные исследования указывают, на высокую восприимчивость организма к малым дозам биологически активных веществ. Терапевтический эффект от применения лекарственных веществ в малых дозах, оказывается во многих случаях выше, чем при назначении лекарственных препаратов в классических дозировках [4;125;144;145].

Описан эффект воздействия феромонов насекомых в низких концентрациях 10^{-17} М. Также установлено, что эффект феромонов может быть вызван единичными молекулами. Механизм действия биологически активных веществ в микродозах складывается из прямого и косвенного воздействия. Прямое воздействие осуществляется путем взаимодействия активного компонента с рецепторами клеток и возбуждения их. Косвенное воздействие заключается в том, что вещества возбуждая рецепторное поле, запускают целый каскад

биохимических реакций, в том числе способствуют выработке цитокинов регулирующих течение патологических и физиологических процессов в организме [4;96;98].

Один из методов терапии с использованием веществ в низких концентрациях используется при гомеопатическом способе лечения животных.

А.В. Липин [96] рекомендует при субклинических и катаральных маститах проводить лечение гомеопатическими препаратами фирмы Heel Траумель и Хелидоникум-гомаккорд. Препараты являются активными регуляторами окислительно-восстановительных процессов в организме животных, оказывающими выраженный анальгезирующий эффект.

О.В. Панферова [109] использовала гомеопатический препарат мастометрин фирмы «Хелвет» (Россия) при лечении катарального и субклинического маститов. В состав препарата входят пять компонентов: Sepia, Pulsatilla, Lachesis, Sabina и препарат АСД фракция-2 в гомеопатизированном виде. При субклиническом мастите препарат применялся двукратно, с интервалом 24 часа. Выздоровление животных наступало через 4-5 дней после начала лечения.

Н.В. Кирсанов [76] при лечении маститов в качестве базового препарата применял мастометрин, обладающий направленным противовоспалительным действием на репродуктивные органы. Дополнительно использовал препарат травмагель, который обладает местным противовоспалительным, регенерирующим, кровоостанавливающим действиями. Лечение 16 коров опытной группы велось по схеме: мастометрин 5мл подкожно, в надвымянную складку 1 раз в день в течение трех дней; травмагель- в дозе 5мл интерцистернально 1 раз в день в течение трех дней. На четвертый день проводили диагностику. В течение четырех дней выздоровление наблюдалось в 81,25% случаев. Этот факт, по мнению автора, убедительно доказал высокую терапевтическую эффективность гомеопатических препаратов в сравнении с ранее применяемыми антибиотиками. Автором также отмечено, что при применении гомеопатических препаратов отсутствует «срок ожидания» и молоко из здоровых четвертей пригодно к употреблению даже во время лечения.

О.А. Кутузова [90] применяла для лечения маститов имеющих травматическое происхождение гомеопатические препараты оподельдок №401. Препарат наносили наружно, на пораженную долю вымени, после каждого доения. Наружное нанесение опельдока №401 сочетали с подкожным введением препарата Траумель, в дозе 5мл двукратно, через день. И, автор получила выраженный терапевтический эффект уже на третьи сутки.

Д.Л. Маслов [98] изучал действие мастометрина при субклиническом мастите коров. мастометрин применяли подкожно, в дозе 5мл, в надвыменную складку, 1 раз в день, в течение 6 дней.

Использование для лечения коров мастометрина сопровождается достоверным увеличением в крови количества лимфоцитов, базофилов, сегментоядерных нейтрофилов и повышением концентрации IgG. Позволяет добиваться выздоровления 83,33% коров.

Н.Н. Шкиль, Е.А. Капитонов [172] применяли гомеопатический препарат мастигом при субклиническом мастите. Препарат вводили внутримышечно, в дозе 1мл/100кг живой массы животного, 1 раз в день в течение 3 дней.

Полученные данные показывают, что использование мастигома сокращает сроки лечения на 2 дня. Снижение затрат на лечение и ущерба от браковки молока сократилось в 20 раз.

По мнению Соколова В.Д. [144;145], применение гомеопатических препаратов сводит до минимума возникновение побочных эффектов от применения лекарств, а также отмечает, что трудно назвать область ветеринарии, в которой бы не испытывались гомеопатические препараты. Ветеринарная гомеопатия даже обгоняет медицинскую, например, при использовании гомеопатических средств для повышения иммунного ответа организма, при групповых способах назначения.

Н.Л. Андреева, Т.В. Новосодюк [4] считают, что перспектива широкого использования гомеопатических препаратов в ветеринарной практике, predetermined высокой эффективностью и отсутствием побочного и токсического воздействий на организм животных. В процессе использования

данных препаратов, удастся избежать накопления токсических продуктов метаболизма лекарственных веществ. Получить экологически чистую продукцию, что трудно достичь после применения традиционных химиотерапевтических средств.

Все более широкое распространение гомеопатических методов лечения различных форм заболеваний у животных, позволяет говорить о формировании нового научного направления в медикаментозной терапии – ветеринарной гомеопатии [4;30;76;90;96;98;109;125;144;145;172;257].

Анализ доступной литературы позволяет сделать вывод о том, что наиболее перспективными направлениями лечения коров с субклинической формой мастита, следует считать применение экологически чистых фито- и гомеопатических лекарственных препаратов, в сочетании с физиотерапевтическими методами лечения, дающими высокую терапевтическую эффективность. Совокупность этих методов позволяет получить безвредную и главное безопасную сельскохозяйственную продукцию.

1.5 Профилактика мастита коров

С целью предупреждения мастита следует, в первую очередь, обеспечить животным сбалансированное, полноценное кормление. Регулярно проводить диспансерное обследование, включая диагностические исследования. Важная роль должна быть отведена своевременной санации коровника, доильного оборудования, а также организации санитарных дней на молочных фермах [114].

За последнее время, широкое распространение получили методы фармакологической профилактики мастита у коров. Теоретической основой этого метода является то, что патогенные микроорганизмы могут накапливаться в складках кожи на кончиках сосков. Во время доения микроорганизмы смываются с кожи и при образовании вихревых потоков молока могут проникать через открытый сосковый канал в цистерну. При этом методе после каждого доения соски погружают в раствор дезинфектанта (йодофоры, хиносефт, хлоргексидин,

дипал концентрат). Дезинфекция сосков позволяет уменьшить в 2 раза число новых случаев мастита [137].

В.Барабаш, Л.Тихонова [13] применяли метод гидравлической акупунктуры с целью профилактики маститов и повышения молочной продуктивности коров, начиная с первого дня после отела. Акупунктурную стимуляцию биологически активных точек, проводили путем внутрикожного впрыскивания в них 10%-ного раствора хлорида кальция, по 0,2 мл, с помощью безыгольного инъектора. Установлено, что в среднем на одну корову в опытной группе было получено за фактическую продолжительность одной лактации, в перерасчете на 4%-ное молоко, на 1218 кг (7,4%) молока больше, чем в контрольной.

О.П. Татарчук [156] отмечает, что микоплазмы могут оказывать значительное влияние на развитие мастита коров. Автор предлагает использовать фармазин-200 для профилактики мастита коров в сухостойном периоде. Фармазин рекомендуется вводить за 14 дней до отела по 10мг/кг однократно, внутримышечно на протяжении трех дней. Этот вариант лечения повышает эффективность профилактики мастита на 20%.

Г.М. Андреев [3] выделяет особую форму мастита - некротическую. В профилактике данной формы мастита, важная роль должна отводиться текущей и плановой дезинфекции скотных дворов и выгульных двориков, где анаэробная микрофлора пассажируется в навозной пыли, и длительное время сохраняет патогенные свойства.

Успешно бороться с маститами позволяет использование альтернативного подстилочного материала, с проведением санитарной обработки окружающей среды. Кроме того, неблагоприятное влияние на вымя, доильной аппаратуры, устраняют проведением промывки стаканов после выдаивания каждой коровы, изоляцией больных животных или доением их в последнюю очередь. Важно соблюдать правильный режим работы доильного оборудования при доении, не допускать колебаний вакуума и осуществлять раннее выявление больных животных [37;64;73;105;119].

W.Nelson, Ph.D.Philpot [240] разработали программу по профилактике мастита коров, которая состоит из нескольких пунктов. Хозяйствам следует внедрить высокий уровень гигиены, включая дезинфекцию сосков после доения, использовать современные доильные аппараты, проводить лечение всех четвертей у всех коров в период сухостоя, выбраковывать коров с хроническим маститом. За десятилетний период научных исследований в различных странах авторы подсчитали, что затраты на осуществление программы составляют 130 долларов на корову в год. Но фермеры получают 4 доллара прибыли с каждого вложенного доллара. Это связано с тем, что в хозяйствах произойдет снижение количества клинических маститов, снижение аномального молока с микроорганизмами и антибиотиками, более продолжительного периода хозяйственного использования коров.

W. Brade [189] считает, что профилактику маститов следует начинать с уничтожения микоплазменной инфекции в стадах. Следует проводить мониторинг над уровнем соматических клеток в молоке у каждой коровы через десятидневный интервал.

В Канаде разрабатываются программы по профилактике маститов в зависимости от вида возбудителя. G.P.Keefe [218] разработал программу по искоренению мастита, который вызывает самый распространенный в Северной Америке возбудитель данного заболевания *Str. agalactiae*. Главным пунктом программы является своевременная выбраковка коров с клиническим и хроническим маститом.

Анализируя пункты программ, касающиеся профилактики маститов в период сухостоя, Сидоркин В.А. с соавт. [137] предлагают во избежание осложнений (гипогалактия) заменить тотальную обработку поголовья выборочным применением препаратов на тех животных, у которых мастит обнаружен цитологическим методом. По мнению авторов, следует изыскать лекарственные средства санации вымени, которые могут быть использованы путем нанесения на кожу пораженных маститом долей.

В.Н. Бочкарев, Н.А. Федотова [30] для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний в послеродовый период, применяли гомеопатический препарат лиарсин за 28 и 21 день до отела в дозе 5мл внутримышечно. Проведенные эксперименты показали, что уже после применения препарата лиарсин, в крови подопытных животных, увеличивалось содержание гемоглобина на 14,7%. Одновременно отмечали увеличение количества эритроцитов в подопытной группе и снижение лейкоцитов.

На фоне снижения биохимических показателей крови коров в контрольной группе, в подопытной группе за 10-14 дней до отела, отмечали увеличение содержание общего белка на 28,51%; кальция – на 52,08%; неорганического фосфора - на 28,83%; резервной щелочности – на 7,32%; каротиноидов – на 129,82%; глюкозы – на 21,88%.

В результате проведенного эксперимента подопытной группе отметили снижение случаев заболевания послеродовым эндометритом на 21,9%, случаев задержания последа было меньше на 17%.

Таким образом, использование у животных комплексного гомеопатического препарата лиарсин позволило значительно улучшить морфологический и биохимический состав крови у коров в сухостойный период, что в свою очередь отразилось на снижении заболеваемости животных акушерско-гинекологическими патологиями в послеродовый период.

1.6. Заключение по обзору литературы

Анализируя данные описанные в научной литературе можно отметить, что, по мнению отечественных, так и зарубежных исследователей, мастит крупного рогатого скота имеет широкое распространение и наносит огромные убытки сельскому хозяйству во всем мире. Все исследователи единодушно считают распространение мастита одной из актуальнейших проблем современной ветеринарной медицины.

В молоке от пораженных маститом коров изменяется биохимический состав. В таком молоке значительно возрастает количество соматических клеток,

щелочность и плотность. Значительно снижается количество молочного жира, лактозы, казеина и микроэлементов. Возрастает бактериальная обсемененность и уменьшается бактерицидная активность молока. В конечном итоге, такое молоко теряет питательную ценность и становится не безопасным для здоровья людей.

По мнению большинства авторов в комплексе лечебно-профилактических мероприятий по борьбе с маститом коров, профилактические мероприятия занимают ведущее место. Чтобы снизить уровень заболевания маститом в хозяйствах, в первую очередь, нужно улучшить гигиенические условия содержания животных. Необходимо полноценное и сбалансированное кормление. Большое внимание нужно уделить техническому состоянию доильного оборудования. Доильные аппараты и молочная посуда должна подвергаться регулярной санитарной обработке. Производить регулярную диагностику на субклинический мастит.

За последнее время, широкое распространение получили методы фармакологической профилактики мастита у коров. Многие авторы предлагают с профилактическими целями вводить сухостойным коровам антибиотики. У такого метода профилактики есть существенные недостатки. Главным недостатком является то, что антибиотики активнее всего действуют в острой фазе воспаления, когда наблюдается интенсивное размножение микроорганизмов. Применение антибиотиков в сухостойный период, не может гарантировать уничтожение патогенной микрофлоры. Другим отрицательным моментом профилактики, с помощью антибиотиков, является тот момент, что невозможно создать необходимую концентрацию препарата и, поэтому такой способ способствует появлению все большего числа антибиотико-резистентных организмов.

Для лечения больных маститом коров очень часто применяют как отдельные антибиотики, сульфаниламиды, так и комплексные соединения на их основе: мастисаны А, Б, Е, мастицид, аэродит, супермастикорт, мастаэрозоль, масталон, тетраолеан, неотил, септомаст, эримаст и др.

Применение противомаститных препаратов, основу которых представляют антибиотики, довольно часто отрицательно сказывается на иммунной системе

организма животных, в результате чего наблюдается угнетение как локального, так и общего неспецифического иммунитетов.

Попадание антибиотиков в сборное молоко, снижает его санитарное качество и не допускается к приемке. Установлено также, что препараты на основе антибиотиков могут оказывать негативное воздействие на иммунологическую реактивность животных, что может объяснять недостаточную эффективность лечения.

Кроме того, в последнее время патогенные микроорганизмы все интенсивнее вырабатывают устойчивость к антибиотикам, в результате чего снижается эффективность лечения мастита антибактериальными препаратами.

Мастит крупного рогатого скота является полиэтиологичным заболеванием. Для полноценного, эффективного лечения воспаления молочной железы, зачастую не достаточно одних антибиотиков. По мнению многих авторов, монотерапия антибиотиками, очень часто приводит к рецидивам заболевания и снижению молочной продуктивности впоследствии. При поиске современных противомаститных средств нужно обязательно учитывать физиологию воспалительного процесса. Современные лекарственные средства, направленные на лечение воспаления молочной железы, должны обладать комплексным действием. Поэтому, ученые во всем мире, проводят научные изыскания по поиску новых лекарственных препаратов, сочетающих в себе антимикробное, противовоспалительное и иммуномодулирующее свойства.

В последнее время, многочисленные исследователи во всем мире, уделяют много внимания к лекарственным препаратам на растительной основе, что обусловлено низкой токсичностью, экологической чистотой данных препаратов и, несомненно, высокой эффективностью, которая со временем не снижается.

Появление новых технологий при изготовлении лекарственных средств из растительного сырья, позволяет синтезировать новые биологически активные вещества, имеющие высокую терапевтическую эффективность.

Анализ доступной литературы позволяет сделать вывод о том, что наиболее перспективными направлениями терапии коров с субклинической формой

мастита, следует считать применение экологически чистых фито и гомеопатических лекарственных препаратов, в сочетании с физиотерапевтическими методами лечения, дающими высокую терапевтическую эффективность. Совокупность этих методов позволяет получить безвредную и главное безопасную сельскохозяйственную продукцию.

Следовательно, препараты на растительной основе и гомеопатические средства можно с успехом использовать в борьбе с воспалением вымени, как с терапевтической, так и с профилактической целями. Это и послужило причиной создания нового препарата Мастифит, и выбор гомеопатического препарата Мастинол, для определения эффективности их использования, при лечении субклинического мастита у коров.

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследования

Научные исследования проводили с 2010 по 2017 г. на кафедре фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт–Петербургская государственная академия ветеринарной медицины».

Объектом исследования был препарат Мاستифит, разработанный на кафедре фармакологии и токсикологии СПбГАВМ. Мастифит представляет собой комплексный фитопрепарат в форме эмульсии коричневого цвета. В 100 мл препарата содержится коры дуба 6,5 г, зверобоя травы 5,5 г, арники травы 5,5 г, листьев эвкалипта, 7,5г. В качестве эмульгатора и формообразующих веществ используются полиэтиленоксиды 400, 1500.

Кора дуба содержит танин и дубильные вещества, пентозаны, элгаловые и галловые кислоты, кехитин. Кора дуба оказывает вяжущее, противовоспалительное, антимикробное действия. Трава зверобоя содержит флавоноиды (гиперозид, кверцетин, рутин), эфирные масла, дубильные вещества, холин, сапонины, цериловый спирт, следы алкалоидов. В зверобое также содержатся витамины: С, Р и РР. Флавоноиды, входящие в зверобой, оказывают спазмолитическое действие. Витамин РР, оказывает сосудоукрепляющие действие. Улучшается венозное кровообращение. Дубильные вещества оказывают вяжущее, ранозаживляющее, противовоспалительное действия. Гиперфарин входящий в состав растения оказывает антимикробное действие.

Эфирное масло в листьях эвкалипта содержит эвкалиптол, обладающий антимикробным действием, кроме того листья эвкалипта содержат дубильные вещества, горечи, смолы. Препараты из листьев эвкалипта обладают противовоспалительным и антимикробным действиями.

Арника горная - лекарственное растение, содержащее в своем составе много биологически активных веществ. В частности, в растении содержатся эфирные масла, арницин, дубильные вещества, оказывающие гемостатическое, противовоспалительное, ранозаживляющее и болеутоляющие действия. Наличие в растении фарадиола, оказывает местно-раздражающее действие,

способствующее улучшению трофики тканей и уменьшению воспалительного процесса.

Для получения нужной вязкости препарата, в качестве формообразующих веществ использовали полиэтиленоксиды (ПЭГ – 400 и ПЭГ – 1500). Полиэтиленоксиды помимо формообразующих, обладают целым рядом фармакологических свойств. ПЭГ- 1500 обладает высокими осмотическими свойствами, благодаря чему, экссудат извлекается из тканей в полости и ускоряет очищение ран и пораженных полостей. ПЭГ- 400, из-за своей мелкодисперсности, способствует более глубокому проникновению лекарственных веществ в ткани.

Таким образом, благодаря входящим в препарат Мاستифит растительным компонентам, он обладает антимикробным, противовоспалительным, противоотёчным, обезболивающим действиями. Наличие в препарате полиэтиленоксидов способствует глубокому проникновению лекарственных веществ, очищению тканей вымени от экссудата, что позволяет предложить его для лечения заболевания вымени.

Изучение острой токсичности Мастифит

Изучение острой токсичности исследуемого препарата Мастифит проводили согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н.Миронова (2012)[131].

Оценку параметров острой токсичности проводили методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона (Беленький М.А. [24]. Суть методики заключается, в учете смертности подопытных животных, в зависимости от вводимой дозы исследуемого лекарственного вещества. Класс опасности исследуемых лекарственных определяли согласно ГОСТ 12.1.007-76 [50].

Изучение субхронической токсичности

Для определения параметров субхронической токсичности Мастифит отобрали 2 подопытные и 1 контрольную групп, по 8 животных в каждой группе, с исходной живой массой тела 120-150 г. Эксперимент проводили в течение 28 дней. Препараты вводили ежедневно внутривентрально в дозах 1/10 и 1/20 от максимальной дозы введения. Контрольная группа получала изотонический

раствор натрия хлорида в соответствующих объемах. Суммарная доза составила 42000 и 21000 мг/кг.

В течение всего периода эксперимента проводили мониторинг общего состояния животных. Лабораторных животных подвергали регулярному клиническому осмотру, наблюдали за характером движений, реакцию на раздражители, отмечали частоту дыхательных движений и окрас слизистых оболочек. Раз в неделю производили взвешивание подопытных животных.

В конце нашего эксперимента, провели всестороннее обследование подопытных животных. Был произведен отбор проб крови для определения гематологических и биохимических показателей. Провели тщательное обследование и определение массового коэффициента внутренних органов.

Изучение кумулятивных свойств

Изучение кумулятивных свойств препарата Мاستифит проводили руководствуясь методикой Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича [67]. Для этой цели, было отобрано 2 группы по 10 животных в каждой группе, с исходной массой тела 140-160 г. Препарат вводили внутривентриально, ежедневно, в течение 30 дней в дозах составляющих 1/10 и 1/20 от максимальной дозы вещества

На протяжении всего эксперимента, проводили мониторинг состояния подопытных животных. Отмечали общее состояние, поведение животных, признаки возможного отравления, падеж.

Изучение возможных алергизирующих свойств

Возможные алергизирующие свойства Мастифита изучали на морских свинках методом гистаминного шока [48].

Также изучали воздействие Мастифита на слизистую глаза. Для эксперимента взяли трех взрослых здоровых кроликов, которым в левый глаз задавали Мастифит, а правый глаз кроликов служил для контроля реакции (вносили воду). Исследуемые препараты вносили в конъюнктивальный мешок с помощью пипетки однократно в дозе 1-2 капель.

Изучение возможного местно-раздражающего действия

Изучение возможного местно-раздражающего действия препарата Мاستифит проводили на крысах. Для проведения эксперимента создали 3 группы лабораторных животных (две подопытные группы и одна контрольная, по 5 голов в каждой). Животным в опытных группах на выстриженный участок делали аппликацию фитопрепарата Мастифит в дозах 12500 и 25000 мг/кг, контрольной группе для сравнения наносили дистиллированную воду. Во время эксперимента внимательно следили за состоянием кожи подопытных животных. Обращая особое внимание, нет ли покраснения кожи и отека. Производили замеры толщины кожной складки. Смотрели, не появились ли трещины, изъязвления и кровоизлияния.

Определение противовоспалительной активности препарата Мастифит

Эксперимент по изучению противовоспалительной активности препарата Мастифит проводили на 45 белых крысах массой $160 \pm 10,2$ г. Для этой цели был смоделирован «острый формалиновый отек», путём введения в заднюю правую лапу крыс 0,1 мл 2% водного раствора формалина. Противовоспалительную активность исследуемых препаратов определяли по степени уменьшения отека лапы у подопытных животных. Было создано 3 группы животных по 15 крыс в каждой. Первая группа была контрольной, второй группе животных после развития отека наносили препарат Мастифит, третьей группе животных для сравнения, лечение осуществляли мазью Левомеколь.

Изучение ранозаживляющего действия препарата Мастифит

Для изучения ранозаживляющего действия препарата Мастифит было сформировано 3 группы крыс по 15 животных в каждой. Для эксперимента взяли крыс породы Wistar с массой тела 220 ± 10 г, которых подвергли операции модельной кожной раны. Нанесение раны производили под эфирным наркозом. Первая группа - контрольная, обработку раны производили изотоническим раствором натрия хлорида. Второй группе лечение осуществляли препаратом Мастифит. Третьей группе, для сравнения, лечение осуществляли мазью

Левомеколь. Экспериментальное лечение начали через 48 часов, необходимых для развития воспалительного процесса. Ранозаживляющий эффект оценивали комплексно, проводили мониторинг состояния ран, учитывали интенсивность воспалительного процесса, изменение площади ран, сроки полного заживления. Площадь раны и динамику её сокращения измеряли путем нанесения на прозрачную плёнку контуры раневой поверхности, после чего переносили на миллиметровую бумагу и рассчитывали площадь раны.

Научно-производственные исследования

Научно-производственные исследования проводили в сельскохозяйственном кооперативе «Дальняя поляна» Ленинградской области. Изучали степень распространения мастита у коров. Проведено клиническое обследование 1200 коров в 2010 — 2012 гг.

Диагностировали мастит, руководствуясь «Наставлением по диагностике, терапии и профилактике мастита у коров» (2007) – с использованием 2% раствора мастидина. К 1 мл молока приливают 1 мл 2% водного раствора мастидина. Полученная смесь мастидина и молока, из здоровой четверти вымени, приобретает в светло-сиреневую окраску. Окраска исследуемого секрета из пораженной доли вымени получается темно-сиреневой или фиолетовой.

Во время научно-производственного эксперимента, проводили клиническое исследование животных. Определяли общее состояние, температуру тела, частоту сердечных сокращений, дыхания и движения рубца в соответствии с принятыми в клинической диагностике методами.

Особое внимание уделяли состоянию вымени. Проводили наружный осмотр, пальпацию и контрольное доение. Пальпацией определяли местную температуру кожи молочной железы, консистенцию, наличие болевой реакции. Пальпацию проводили поочередно, правой и левой половины молочной железы, путем осторожного прощупывания тканей от основания вымени к верхушке соска. Оценивали цвет и целостность кожи вымени. Определяли состояние надвымянных лимфатических узлов по их величине, консистенции, подвижности и болезненности. Исследование вымени заканчивали оценкой качества молока.

Отмечали цвет, запах молока, его консистенцию, наличие и характер сгустков. Оценивали проходимость, качество тонуса сфинктера соскового канала, объем струи молока.

Бактериологические исследования секрета вымени проведены общепринятыми классическими методами согласно утвержденным наставлениям. Посевы секрета вымени проводили на мясопептонный агар (МПА), МПА с 5% крови барана, среду Эндо.

Чувствительность выделенных микроорганизмов к исследуемым препаратам определяли методом диффузии (метод дисков).

При оценке результатов с помощью линейки или измерителя, и миллиметровой бумаги определяют диаметр зон задержки роста микробов вокруг бумажных дисков (включая и диаметр самого бумажного диска).

Патогенность выделенных микроорганизмов определяли с помощью постановки биопробы на белых мышах.

Клинические испытания препарата Мاستифит проводили в несколько этапов. На первом этапе провели исследования о влиянии Мастифита при субклиническом мастите лактирующих коров. Для этой цели было создано 3 группы коров, по 35 голов в каждой. Животных в подопытные группы подбирали по принципу аналогов (возраст, масса, продуктивность, сроки отела и т.д.). В первой группе, для лечения субклинического мастита, использовали, препарат Мастифит. Второй группе, в качестве сравнения, для лечения применяли препарат Мاستиол, третьей группе для лечения мастита вводили Мастисан-А.

Терапевтическую эффективность определяли по количеству выздоровевших коров. Производили подсчет соматических клеток молока. У здоровых животных и у коров, больных маститом, измеряли температуру, пульс, частоту дыхания и количество сокращений рубца в две минуты. Проводили гематологические, биохимические и иммунологические исследования крови больных животных.

На следующем этапе эксперимента, изучали возможность применения препарата Мастифит для профилактики мастита у сухостойных коров. Было отобрано 4 группы клинически здоровых животных, по 15 голов в каждой,

переболевших маститом в период лактации. Первой, группе вводили препарат Мاستифит интерцистернально, в дозе 10 мл. Второй и третьей группе для сравнения вводили препараты Мاستинол и Мастисан А согласно наставлению. Четвертая группа была контрольной, с которой никаких манипуляций не производили.

Для повышения профилактических мероприятий провели эксперимент по применению препарата Мастифит совместно с иммуностимулятором. Для проведения эксперимента было отобрано 45 коров, у которых во время лактации был диагностирован субклинический мастит. Животных разделили на три группы, по 15 коров в каждой. Животным первой группы, после последнего доения, двукратно интерцистернально вводили Мастифит в дозе 20 мл на голову, второй, интецистернально, двукратно с интервалом 2 недели — Мастифит в дозе 20 мл и 30 мл внутримышечно Тимоген. Коровам в третьей группы профилактических мероприятий не производили, животные этой группы служили контролем.

Количество соматических клеток в секрете вымени подопытных животных вычисляли руководствуясь методиками, описанным в ГОСТ Р 54077-2010 «Методы определения количества соматических клеток по изменению вязкости». Дублирование исследований производили по Прэскотту-Бриду. Пробу молока тщательно перемешивали и с помощью микропипетки наносили на 3-4 квадрата предметного стекла по $0,01 \text{ см}^3$. Подсчет соматических клеток ведут под микроскопом с иммерсионным объективом. В каждой мазке просматривали 100 полей зрения. Подсчитанное число клеток умножали на коэффициент, с учетом значений объектива и окуляра и, определяли их количество в 1 см^3 молока.

рН молока определяли с помощью потенциометра ЛПУ-01. Общий белок в сыворотке молока определяли на рефрактометре РЛУ. Казеин молока определяли формольным методом.

Клинико-гематологические исследования включали в себя: подсчет форменных элементов крови - эритроцитов и лейкоцитов, определение гемоглобина.

Перед проведением забора проб крови, обязательно осматривали животных. Оценивали их состояние, осуществляли термометрию. Кровь для исследований у коров брали утром из яремной вены в две пробирки, соблюдая все правила септики и антисептики. Определение основных гематологических показателей проводили на анализаторе «Micros 60». Биохимические показатели сыворотки крови определяли на анализаторе «Clima MC15» (Испания). Дублируя исследования классическими методиками.

Подсчет форменных элементов осуществляли в камере Горяева по общепринятой методике с использованием меланжеров для разведения крови (Беяков И.М. и другие 1992). Гемоглобин в крови определяли колориметрическим методом по общепринятой методике (с использованием 0,024 н раствора аммиака).

Общий белок определяли рефрактометрическим способом на рефрактометре «РЛУ», а белковые фракции: альбумины, глобулины (α, β, γ) – нефелометрическим методом.

Активность аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) определяли колориметрическим методом по Райтману и Френкелю.

Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови и молоке определяли методом радиальной иммунодиффузии.

Бактерицидную активность сыворотки крови исследовали, пользуясь методикой фотоннефелометрии (Смирнова О.В., Кузьмина Т.А., 1966, в модификации Шубика В.М., 1979) по отношению к кишечной палочке (*E. coli*).

Лизоцимную активность определяли по методу З.В. Ермольевой и Л.М. Якобсона 1949 в модификации В.М. Шубика.

Фагоцитарную активность определяли, путем реакции фагоцитоза с использованием культуры золотистого стафилококка, штамм 209-Р.

В пробирке соединяли 0,2 мл 1,5 млрд. 18 – часовой культуры стафилококка с 0,8 мл стабилизированной исследуемой крови. Пробирку инкубируют в термостате при 37⁰С в течение 30 минут. После инкубации смеси,

приготовленные мазки фиксируем смесью Никифорова и окрашиваем 1% раствором метиленового синего в течение 20 минут.

Учет результатов реакции осуществляли в иммерсионной системе микроскопа, определяя общее число нейтрофильных гранулоцитов, участвующих в реакции фагоцитоза из 100 посчитанных клеток. Одновременно подсчитывали общее количество микробных тел, поглощенных нейтрофилами. Фагоцитарное число соответствует среднему количеству поглощенных стафилококков из расчета на 1 фагоцитирующий нейтрофил.

При расчете экономической эффективности ветеринарных мероприятий пользовались «Методикой определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» (1997).

Цифровые данные подвергнуты статистической обработке. Различия между относительными величинами оценивали с помощью критерия Стьюдента, рассчитанного по формуле относительных величин.

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1 Изучение острой токсичности Мاستифит

Для изучения параметров острой токсичности препарата Мастифит были отобраны белые мыши в количестве 90 голов с массой тела 18,0-22,0 г; белые крысы двух месячного возраста 80 голов, с массой тела 180,0-200,0 г.

До начала опыта мышей и крыс, приобретенных в питомнике «Рапполово» поместили на карантин, акклиматизационный период составил 14 дней. На протяжении карантина каждый день проводили клинический осмотр животных, отмечая поведение и общее состояние, признаки заболевания и смертность. Перед проведением опытов животные, соответствующие условиям эксперимента, были распределены в группы по принципу аналогов.

Из мышей было сформировано 3 подопытных и 3 контрольные группы, по 15 животных в каждой. Мышам 3-х опытных групп вводили препарат Мастифит внутрижелудочно в дозах 0,1; 0,2; 0,3 мл на голову (1250, 2500, 3750 мг/кг). Для этой цели применяли шприц, и иглы с булавовидным утолщением на конце.

Из крыс было сформировано 8 групп, по 10 крыс в каждой, из них 4 подопытные и 4 контрольные. Крысам 4-х подопытных групп вводили Мастифит внутрижелудочно в дозах 1,2,3,4 мл на голову, что соответствует 1250, 2500, 3750, 5000 мг/кг. Животным в контрольных группах вводили соответствующее количество дистиллированной воды.

За лабораторными животными, находящимся в эксперименте, производили постоянное наблюдение на протяжении 14 суток. Учитывали общее состояние, количество потребляемого корма и воды, состояние шерстного покрова, поведенческие реакции и активность.

После перорального введения мышам Мастифита клинических признаков токсического влияния препарата не отмечали. Такие же результаты получены и при исследовании на крысах, при внутрижелудочном введении Мастифита. У опытных животных не зафиксировали нарушений в поведении и состоянии, после приема препарата. Все животные, находящиеся в эксперименте, были активными, охотно поедали корм и пили воду.

В более высокой дозе препарат Мاستифит ввести было невозможно из-за большого объема раствора. В связи с этим дозу 5000 мг/кг считали максимально возможной и переносимой, как для мышей, так и крыс при введении в желудок и внутримышечно. По степени токсичности, согласно ГОСТу 12.1.007-76 препарат Мастифит можно отнести к IV классу опасности (вещества малоопасные).

2.2.2.Изучение субхронической токсичности Мастифит

Для определения параметров субхронической токсичности препарата Мастифит отобрали 2 подопытные и 1 контрольную группу по 8 крыс в каждой, с исходной массой тела 120-150 г. Эксперимент проводили в течение 28 дней. Препарат вводили ежедневно, внутрижелудочно, в дозах 1/10 и 1/20 от максимальной дозы введения. Контрольная группа получала изотонический раствор натрия хлорида в соответствующих объемах.

В течение всего периода опыта проводили наблюдение за общим состоянием животных и приростом живой массы. По окончании эксперимента опытных крыс подвергли эвтаназии. Произвели взятие проб крови для анализа гематологических и биохимических показателей. Провели исследование внутренних органов на наличие возможных патологий, произвели взвешивание внутренних органов и рассчитали массовые коэффициенты.

При ежедневном введении лекарственных препаратов Мастифит в дозах 500 и 250 мг/кг признаки токсического поражения и падежа подопытных крыс не наблюдали, на протяжении всего периода опыта. Шерстный покров оставался чистым и блестящим. У лабораторных животных, находящихся в эксперименте, отклонения в процессе кормления и водопотребления не зафиксировали, все подопытные крысы охотно принимали корм и воду. У животных не отмечали чрезмерного возбуждения или угнетения. Отсутствовали мышечные подергивания, тремор, парезы, истечения из носовой, ротовой полости, воспалительные явления глаз или другие симптомы интоксикации. В таблице № 1 и на графике № 1 представлены данные по динамике изменения массы тела у животных находящихся в опыте и контрольной группах.

**Прирост живой массы (г) у крыс при введении препарата
Мастифит ($M \pm m$; $n=8$)**

| Группы животных | Масса | | | | | Прирост массы по отношению к контролю, % |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|
| | До опыта, 0 сут. | Через 7 сут. | Через 14 сут. | Через 21 сут. | Через 28 сут. | |
| 250 мг/кг | 159,31 \pm 1,24 | 176,73 \pm 6,12 | 202,13 \pm 4,31 | 231,26 \pm 6,13 | 249,27 \pm 7,28 | 156,46 |
| 500 мг/кг | 161,84 \pm 6,73 | 178,32 \pm 4,57 | 202,43 \pm 7,24 | 232,5 \pm 6,51 | 254,85 \pm 9,13 | 156,82 |
| Контроль | 149,4 \pm 5,91 | 164,2 \pm 5,35 | 183,5 \pm 4,33 | 204,6 \pm 9,67 | 230 \pm 10,46 | 100,0 \pm 2,0 |

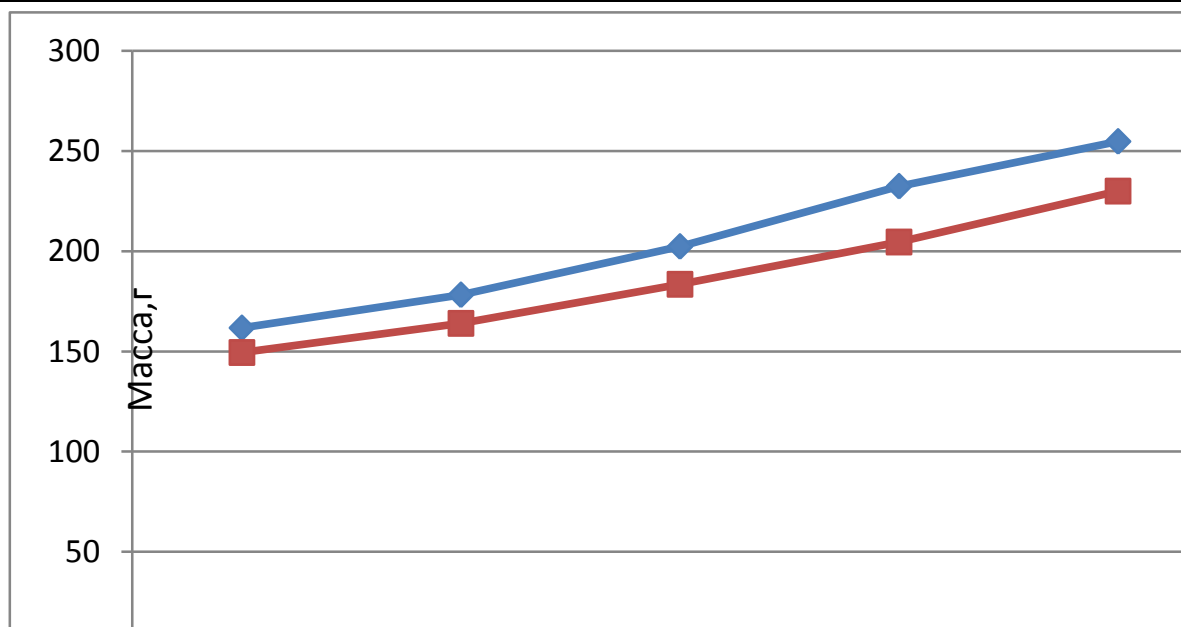


Рис. №1 Прирост живой массы крыс при пероральном введении препарата Мастифит в течение 28 дней

В таблице № 2, приведены значения массовых коэффициентов органов крыс, получавших Мастифит в дозах 2500 и 1250 мг/кг/сут.

Таблица № 2

**Влияние Мاستифита на массовые коэффициенты органов
($M \pm m$; $n=8$)**

| Орган | Доза, мл/кг в сутки | | Контроль |
|-----------|---------------------|------------|------------|
| | 2мл/кг | 1мл/кг | |
| Сердце | 3,15±0,17 | 3,12±0,14 | 3,26±0,05 |
| Легкие | 10,14±0,23 | 11,19±0,11 | 7,83±0,02 |
| Печень | 31,24±0,15 | 32,61±0,24 | 31,87±0,48 |
| Селезенка | 3,54±0,11 | 3,29±0,23 | 2,22±0,07 |
| Почки | 6,42±0,27 | 6,41±0,21 | 7,09±0,13 |

Как следует из полученных данных, массовые коэффициенты органов у животных получавших Мастифит, колебались в пределах контрольных значений и физиологической нормы, для данного вида. В частности, значение относительной массы органов у крыс составило: сердце 3,15±0,17 и 3,12±0,14 против контрольного значения 3,26±0,05 ; легких – 10,14±0,23 и 11,19±0,11 против 7,83±0,02; печени – 31,24±0,15 и 32,61±0,24 против 31,87±0,48; селезенки – 3,54±0,11 и 3,29±0,23 против 2,22±0,07; почек – 6,42±0,27 и 6,41±0,21, против 7,09±0,13 в контроле.

В таблице № 3 предоставлены результаты изучения гематологических показателей у крыс, получавших Мастифит.

Таблица № 3

**Влияние препарата Мастифит на гематологические показатели крыс
($M \pm m$; $n=8$)**

| Показатели | Группа животных | |
|---|-----------------|------------|
| | Мастифит | Контроль |
| Лейкоциты (WBC), $\times 10^9/\text{л}$ | 7,75±3,21 | 10,33±0,23 |
| Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/\text{л}$ | 7,54±0,14 | 7,79±0,22 |
| Гемоглобин (HGB), г/л | 169,27±2,41 | 174,5±3,51 |
| Лимфоциты, % | 67±2,61 | 62,5±5,5 |
| Моноциты, % | 9,67±2,89 | 7,5±1 |
| Эозинофилы, % | 6±1,3 | 10,5±1,5 |
| Сегментоядерные, % | 16±1,3 | 19,5±4,5 |

Данные таблицы № 3 свидетельствуют о том, что препарат Мастифит и не оказывал достоверного влияния на целый ряд исследованных гематологических показателей. В частности уровень гемоглобина у крыс, получавших препарат в дозах 2 мл/кг, равнялся 157,67±5,81 г/л и 168,43±4,74 г/л, против контрольного

значения $174,5 \pm 3,51$ г/л; количество эритроцитов составило $7,3 \pm 0,14 \times 10^{12}$ /л и $7,63 \pm 0,31 \times 10^{12}$ /л, против $7,795 \pm 0,225 \times 10^{12}$ /л; число лейкоцитов равнялось $7,65 \pm 4,23 \times 10^9$ /л и $8,46 \pm 3,67 \times 10^9$ /л, против $10,33 \pm 0,23 \times 10^9$ /л. Важно отметить, что введение Мاستифита не привело к изменению показателей лейкограммы

В таблице № 4 приведены биохимические показатели сыворотки крови крыс, которым вводили Мастифит в дозе 2мл/кг.

Таблица № 4

Влияние Мастифита на биохимические показатели крови крыс ($M \pm m$; $n=8$)

| Показатели | Доза, 2мл/кг в сутки | |
|--------------------------|----------------------|--------------------|
| | Мастифит | Контроль |
| Общий белок, г/л | $81,63 \pm 1,84$ | $73,3 \pm 2,25$ |
| Альбумин, г/л | $26,53 \pm 1,29$ | $25,45 \pm 1,25$ |
| Мочевина, моль/л | $7,08 \pm 0,16$ | $6,14 \pm 0,24$ |
| Креатинин, мкмоль/л | $75,73 \pm 5,44$ | $64,9 \pm 0,334$ |
| Билирубин, мкмоль/л | $1,17 \pm 0,44$ | $2,45 \pm 0,65$ |
| АЛТ, МЕ/л | $67,47 \pm 3,58$ | $48,3 \pm 4,62$ |
| АСТ, МЕ/л | $237,17 \pm 42,69$ | $124 \pm 0,11$ |
| Щелочная фосфатаза, МЕ/л | $79,57 \pm 23,22$ | $90,2 \pm 13,3$ |
| Амилаза, МЕ/л | $3180,3 \pm 552,43$ | $3361,5 \pm 385,5$ |
| Глюкоза, ммоль/л | $6,27 \pm 0,49$ | $8,55 \pm 1,85$ |

Анализ основных биохимических показателей, отражающих состояние обмена веществ в организме животных, показывает, что при введении препарата Мастифит, в дозе 2 мл/кг наблюдается тенденция повышения следующих показателей: общий белок, АЛТ, АСТ. В то же время увеличение биохимических показателей при применении Мастифита в дозе 2 мл/кг оказалось статистически не достоверными ($P > 0,05$).

При назначении Мастифита в дозе 2 мл/кг, имела тенденция к снижению глюкозы и щелочной фосфатазы, которая также оказалась статистически недостоверной ($P > 0,05$).

Функциональное состояние выделительной системы в опытных группах не претерпело отрицательных изменений, поскольку уровень креатинина и мочевины был сравним с контрольными значениями.

Суммируя в целом данные, представленные в разделе можно констатировать, что применение Мاستифита не изменяло общего состояния и поведения животных, прием корма и воды, динамику прироста живой массы и гематологические показатели[16].

2.2.3.Изучение кумулятивных свойств Мастифита

Изучение кумулятивных свойств препарата Мастифит проводили, руководствуясь методикой Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича [67]. Для этой цели отобрали 20 крыс самцов исходной массой тела 140-160 г. Создали 2 группы по 10 животных в каждой. Препарат Мастифит вводили перорально, ежедневно, на протяжении 2 месяцев в дозах 1/10 и 1/20 от МДВ.

На протяжении всего эксперимента производили мониторинг состояния и поведения животных, с учётом возможного падежа крыс и проявление признаков отравления.

Максимальная доза введения препарата Мастифит 5000 мг/кг, 1/10 от МДВ составила 500 мг/кг, 1/20 – 250 мг/кг (суммарная доза за время эксперимента 30000-15000 мг/кг соответственно). Поскольку отсутствовал падеж животных, определить коэффициент кумуляции не представлялось возможным. На основании вышеизложенного, Мастифит, можно классифицировать как препарат, не обладающий кумуляцией.

2.2.4.Изучение возможных алергизирующих свойств препарата Мастифит

Аллергизирующие свойства Мастифита изучали на морских свинках методом гистаминного шока [48].

Для проведения эксперимента отобрали 24 морских свинок массой 200-300г. Животных распределили на 4 группы по 6 голов в каждой. Двенадцати животным внутрижелудочно вводили Мастифит в количестве 4 мл на животное. Другим 12 подопытным морским свинкам в перорально применили препарат Мاستиол в аналогичной дозировке. Животным, служившим в качестве контроля, препараты не назначали.

Спустя 6 и 12 часов после введения подопытным группам препаратов Мастифит и Мاستинок, одновременно, подкожно, в дозе 5 мг, ввели гистамин (табл 5).

Таблица № 5

**Результаты изучения аллергизирующих свойств препарата «Мастифит»
(метод гистаминного шока, морские свинки) ($M \pm m$; $n=6$)**

| Группа животных | Срок введения гистамина после Мастифита, час. | Время наступления гистаминного шока, мин. |
|-----------------|---|---|
| Подопытная | 6 | 31,15±0,14 |
| Контрольная | 6 | 32,24±0,22 |
| Подопытная | 12 | 32,73±0,11 |
| Контрольная | 12 | 33,18±0,18 |

Время реакции гистаминного шока для Мастифит, через 6 часов равнялось 31,15±0,14 мин., через 12 часов - 32,73±0,11 мин. Различия в показателях у животных подопытной и контрольной группы была не существенными и статистически недостоверны. Находящиеся в опыте лабораторные животные пали приблизительно в одни и те же сроки. Таким образом, анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что исследуемые препарат Мастифит не обладает аллергизирующим действием.

Также изучали воздействие Мастифита на слизистую глаза. Для эксперимента взяли трех взрослых здоровых кроликов, которым в левый глаз закапывали Мастифит, а правый глаз служил контролем (вносили воду). Исследуемые препараты вносили в конъюнктивальный мешок, с помощью пипетки, однократно в дозе 1-2 капель.

Степень сенсibilизации оценивали по состоянию слизистой глаза подопытных животных. Контроль осуществляли через 15 мин.; 1; 24; 48 и 72 часа после введения лекарственного препарата Мастифит. Оценку производили визуально. Оценку степени сенсibilизации производили по бальной системе: 0 – отсутствие видимой реакции; 1 – незначительное покраснение конъюнктивы; 2 – покраснение конъюнктивы и частично склеры (в направлении к роговице); 3 – отмечается резкое покраснение конъюнктивы и всей склеры, гнойный офтальмит.

При изучении сенсibilизирующего влияния препарата Мاستифит на конъюнктиву глаза кроликов, отмечали соразмерную реакцию на введение лекарственных веществ. Степень выраженности реакции на препарат оценена в 0 баллов. Никаких патологических симптомов не зафиксировали, включая таковые, характеризующие раздражающее действие исследуемых препаратов (гиперемия, слезотечение, отечность, инъекция склеры и т.п.).

2.2.5. Изучение возможного местно-раздражающего действия препарата Мастифит

Изучение возможного местно-раздражающего действия препарата Мастифит проводили на лабораторных крысах. Для проведения эксперимента создали 2 группы лабораторных животных, по 5 голов в каждой. Крысам в подопытной группы на выстриженный участок делали аппликацию фито препарата Мастифит, в дозе 12500 мг/кг. Контрольной группе для сравнения наносили дистиллированную воду. Во время эксперимента внимательно следили за состоянием кожи подопытных животных. Обращая особое внимание, на наличие возможного покраснения кожи и отека. Производили замеры толщины кожной складки. Смотрели, не появились ли трещины, изъязвления, кровоизлияния.

При нанесении препарата Мастифит у подопытных крыс, отмечали соразмерную реакцию на нанесение чужеродного вещества. Клинических симптомов интоксикации, изменений в состоянии и поведении животных на протяжении всего периода эксперимента зафиксировано не было (табл. 6).

Таблица № 6

**Результаты оценки возможного местно-раздражающего действия, на
кожу крыс, препарата Мاستифит**

| Критерий оценки раздражающего действия на кожу | Наличие или отсутствие(+/-) |
|--|-----------------------------|
| Эритема | |
| Увеличение кожной складки | - |
| Трещины, изъязвления и т.п. | - |
| Температура кожи | норма |

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что при воздействии Мастифита на выстриженную поверхность кожи подопытных крыс патологических реакций зафиксировано не было. Спустя 10-12 дней после экспериментальной аппликации, кожа покрылась равномерным шерстным покровом. Резюмируя полученные данные эксперимента, можно заключить, что исследуемый препарат Мастифит не оказывает местно-раздражающего действия.

2.2.6 Определение противовоспалительной активности и ранозаживляющего действия препарата Мастифит

Эксперимент по изучению противовоспалительной активности препарата Мастифит проводили на 45 белых крысах массой $160 \pm 10,2$ г. Для этой цели был смоделирован «острый формалиновый отек», путём введения в заднюю правую лапу крыс 0,1 мл 2% водного раствора формалина. Противовоспалительную активность исследуемых препаратов определяли по степени уменьшения отека лапы у подопытных животных. Было создано 3 группы животных по 15 крыс в каждой. Первая группа была контрольной, второй группе животных после развития отека наносили препарат Мастифит, третьей группе животных для сравнения лечение осуществляли мазью Левомеколь. Результаты представлены в таблице №7 и рисунке №2.

Таблица №7

Влияние препарата Мاستифит на развитие формалинового отёка у крыс

| Время, ч. | Изменение отёка лапы у крысы в % | | |
|-----------|----------------------------------|----------|------------|
| | Контрольная группа | Мастифит | Левомеколь |
| 2 | 28,7±1,5 | 18,3±2,1 | 17,6±3,3 |
| 4 | 32,7±2,1 | 20,6±4,2 | 19,8±1,5 |
| 6 | 38,4±1,7 | 24,5±3,8 | 22,6±2,3 |
| 8 | 46,2±6,0 | 31,6±2,5 | 28,1±4,5 |
| 12 | 43,5±3,4 | 29,1±1,5 | 21,4±1,7 |
| 24 | 38,3±1,2 | 20,6±2,4 | 19,3±1,7 |
| 48 | 18,6±3,2 | 13,2±2,1 | 11,9±4,5 |

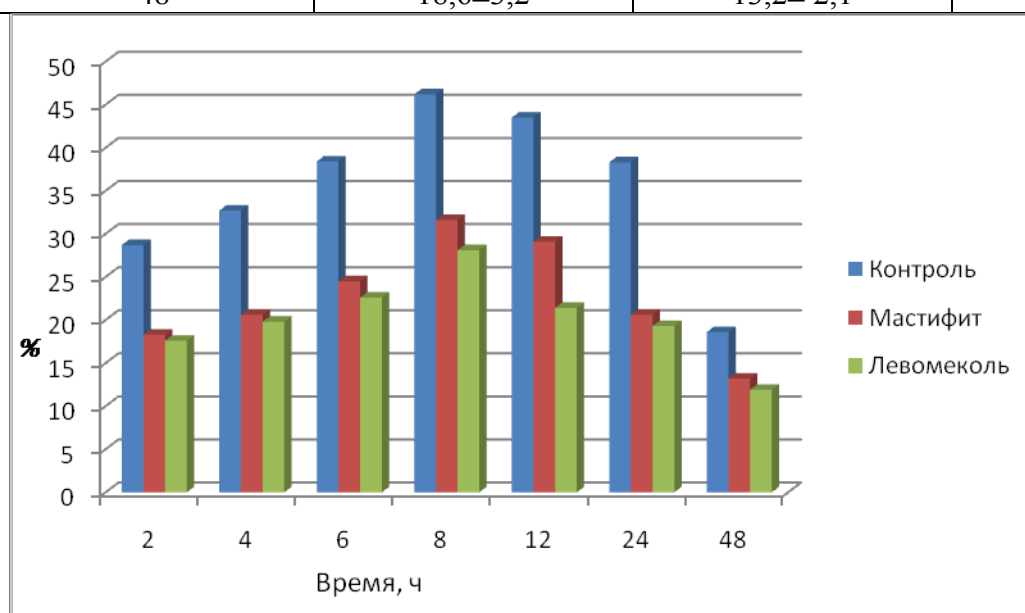


Рисунок №2 Изменение отёка лапы у крысы в %

Результаты эксперимента показали, что введение формалина вызывает выраженный отёк лапы крыс. Через 2 часа после введения формалина увеличение лапы в контрольной группе составило 28%, в группе которой производили обработку Мастифитом, увеличение отёка составило 18,3%, что на 10,4% меньше чем в контрольной группе. В группе крыс, которой отек обрабатывали мазью Левомеколь, увеличение отёка составило 17,6%, что на 11,1% меньше, чем в контрольной группе. Разница между группами, которым для лечения отёка применяли Мастифит и Левомеколь, составила 0,7%. Через 12 часов эксперимента разница между подопытными группами и контролем составила 14,4% и 22% соответственно. Разница между группой, которой в качестве лечения применяли

Мастифит и, между группой которой для лечения отёка использовали Левомеколь, составила 7,7%.

К концу эксперимента разница между опытом и контролем составила 5,4% и 6,7%. Разница между группой получавшей в качестве лечения Мастифит и Левомеколь была незначительной и составила 1,3%. Таким образом подводя итог эксперимента, можно сделать вывод, что исследуемый препарат Мастифит обладает выраженным противовоспалительным действием.

Для изучения ранозаживляющего действия препарата Мастифит было сформировано 3 группы крыс по 15 животных в каждой. Для эксперимента взяли крыс породы Wistar с массой тела 220 ± 10 г, которых подвергли операции модельной кожной раны. Нанесение раны производили под эфирным наркозом. Первая группа - контрольная, обработку раны производили изотоническим раствором натрия хлорида. Второй группе лечение осуществляли препаратом Мастифит. Третьей группе, для сравнения, лечение осуществляли мазью Левомеколь. Экспериментальное лечение начали через 48 часов, необходимых для развития воспалительного процесса. Ранозаживляющий эффект оценивали комплексно, проводили мониторинг состояния ран, учитывали интенсивность воспалительного процесса, изменение площади ран, сроки полного заживления. Площадь раны и динамику её сокращения измеряли путем нанесения на прозрачную плёнку контуры раневой поверхности, после чего переносили на миллиметровую бумагу и рассчитывали площадь раны. Результаты исследования представлены в табл. № 8 и рисунке № 3.

Таблица № 8

Ранозаживляющие действие препарата Мастифит и Левомеколь
($M \pm m$; $n=15$)

| Группа животных | Время наблюдения, сут | | | | | | Срок заживления, сут. |
|--------------------|-----------------------|----------|----------|-----------|----------|-------|-----------------------|
| | 7 | 12 | 17 | 20 | 25 | 30 | |
| | % заживления раны | | | | | | |
| Контрольная группа | 23,2±3,1 | 42,3±6,3 | 58,3±4,4 | 76,3±6,2 | 92,4±5,3 | 100,0 | 30 |
| Мастифит | 47,3±2,7 | 87,4±6,2 | 96,4±3,1 | 100,0 | - | - | 19 |
| Левомеколь | 38.3±4.5 | 68.3±5.7 | 88.5±4.2 | 97.2 ±6.2 | 100.0 | - | 22 |

В результате проведённого опыта можно отметить, что у животных контрольной группы лишь на 12 сутки после начала эксперимента начинается образование грануляционной ткани, которая постепенно заполняла раневой дефект. На 21 сутки наблюдали начало эпителизации раневого дефекта, окончательное заживление происходило в результате рубцевания раны на 30е сутки.

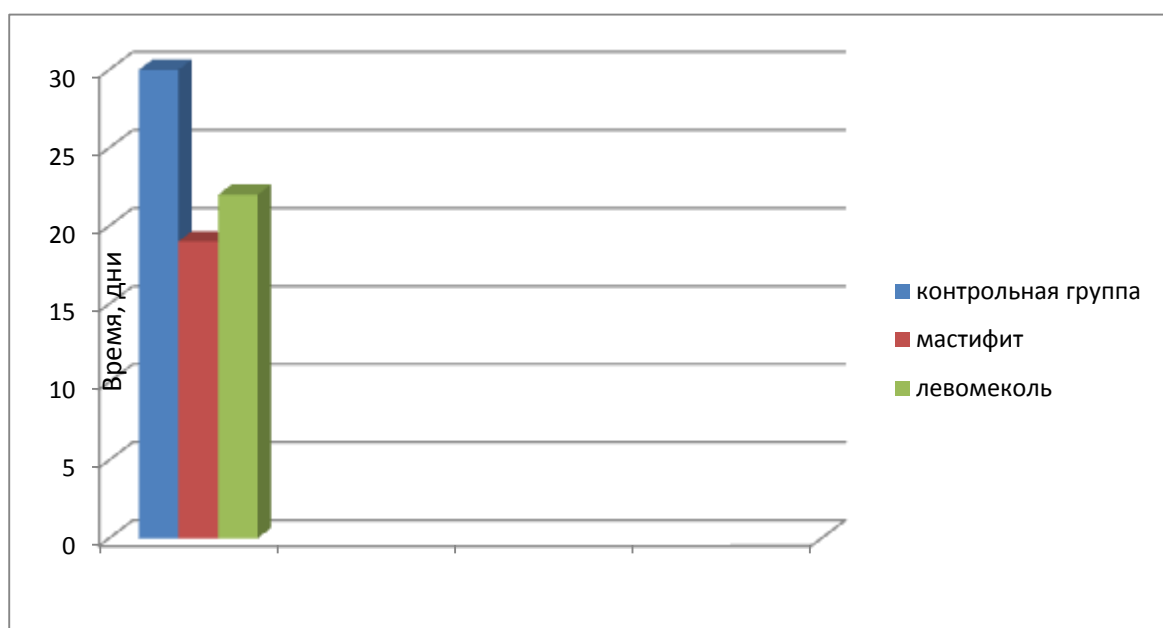


Рисунок №3 Ранозаживляющее действие препарата Мاستифит

Полное заживление раны у крыс, в результате лечения препаратом Мастифит наступало на 19 день, а под действием мази Левомеколь к 22 дню. У животных контрольной группы полное заживление раны произошло на 30 день.

Научно-производственные исследования

2.2.7. Распространение субклинического мастита у лактирующих коров

Изучение степени распространения субклинического мастита у лактирующих коров, проводили в течение 2010-2012 гг. в производственном сельскохозяйственном кооперативе «Дальняя поляна». Результаты представлены в таблице № 9.

Таблица № 9

Распространение мастита у лактирующих коров

| Годы исследования | Обследовано коров | Выявлено случаев заболевания маститом | | | | | |
|-------------------|-------------------|---------------------------------------|------|-----------------------|-----|----------------|------|
| | | всего | % | в том числе | | | |
| | | | | клинически выраженный | | субклинический | |
| | | | | всего | % | всего % | |
| 2010 | 600 | 191 | 29,4 | 38 | 5,8 | 153 | 23,5 |
| 2012 | 600 | 166 | 25,5 | 30 | 4,6 | 136 | 20,9 |

Как следует из представленных данных, заболеваемость коров маститом, колеблется от 25,5% до 29,4 %. Из 600 проверенных на мастит коров было зарегистрировано 191 животное больное маститом. Из них, у 38 коров 5,8% выявлен клинически выраженный мастит. У 153 животных 23,5% выявлен субклинический мастит.

Основными причинами, способствующими, возникновению мастита в первую очередь, являлись нарушения в технологии машинного доения коров. При проведении исследования, были отмечены: неисправность доильного оборудования, изношенность сосковой резины, подмывание операторами машинного доения вымени несколькими коровами прохладной, длительное время не сменяемой водой, что все неизбежно ведет к возникновению воспалительного процесса в тканях молочной железы.

Также наблюдали несвоевременную установку доильных аппаратов, без учета времени, необходимого для вызова рефлекса молокоотдачи, передержка их, на уже выдоенном вымени, без контроля скорости молокоотдачи каждой доли. В совокупности эти факторы приводят к раздражению сосков вымени. На слизистой оболочке внутренней выводной системы молочной железы появляются травматические повреждения, что делает доступным проникновение в ткани различных микроорганизмов, в том числе и патогенных.

2.2.8 Бактериологические исследования секрета вымени больных субклиническим маститом коров

В период проведения научных исследований, непосредственно в производственных условиях, устанавливали микробный пейзаж секрета молочной железы больных маститом коров.

Общеизвестно, что данное заболевание, как правило, вызывают представители, так называемой, условно-патогенной микрофлоры. Основной задачей бактериологического исследования при маститах является выяснение наличия или отсутствия инфекционного агента, его патогенности и вирулентности.

При бактериологическом исследовании секрета молочной железы коров, принадлежащих производственному сельскохозяйственному кооперативу «Дальняя поляна» *Staphylococcus aureus* выделены в 40% проб, *Staphylococcus epidermidis* в 50%, *Str. agalactiae* в 30%, а *Echerichia coli* в 20%.

При повторном, через два года, анализе микрофлоры, выделенной, из 10 проб секрета вымени коров установлено, что грамположительные кокки, представленные *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium* и *Staphylococcus aureus*, выделены соответственно в 40% проб. В 30% случаев из секрета молочной железы выделена *Echerichia coli*. *Str. agalactiae* представлен в 40%. Результаты исследований представлены в таблице №10.

Таблица № 10

Результаты бактериологических исследований молока больных субклиническим маститом коров

| Выделенная микрофлора | Исследовано проб | Выделено культур | |
|----------------------------|------------------|------------------|----|
| | | Кол-во | % |
| 2010 | | | |
| Staphylococcus aureus | 10 | 5 | 50 |
| Staphylococcus epidermidis | | 3 | 30 |
| Str. agalactiae | | 3 | 30 |
| Enterococcus faecium | | 1 | 10 |
| Echerichia coli | | 2 | 20 |
| 2012 | | | |

| | | | |
|----------------------------|----|---|----|
| Staphylococcus aureus | 10 | 4 | 40 |
| Staphylococcus epidermidis | | 5 | 50 |
| Str. disgalactiae | | 4 | 40 |
| Enterococcus faecium | | 2 | 20 |
| Echerichia coli | | 3 | 30 |

Анализируя представленные в таблице № 10 данные, можно сделать вывод, что самыми распространенными микроорганизмами, присутствующими в секрете молочной железы являются стафилококки (40%) и стрептококки (30%), в меньшей степени распространена кишечная палочка (25%). Таким образом, можно сделать вывод, что вымя больных субклиническим маститом коров, обсеменено условно-патогенной микрофлорой в 100% случаев, и по этой причине является ведущим фактором в распространении маститов у животных.

Полученные данные показывают, что перечисленные факты, приводят к снижению естественной резистентности животных, и способствуют возникновению воспалительного процесса в молочной железе, и в конечном итоге к распространению патогенной микрофлоры среди животных и заболеванию их субклиническим и клиническим маститами.

Чувствительность выделенных микроорганизмов к исследуемым препаратам определяли методом диффузии (метод дисков). В качестве контроля был взят препарат Мастисан А. Результаты представлены в таблице №11

Таблица №11

Антимикробная активность препаратов Мастинол, Мастифит и Мастисан А

| Возбудитель | Мастинол | Мастифит | Мастисан А |
|------------------|----------|----------|------------|
| Str. agalactiae | - | - | + |
| Staph. aureus | - | ± | + |
| Escherichia coli | ± | + | + |

При определении чувствительности выделенных микроорганизмов к препаратам Мастифит, Мастинол и Мастисан А было установлено, что Мастисан А проявлял высокую активность в отношении всех штаммов, тогда как Мастинол наибольшую активность проявлял в отношении Escherichia coli. Препарат Мастифит проявлял высокую активность в отношении Escherichia coli,

незначительную активность в отношении штамма *Staph. aureus*. В отношении *Str. agalactiae*, Мاستифит активности не проявлял.

2.2.9 Определение оптимальной дозы и способа введения препарата Мастифит

Для определения оптимальной дозы и способа введения препарата Мастифит при субклиническом мастите лактирующих коров провели ряд исследований. Было создано три группы животных, по 15 голов в каждой. Препарат вводили интерцистернально, предварительно нагрев его до температуры тела животного. Одной группе коров вводили по 5 мл, второй группе животных вводили 10 мл, третьей группе вводили 15 мл препарата.

Лечебный эффект каждого варианта лечения, оценивали по количеству соматических клеток. Результаты исследований представлены в таблице № 12.

Таблица №12

Эффективность различных доз препарата Мастифит при интерцистернальном введении ($M \pm m$, $n=15$)

| Доза | Кол-во больных животных | Кол-во соматических клеток, тыс./мл | | Выздоровело животных | Число введений | Лечебный эффект % |
|------|-------------------------|-------------------------------------|------------------|----------------------|----------------|-------------------|
| | | До лечения | После лечения | | | |
| 5мл | 15 | 889 \pm 23,7* | 355 \pm 14,4** | 10 | 5 | 66 |
| 10мл | 15 | 847 \pm 12,1* | 349 \pm 6,7** | 14 | 3 | 93,33, |
| 15мл | 15 | 882 \pm 14,8* | 357 \pm 23,5** | 14 | 3 | 93,33 |

Примечание: * = $P \leq 0,05$; ** = $P \leq 0,01$;

При интерцистернальном введении препарата Мастифит, наиболее эффективными оказались дозы 10 и 15 мл. Количество соматических клеток в молоке подопытных коров сократилось до 349 и 357 тыс/мл, соответственно. Наиболее рациональной и физиологичной можно считать дозу 10 мл. Более высокие дозы препарата, вводимые интерцистернально, раздражают ткани вымени и не дают повышения терапевтического эффекта.

2.2.10 Сравнительная оценка терапевтической эффективности препаратов Мاستифит, Мاستиол и Мастисан А при субклиническом мастите лактирующих коров.

Работа по изучению терапевтической эффективности нового, разработанного на кафедре фармакологии и токсикологии СПбГАВМ противомаститного препарата Мастифит, проводилась в сравнительном аспекте с растительным препаратом Мастиол и антибактериальным препаратом Мастисан А. Диагностику мастита проводили комплексно, учитывая клиническое состояние молочной железы и органолептические свойства молока. Проводили тестирование молока методом отстаивания и с мастидином.

Было отобрано три группы коров, по 35 голов в каждой. Первой группе в качестве лечения субклинического мастита применяли препарат Мастифит. Препарат вводили интерцистернально, в дозе 10 мл, предварительно нагревали его до температуры 38°С. Второй группе коров применили препарат Мастиол. Испытуемое лекарственное средство, вводили в надвыменную складку, в дозе 5 мл на животное, 1 раз в день до клинического выздоровления животных. Третьей группе для лечения мастита применяли Мастисан А. Препарат вводили интерцистернально в дозе 10 мл, на каждую пораженную четверть вымени, 1 раз в день до клинического выздоровления. Коров в подопытные группы подбирали по принципу аналогов (возраст, масса, продуктивность, сроки отела и т.д.). Регулярно, у животных, находящихся в эксперименте, проводили термометрию, измеряли пульс, частоту дыхания и число сокращений рубца в две минуты. Проводили исследования крови у исследуемых животных на морфологические, биохимические и иммунологические показатели.

До начала эксперимента, и через неделю после его завершения, из четвертей вымени, собирали пробы молока для оценки качества проводимого лечения.

Лечебную эффективность каждого варианта лечения, оценивали путем подсчета количества соматических клеток в молоке подопытных животных. Выздоровевшими считали коровы у которых количество соматических клеток в секрете вымени, было менее 500 тысяч.

Данные по влиянию препаратов Мастифит, Мастинол и Мастисан А на организм животных представлены в таблице №13, 14

По результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что лечебный эффект применения препарата Мастифит составил 91,4%. Из 35 подопытных животных 32 выздоровело. Количество соматических клеток сократилось с 845 до 334 тыс./мл, снижение составило 60,4%. Терапевтический эффект применения Мастинола составил 85,71%, количество соматических клеток сократилось с 825 до 348 тыс./мл, снижение составило 57%[14,17,19,20,21].

Таблица № 13

**Сравнительная оценка лечебной эффективности препаратов
Мастифит и Мастинол, при субклиническом мастите коров**

| Препарат | Число больных животных, гол | Срок лечения, дн. | Число соматических клеток, тыс./мл | | выздоровело животных, гол | Лечебный эффект % |
|------------|-----------------------------|-------------------|------------------------------------|---------------|---------------------------|-------------------|
| | | | До лечения | После лечения | | |
| Мастифит | 35 | 3,0 | 845±32,9* | 334±32,5** | 32 | 91,4 |
| Мастинол | 35 | 4,0 | 825±52,9* | 348±43,7** | 30 | 85,71 |
| Мастисан А | 35 | 2,7 | 834±35,9* | 332±26,4** | 34 | 97,14 |

Примечание: * = $P \leq 0,05$; ** = $P \leq 0,01$.

Терапевтический эффект препарата Мастисан А составил 97,14%. Количество соматических клеток снизилось с 834 до 332 тыс./мл, снижение составило 61%.

Таблица №14

**Влияние препарата Мастифит на клинические показатели
лактующих коров**

| Сроки исследования, час | Показатели | | | |
|-------------------------|------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| | Т°, С | Частота пульса, удар/ в мин. | Кол-во дыхат. движений за 1 минуту | л-во сокр. рубца за 5 минут |
| До введения | 38,4±0,06 | 73,0±0,78 | 17,7±0,18 | 6,6± 0,20 |
| После введения Мастифит | | | | |
| 12 | 38,5±0,05 | 71,0±0,9 | 15,7±0,5 | 6,4±0,20 |

| | | | | |
|----|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 24 | $38,3 \pm 0,15$ | $73,0 \pm 1,1$ | $15,9 \pm 0,4$ | $6,4 \pm 0,39$ |
| 48 | $37,4 \pm 0,05$ | $72,3 \pm 1,0$ | $16,0 \pm 0,6$ | $6,4 \pm 0,20$ |

Как следует из представленных данных в таблице № 21, после введения исследуемых препаратов показатели температуры, пульса, дыхания и сокращения рубца через 12, 24, и 48 часов после введения препарата не имели достоверных отличий от таковых до его введения.

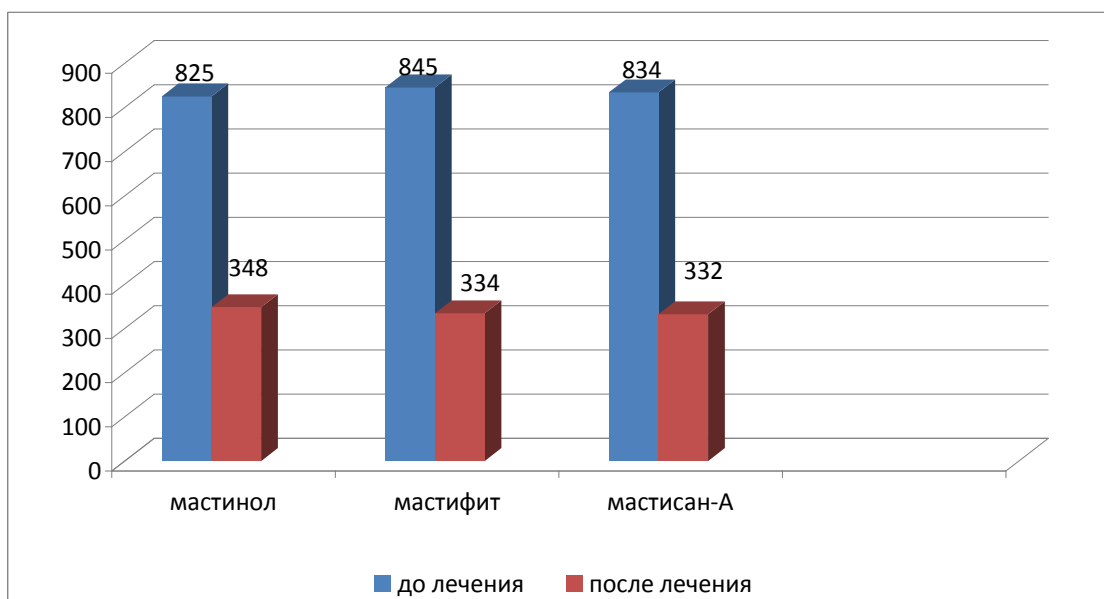


Рисунок № 4 Динамика изменений количества соматических клеток при лечении субклинического мастита коров

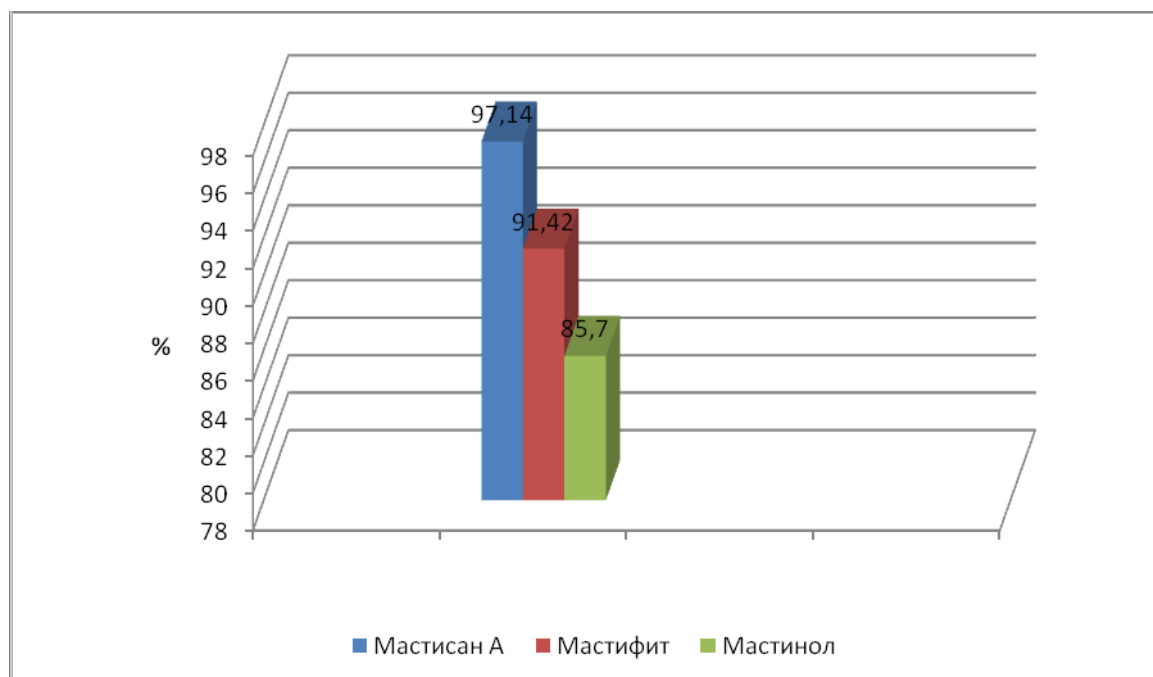


Рисунок № 5 Терапевтическая эффективность препаратов Мастифит, Мастинол и Мастисан А при субклиническом мастите коров

2.2.11 Влияние препарата Мастифит на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови лактирующих коров

Морфологические и биохимические показатели крови являются доступными критериями, по которым можно определить степень влияния препаратов на организм коров и, оценить результат проведенного лечения. Результаты исследования представлены в таблице № 15,16.

Таблица № 15

Морфологические показатели крови коров при лечении субклинического мастита

| Показатели | Мастифит | |
|-------------------------|------------|---------------|
| | До лечения | После лечения |
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | 5,88±0,17 | 6,17±0,3 |
| Гемоглобин, г/л | 92,13±1,89 | 97,61±1,91 |
| Лейкоциты, $10^9/л$ | 12,2±0,60 | 10,62±0,50 |
| Тромбоциты, $10^9/л$ | 540±31,90 | 537,2±40,20 |
| Нейтрофилы: Ю | - | - |
| Палочкоядерные, % | 2,9±0,12 | 3,0±0,13 |
| Сегментоядерные, % | 28,6±1,31 | 29,9±1,27 |
| Эозинофилы, % | 7,73±0,05 | 7,18±0,06 |
| Моноциты, % | 10,4±0,13 | 10,6±0,17 |
| Базофилы, % | 8,1±0,71 | 8,9±0,83* |
| Лимфоциты, % | 41,6±0,50 | 44,2±0,4* |
| СОЭ, мм/г | 2,0±0,25 | 2,1 ±0,23 |

Примечание: * = $P \leq 0,05$; ** = $P \leq 0,01$;

Как видно из полученных данных количество эритроцитов в процессе лечения препаратом Мастифит, увеличилось, на 4,93%. Количество гемоглобина в подопытной группе увеличилось на 5,94%, что указывает на повышение дыхательной функции крови.

В процессе лечения, в крови опытных животных, происходило снижение концентрации лейкоцитов на 12,95%, что свидетельствует об ослаблении воспалительных процессов.

Материалы проведенных экспериментальных исследований показали, что у коров, получавших в качестве лечения субклинического мастита препарат

Мастифит, после выздоровления, в крови было отмечено увеличение количества лимфоцитов на 6,25% и базофилов на 9,87% соответственно ($P \leq 0,05$).

Таблица №16

Биохимические показатели крови при лечении субклинического мастита коров

| Показатели | Мастифит | |
|--------------------|-------------|---------------|
| | до лечения | после лечения |
| Креатинин, ммоль/л | 67,5±0,61 | 67,3±0,96 |
| АсАТ, МЕ/л | 87,2±0,46* | 89,8±0,37* |
| АлАТ, МЕ/л | 33,4±0,19** | 33,7±0,22** |
| Кальций, ммоль/л | 1,98±0,27 | 2,49±0,19 |
| Фосфор, ммоль/л | 1,13±0,15 | 1,19±0,25 |
| Железо, мкмоль/л | 23,7±0,35 | 23,9±0,40 |

Примечание: * = $P \leq 0,05$; ** = $P \leq 0,01$.

В наших опытах, уровень аланинаминотрансферазы не изменялся, а активность аспартатаминотрансферазы увеличивалась, в подопытной группе на 2,98%. Так как аминотрансферазы в организме животных катализируют реакции окислительного расщепления аминокислот, то повышение активности АсАТ может быть связано с усиленным обменом веществ в организме коров.

Таблица № 17

Показатели факторов естественной резистентности коров при лечении субклинического мастита

| Показатели | Мастифит | |
|---------------------------|-------------|---------------|
| | До лечения | После лечения |
| Общий белок г/л | 77,54±0,17 | 71,92±0,31 |
| Альбумины, % | 39,62±0,27 | 43,71±0,33 |
| Глобулины, % | 58,36±0,41 | 53,69±0,08 |
| α-глобулины, % | 11,21±0,82 | 12,24±0,15 |
| β-глобулины, % | 14,45±0,24 | 12,67±0,43 |
| γ-глобулины, % | 32,64±0,46 | 28,78±0,39 |
| БАСК, % | 65,43±0,89* | 72,34±0,95* |
| ЛАСК, % | 13,36±1,32* | 18,21±1,27* |
| IgA, мг/мл | 0,31±0,36 | 0,29±0,30 |
| IgG, мг/мл | 19,7±0,48 | 21,5±0,53* |
| IgM, мг/мл | 1,0±0,10 | 1,1±0,10 |
| Фагоцитарное число, ед. | 3,45±0,02 | 5,28±0,08 |
| Фагоцитарный индекс, ед. | 5,34±0,01 | 6,62±0,02 |
| Фагоцитарная активность % | 54,7±0,14* | 62,93±0,15* |

Примечание: * = $P \leq 0,05$; ** = $P \leq 0,01$.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что бактерицидная активность сыворотки крови в процессе лечения препаратом Мастифит увеличивалась на 10,56%. Параметры лизоцимной активности сыворотки крови увеличились на 36,30% ($P \leq 0,05$). Гуморальный иммунный ответ, обеспечивается антителами, или иммуноглобулинами. В крови подопытных коров, мы изучали три класса иммуноглобулинов- А, М, G. Анализ представленных данных в таблице показывает, что у выздоровевших коров наблюдается достоверное ($P \leq 0,05$) повышение IgG на 9,13%. Полученные данные также показывают, что фагоцитарная активность больных животных за период лечения повысилась на 15,04% соответственно. Также в процессе проводимого лечения отметили повышение фагоцитарного числа на 53%. При оценке фагоцитарного индекса наблюдалась аналогичная картина с изменениями фагоцитарной активности и фагоцитарного числа. В процессе лечения, зафиксировали увеличение фагоцитарный индекса на 23,97% .

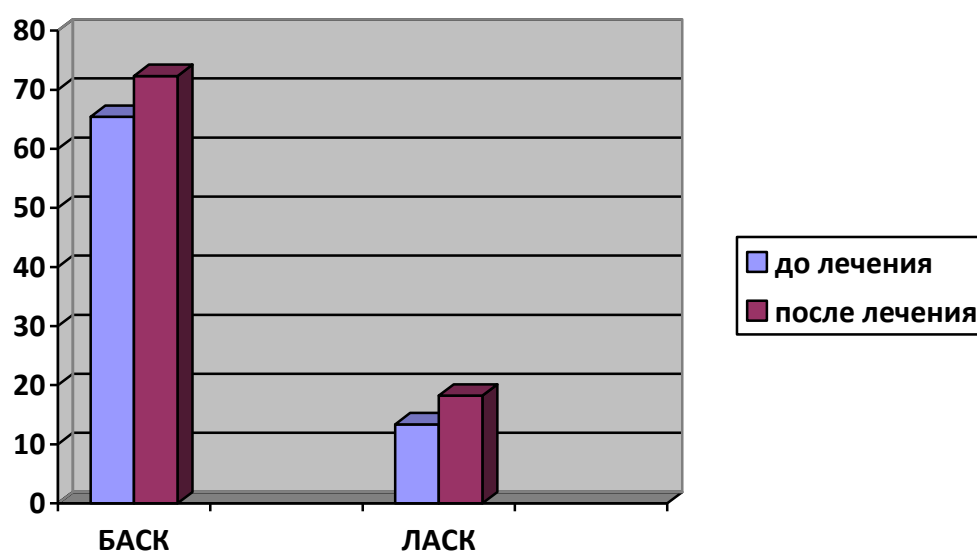


Рисунок № 6 Динамика изменений бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови коров

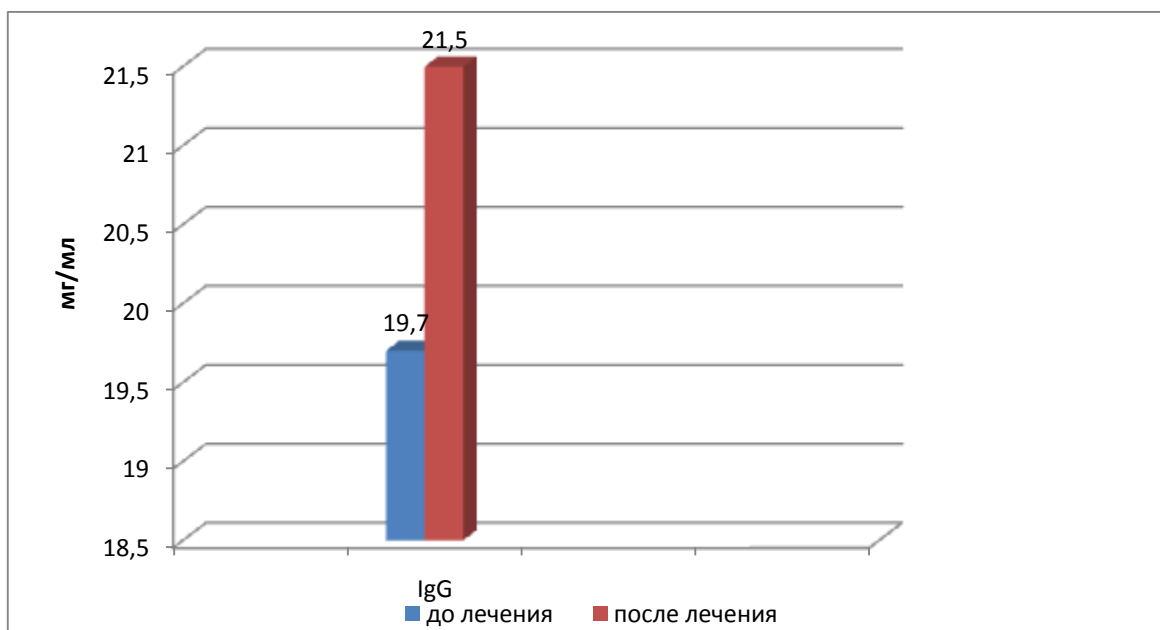


Рисунок № 7 Динамика изменений IgG при субклиническом мастите коров

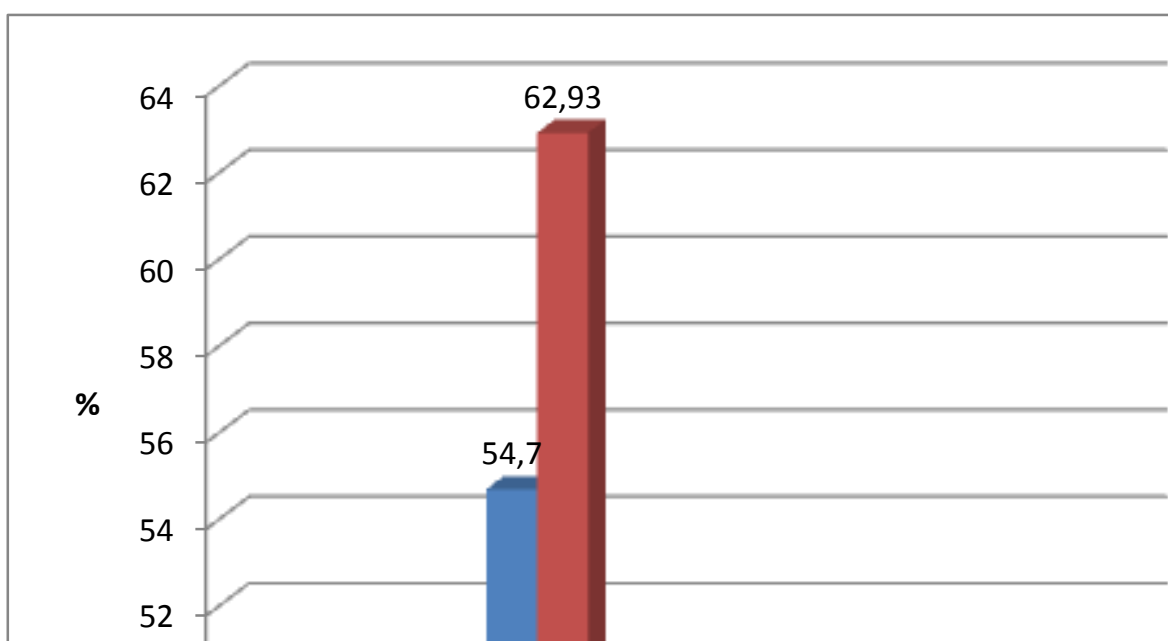


Рисунок №8 Динамика изменений фагоцитарной активности сыворотки крови при субклиническом мастите коров

2.2.12 Влияние препарата Мاستифит на биохимические показатели молока лактирующих коров

Вопрос качества молока представляет огромный экономический интерес, поскольку изменения в его составе являются серьезным препятствием для производства целого ряда продуктов. У заболевших маститом коров снижается молочная продуктивность, изменяются биохимические показатели молока. Это выражается в повышении количества соматических клеток и сывороточных белков, снижении содержания жира, лактозы и казеина. Поэтому при разработке новых препаратов для лечения мастита, необходимо оценивать его влияние на молочную железу и состав молока. Результаты влияния препарата Мастифит, представлены в таблице № 18.

Таблица №18

Биохимические показатели молока коров до и после лечения препаратами Мастифит (M+m, n=35)

| Показатели | Мастифит | |
|-------------------------|------------|---------------|
| | до лечения | после лечения |
| pH | 6,76±0,13 | 6,54±0,15 |
| Общий белок, г/л | 35,48±0,15 | 36,24±0,11 |
| Сывороточный белок, г/л | 13,35±0,16 | 11,81±0,15* |
| Казеин, г/л | 22,03±0,15 | 24,82±0,13* |
| Лактоза, г/л | 36,42±0,50 | 39,17±0,40* |
| Альбумины, г% | 18,71±0,91 | 16,93±0,82 |
| Иммунные глобулины, г% | 21,32±0,14 | 24,52±0,12* |
| IgG, мг/мл | 2,41±0,05 | 0,84±0,04*** |
| IgM, мг/мл | 0,46±0,03 | 2,87±0,04*** |

Примечание: * = $P \leq 0,05$; ** = $P \leq 0,01$; *** = $P \leq 0,001$.

Анализируя данные таблицы можно сделать вывод, что в результате применения препарата Мастифит содержание казеина в молоке у выздоровевших животных возросло на 12,66 ($P \leq 0,05$). Количество сывороточных белков к моменту выздоровления снизилось на 11,53% в то время как количество иммунных глобулинов возросло на 15% ($P \leq 0,05$), что свидетельствует об активизации их синтеза. К концу лечения в молоке коров достоверно возросло содержание лактозы на 7,55%[15].

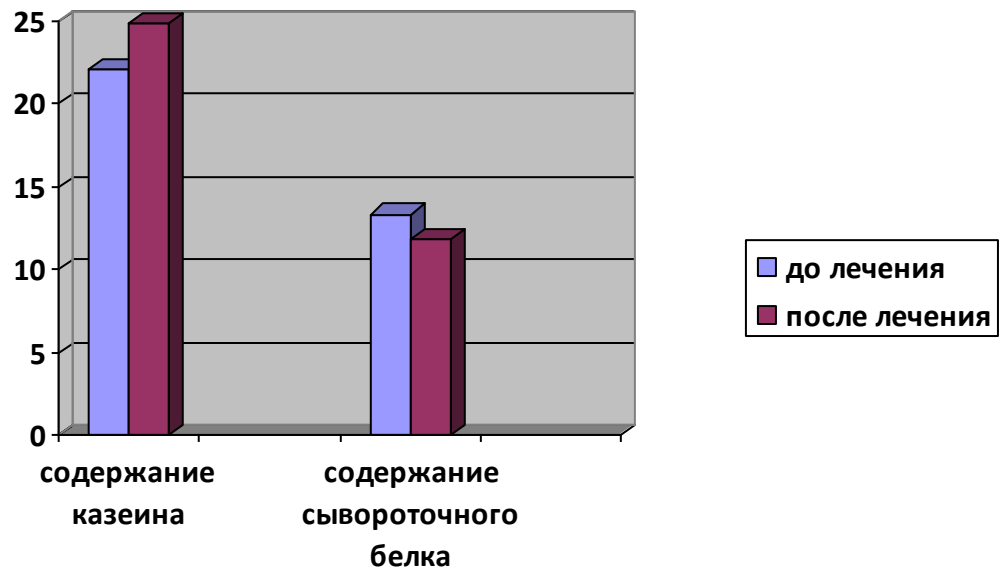


Рисунок № 9 Динамика содержания казеина и сывороточного белка в молоке коров до и после лечения препаратом Мастифит

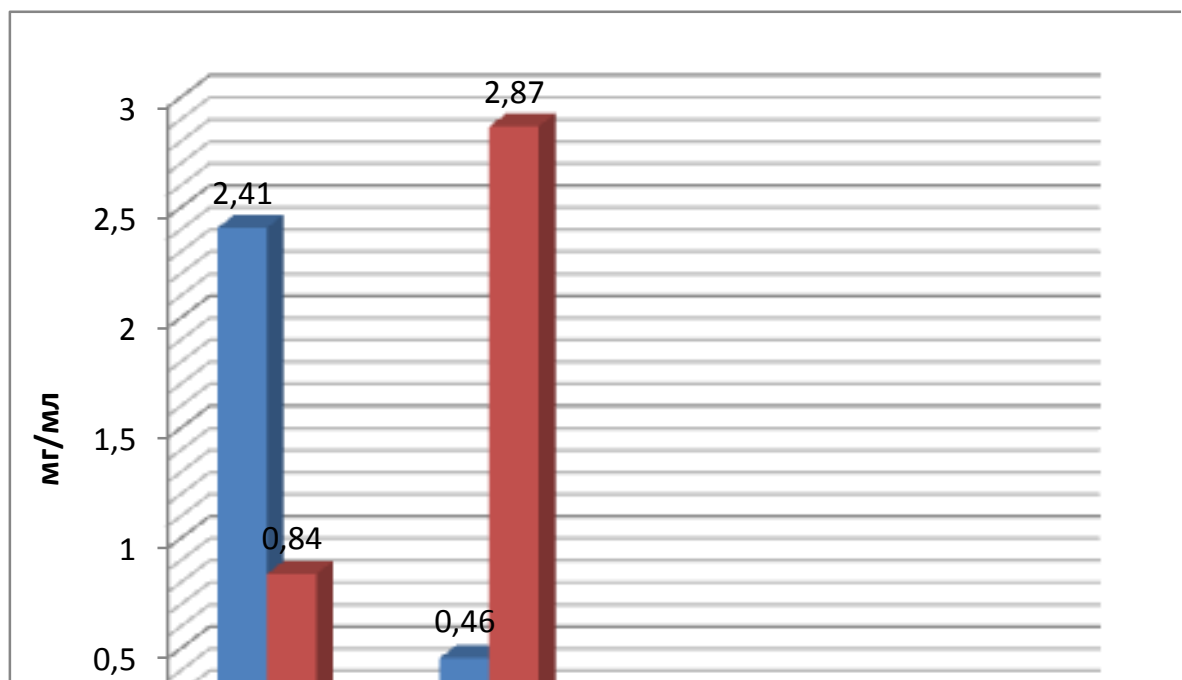


Рисунок №10 Динамика содержания IgG, IgM в молоке коров до и после лечения препаратом Мастифит

2.2.13 Применение препаратов Мастифит, Мастинол и Мастисан А для профилактики мастита у сухостойных коров.

Профилактические мероприятия, способствующие снижению уровня заболевания животных, являются важным звеном в структуре ветеринарных мероприятий. У коров болевших маститом в сухостойный период, молочная продуктивность в следующий лактационный период не восстанавливается полностью, почти у половины переболевших животных. Некоторые коровы не могут достигнуть прежнего уровня продуктивности, вследствие необратимых структурных и функциональных изменений тканей молочной железы [72].

В странах с развитым молочным животноводством, мастит коров в сухостойный период, также имеет широкое распространение, по данным многих авторов, в 49-68,4% случаев, это приводило к послеродовому маститу [218;225;242].

Чтобы проверить эффективность препарат Мастифит в качестве профилактического средства мастита у коров, в сухостойный период, было отобрано 60 клинически здоровых коров. Животных разделили на 4 группы. Первой группе животных вводили препарат Мастифит интерцистернально по 10 мл, двукратно с интервалом 48 часов. Коровам второй, опытной группы вводили внутримышечно по 5 мл препарата Мастинол, с интервалом 48 часов. Коровам третьей группы вводили Мастисан А, согласно наставлению. Коровам четвертой группы препараты не вводили, они служили контролем. Результаты исследований представлены в таблице № 19 и рисунке № 9

Таблица №19

Сравнительная оценка применения препаратов Мастифит, Мастинол и Мастисан А для профилактики мастита коров в сухостойный период

| Группа животных | Всего в опыте коров | Профилактическая эффективность | |
|--------------------|---------------------|--------------------------------|-------|
| | | коров | % |
| Мастифит | 15 | 14 | 93,33 |
| Мастинол | 15 | 12 | 86,6 |
| Мастисан А | 15 | 14,5 | 96,6 |
| Контрольная группа | 15 | 11 | 73,33 |

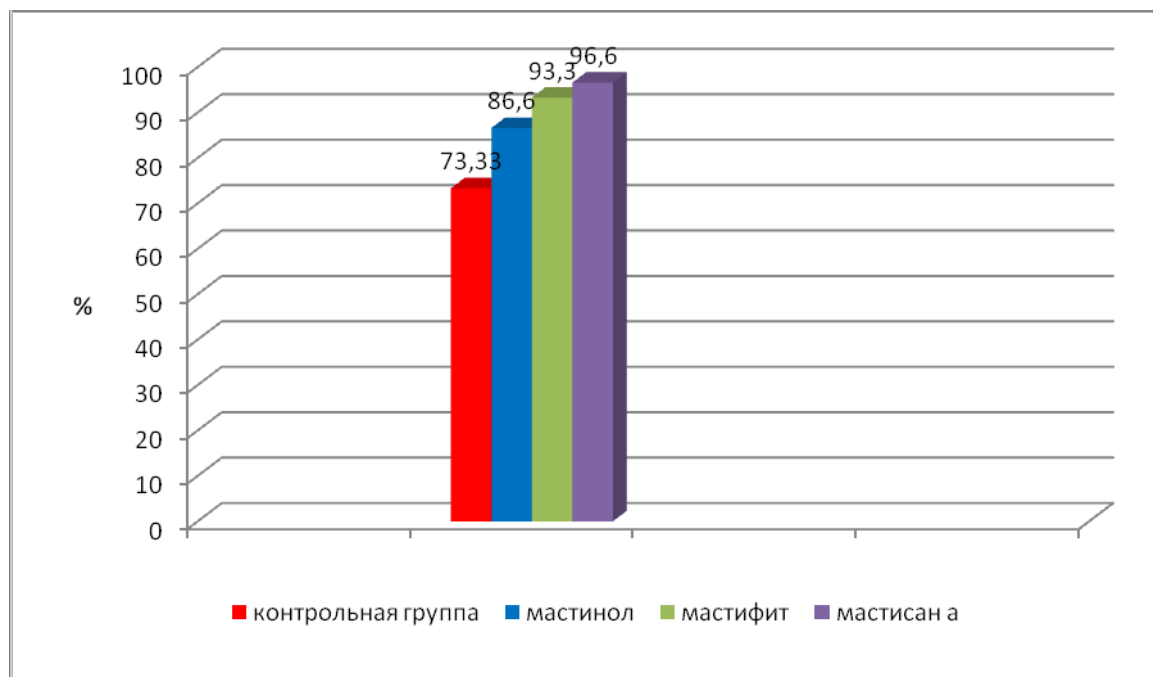


Рисунок №11 Сравнительная оценка эффективности применения препаратов Мастифит, Мастинол и Мастисан-А при профилактике субклинического мастита у коров в сухостойный период

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что двукратное интерцистернальное с интервалом 48 часов, введение препарата Мастифит в дозе 10 мл, обеспечивает профилактический эффект у 93,3% коров, что на 19,97% больше, в сравнении с контрольной группой, которой препарат не вводили. Профилактический эффект препарата Мастинол составил 86,6%, что на 13,27% выше по сравнению с контрольной группой. Профилактический эффект от введения препарата Мастисан-А составил 96,6%, что на 3,3% выше чем профилактический эффект от препарата Мастифит и на 10% выше препарата Мастинол. Подводя итог проведенным исследованиям можно сделать вывод, что препараты Мастифит и Мастинол обладают выраженным профилактическим эффектом и, хотя уступают по своей активности Мастисану-А, но нужно учитывать, что исследуемые препараты на растительной основе, следовательно, в экологическом плане более предпочтительнее[18].

2.2.14. Сравнительная оценка применения препаратов Мастифит и Мастифит плюс Тимоген для профилактики мастита коров в сухостойный период

В.И. Слободяник [139] утверждает, что воспаление молочной железы у коров в сухостойный период, возникает на фоне гормональных, клеточных и иммунологических нарушений, связанных с перестройкой организма животных во время запуска.

На сегодняшний день, многие ветеринарные специалисты для повышения эффективности антимикробных химиотерапевтических лекарственных средств, используют иммуностимуляторы, органические кислоты, пробиотики и другие, способные активизировать естественную резистентность организма животных [5; 6; 7; 8; 9; 32; 85; 103; 147; 148; 151; 154].

Большинство заболеваний сельскохозяйственных животных протекает на фоне иммунодефицита. Совместное применение специфических химиотерапевтических средств и иммуномодуляторов способствует активизации защитных сил организма животных и, сокращает сроки лечения заболевания. Повышение естественной резистентности с помощью иммуномодуляторов позволяет снизить риск заболевания в критические периоды, а также способствует повышению продуктивности животных [5; 6; 89; 139; 140; 148; 150].

Для проведения эксперимента было отобрано 45 коров, у которых во время лактации был диагностирован субклинический мастит. Животных разделили на три группы, по 15 коров в каждой. Животным первой группы, после последнего доения, двукратно интерцистернально вводили Мастифит в дозе 20 мл на голову, второй, интрацистернально, двукратно с интервалом 2 недели — Мастифит в дозе 20 мл и 30 мл внутримышечно Тимоген. Коровам в третьей группы профилактических мероприятий не производили, животные этой группы служили контролем. Профилактическую эффективность от применения препаратов Мастифит и Тимоген, оценивали по уровню заболеваемости коров маститом, в первый день после отела. Результаты эксперимента представлены в таблице № 29 и рисунке №15.

Таблица №20

**Сравнительная оценка применения препаратов Мастифит и Мастифит плюс
Тимоген для профилактики мастита коров в сухостойный период**

(M±m n=15)

| Группа животных | Всего в опыте | | Профилактическая эффективность | |
|--------------------|---------------|-------|--------------------------------|-------|
| | коров | долей | коров | % |
| Мастифит | 15 | 55 | 14 | 93,33 |
| Мастифит + Тимоген | 15 | 57 | 14,7 | 98 |
| Контрольная группа | 15 | 42 | 11 | 73,3 |

Проведенный эксперимент показал, что в группе животных, которым не производили профилактические мероприятия, из 15 голов у 11 животных был зарегистрирован мастит. В тоже время, в группе которым для профилактики мастита использовали препарат Мастифит, из 15 коров участвующих в эксперименте только у одного животного диагностировали мастит. Профилактический эффект составил 93,33%, что на 20,3% выше чем у животных в контрольной группе.

Результаты совместного применения препаратов Мастифит и Тимоген показали профилактическую эффективность на уровне 98%, что выше на 24,7% чем у животных, в контрольной группе и, на 5% выше, чем в группе, которой для профилактики мастита применяли препарат Мастифит.

Таблица № 21

**Показатели факторов естественной резистентности коров при совместном
применении препаратов Мاستифит и Тимоген**

(M±m n=15)

| Показатели | Мастифит | | Мастифит +Тимоген | |
|----------------------------|-------------|---------------|-------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Общий белок, г/л | 71,47±0,43 | 72,28±0,67 | 74,23±0,15 | 71,37±0,24 |
| Альбумины, % | 39,44±0,14 | 44,32±0,5 | 39,12±0,21 | 42,37±0,13 |
| Глобулины, % | 60,75±0,22 | 55,01±0,33 | 58,0±0,41 | 54,89±0,08 |
| α-глобулины, % | 12,78±0,55 | 13,14±0,64 | 11,31±0,22 | 12,64±0,18 |
| β-глобулины, % | 14,34±0,31 | 13,45±0,31 | 14,45±0,24 | 12,67±0,43 |
| γ-глобулины, % | 33,63±0,51* | 28,42±0,12* | 32,24±0,42* | 28,58±0,39* |
| БАСК, % | 63,34±1,04* | 68,14±1,29* | 66,73±0,89* | 73,18±0,95* |
| ЛАСК, % | 12,55±0,75* | 15,87±1,43* | 12,56±1,32* | 17,49±1,27* |
| Фагоцитарная активность, % | 51,4±0,16* | 61,84±0,18* | 52,7±0,14* | 63,21±0,15* |

Примечание: * = $P \leq 0,05$; ** = $P \leq 0,01$; *** = $P \leq 0,001$.

В процессе эксперимента проводили исследование влияния препаратов Мастифит и Тимоген на иммунный статус организма подопытных животных. Анализ представленных данных в таблице показывает, что у опытных коров наблюдается достоверное (0,05) снижение γ-глобулинов на 15,49% в группе животных которым применяли препарат Мастифит и, на 11,35% в группе животных которым для профилактики применили Мастифит совместно с иммуностимулятором Тимоген.

В ходе исследований отметили увеличение бактерицидной активности сыворотки крови в опытных группах на 7,57% и 9,66%. В процессе проводимых профилактических мероприятий отмечали достоверное (0,05) увеличение лизоцимной активности сыворотки крови. В группе животных, которым вводили препарат Мастифит увеличение составило 26%. Опытным животным которым применяли препарат Мастифит вместе с Тимогеном отметили повышение лизоцимной активности на 39,25%.

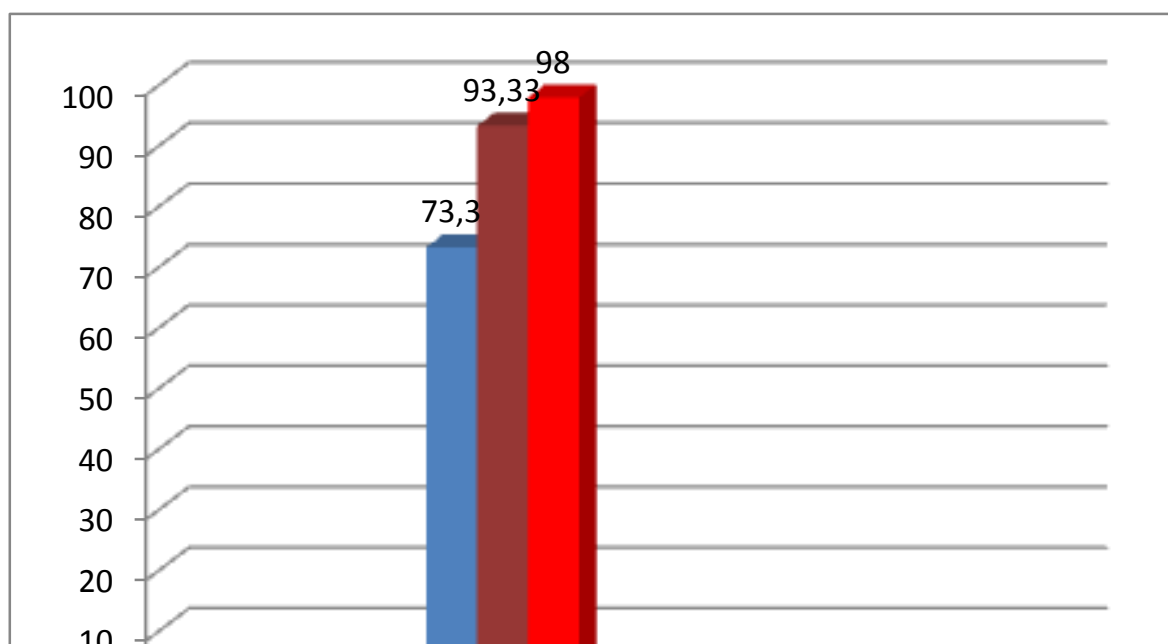


Рисунок № 12 Сравнительная оценка применения Мастифита и (Мастифит плюс Тимоген) для профилактики мастита коров в сухостойный период (клинически здоровые животные переболевшие маститом в период лактации)

Полученные данные также показывают, что фагоцитарная активность сыворотки крови подопытных животных повысилась на 18,36% и на 20% соответственно.

2.2.15. Экономическая эффективность применения препарата Мастифит для профилактики и терапии субклинического мастита у коров

Важным критерием оценки нового лекарственного препарата является подсчет экономической эффективности от применения изучаемого лекарственного средства.

Рассчитывая параметры экономической эффективности проведенных ветеринарных мероприятий, с использованием препаратов Мастифит, Мастинол и Мастисан А руководствовались «Методикой определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» — М.: МГАВМиБ им. К.И. Скрябина, 1997.

Затраты на денежных средств на экспериментальные препараты, используемые для лечения коров рассчитывали по их рыночной стоимости. Расчет затрат труда на профилактические и лечебные мероприятия,

осуществлялись используя одинаковые значения трудозатрат. Исходные данные для расчетов представлены в таблицах №.30, 31, рисунке №.

Экономическая эффективность применения препарата «Мастинола» для терапии субклинического мастита у коров в период лактации

Затраты на ветеринарные мероприятия и приобретение медикаментов.

$$З_{\text{в}} = З_{\text{в1}} + З_{\text{в2}}$$

где: $Z_{\text{в}}$ - сумма затрат на все ветеринарные мероприятия, руб.;

$Z_{\text{в1}}$ - затраты на приобретение медикаментов, руб.;

$Z_{\text{в2}}$ - затраты на оплату труда ветеринарных специалистов и подсобных рабочих, руб.

Таблица № 22

Затраты на ветеринарные мероприятия и приобретение медикаментов

| Показатель | Мастифит | Мастинол | Мастисан А |
|-----------------------------------|----------|----------|------------|
| Цена, руб. | 60 | 600 | 65 |
| Количество животных в группе | 35 | 35 | 35 |
| Доза препарата | 10 | 5мл | 10мл |
| Кратность введения | 2 | 2 | 3 |
| Расход препарата на одно животное | 40 | 5 | 40 |
| Расход препарата на группу | 2800 | 350 | 4200 |
| Денежные затраты на группу, руб. | 1680 | 2275 | 2730 |

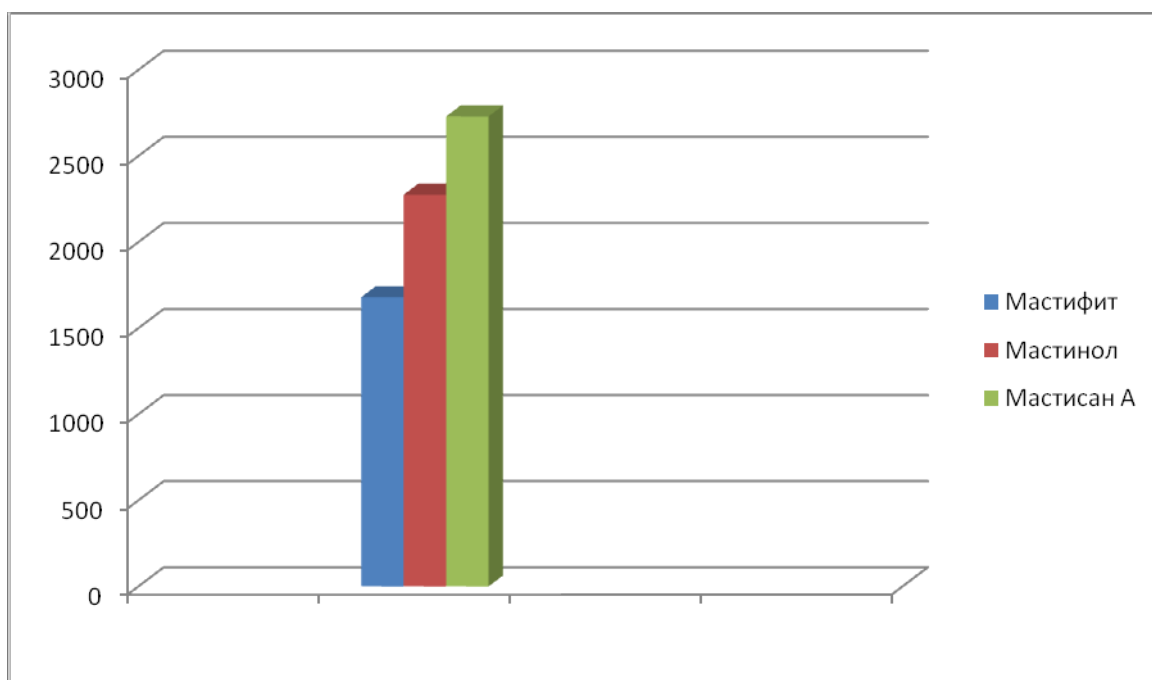


Рисунок № 13 Денежные затраты на приобретение медикаментов

Таблица № 23

Затраты на оплату труда ветеринарных специалистов

| Категории работников | Количество | Дневная ставка, руб | Продолжительность работы, дни | Затраты на оплату труда, руб. |
|-----------------------|------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| «Мастфит» | | | | |
| Ветеринарный фельдшер | 1 | 900 | 2 | 1800 |
| «Мастинол» | | | | |
| Ветеринарный фельдшер | 1 | 900 | 2 | 1800 |
| «Мастисан А» | | | | |
| Ветеринарный фельдшер | 1 | 900 | 3 | 2700 |

3 в (Мастифит) = 1680 руб. + 1800 руб. = 3480 руб.

3 в (Мастинол) = 2275 руб. + 1800 руб. = 4075 руб.

3 в (Мастисан А) = 2730 руб. + 2700 руб. = 5430 руб.

Ущерб от снижения продуктивности животных.

Потери продуктивности составляют 15% годового удоя, и при удое за 305 дней лактации - 4200кг составили: $4200 \times 15\% / 100\% = 630\text{кг}$.

$$У = Мб \times Кп \times Ц$$

где: У - ущерб от снижения продуктивности, руб.;

Мб - количество больных животных;

Кп-удельная величина потерь на одну условную голову, руб.;

Ц, - закупочная цена, руб.

$$У (\text{Мастифит}) = 3 \times 630 \times 14 \text{ руб} = 26460 \text{ руб.}$$

$$У (\text{Мастинол}) = 5 \times 630 \times 14 \text{ руб.} = 44100 \text{ руб.}$$

$$У (\text{Мастисан А}) = 1 \times 630 \times 14 \text{ руб.} = 8820 \text{ руб.}$$

Предотвращенный экономический ущерб.

$$Пу = Мб \times Кп \times Ц - Уф$$

где: Мб—количество больных животных, если не проводить мероприятия; Кп-удельная величина потерь на одно животное;

Ц - закупочная цена продукции, руб.;

У_ф - фактический ущерб, руб.

$$Пу (\text{Мастифит}) = 35 \times 630 \times 14 \text{ руб.} - 26460 = 282240$$

$$Пу (\text{Мастинол}) = 35 \times 630 \times 14 \text{ руб.} - 44100 \text{ руб.} = 264600 \text{ руб.}$$

$$Пу (\text{Мастисан А}) = 35 \times 630 \times 14 \text{ руб.} - (8820 + 25704) \text{ руб.} = 274176 \text{ руб.}$$

Экономический эффект от проведенных мероприятий

$$Эв = Пу - Зв$$

Где:

Эв - величина экономического эффекта от проведения ветеринарных мероприятий, руб.;

Пу - предотвращенный экономический ущерб, в результате проведения ветеринарных мероприятий, руб.;

$$Эв (\text{Мастифит}) = 282240 - 3480 = 278760$$

$$\mathcal{E}_в(\text{Мастинол}) = 264600 - 4075 = 260525;$$

$$\mathcal{E}_в(\text{Мастисан А}) = 274176 - 5430 = 268746$$

Эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат

$$\mathcal{E} = \frac{\mathcal{E}_в}{\mathcal{Z}_в}$$

Где:

$\mathcal{E}_в$ - величина экономического эффекта от проведения ветеринарных мероприятий, руб.;

$\mathcal{Z}_в$ - затраты на ветеринарные мероприятия и приобретение медикаментов.

$$\mathcal{E}(\text{Мастифит}) = 278760/3480 = 80,10$$

$$\mathcal{E}(\text{Мастинол}) = 260525/4075 = 63,93;$$

$$\mathcal{E}(\text{Мастисан А}) = 268746/5430 = 49,49.$$

Величина экономического эффекта от применения препарата «Мастифит» для терапии субклинического мастита лактирующих коров составила 278760 рублей. Экономический эффект от введения «Мастинола» лактирующим коровам при лечении субклинического мастита, составил 260525 руб.. При использовании препарата содержащего антибиотики «Мастисан А» экономическая эффективность терапевтических мероприятий составила 268746 руб.

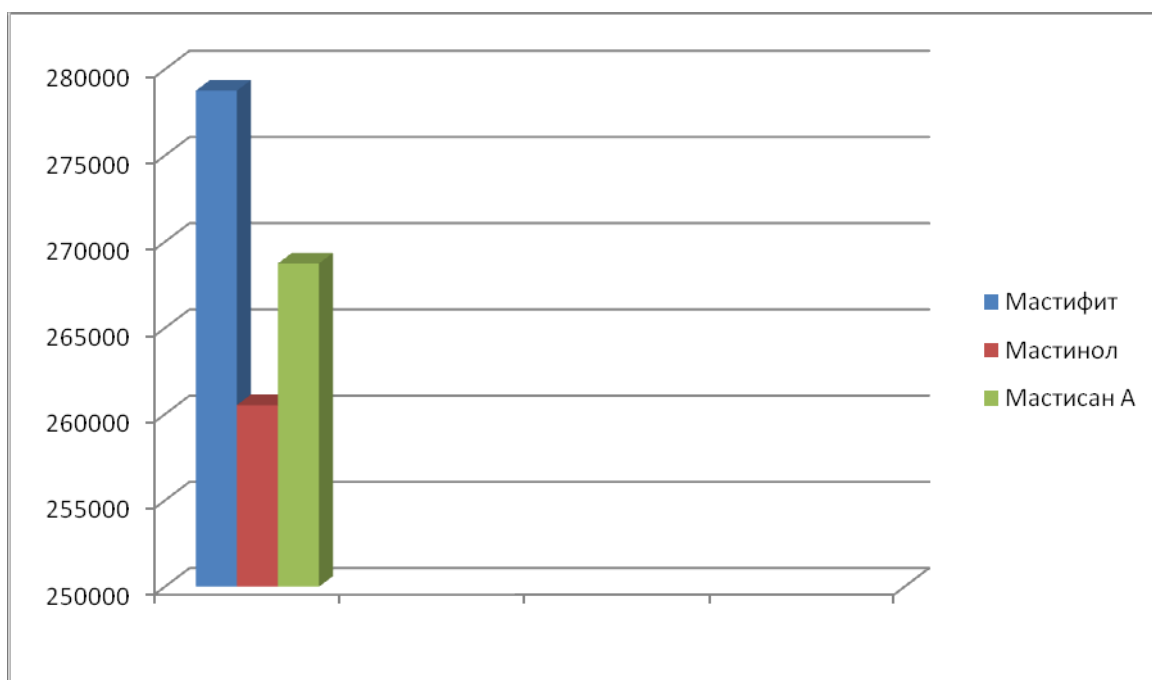


Рисунок № 14 Экономический эффект от проведенных мероприятий

Эффективность ветеринарных мероприятий использования препарата «Мастифит» на рубль затрат составила 80,10 рублей. Эффективность применения препарата «Мастинол» на рубль затрат, при лечении субклинического мастита составила 68,26 рублей. Эффективность применения «Мастисана А» составила 49,49 рублей, на рубль затрат.

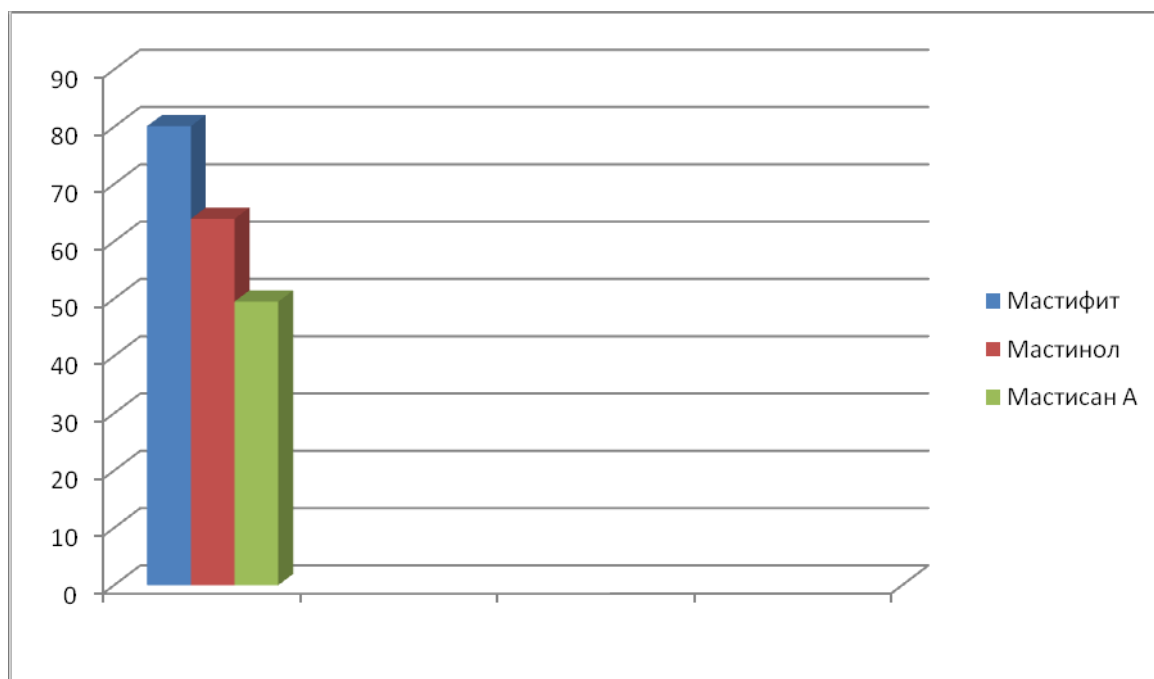


Рисунок № 15. Эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат

Экономическая эффективность применения препарата Мاستиол для профилактики субклинического мастита у коров в сухостойный период

Таблица № 24

Затраты на приобретение медикаментов

| Показатель | Мастифит | Мастинол | Мастисан А |
|-----------------------------------|----------|----------|------------|
| Цена, руб. | 60 | 600 | 65 |
| Количество животных в группе | 15 | 15 | 15 |
| Доза препарата | 10 | 5мл | 10мл |
| Кратность введения | 2 | 2 | 3 |
| Расход препарата на одно животное | 40 | 5 | 40 |
| Расход препарата на группу | 1200 | 150 | 1800 |
| Денежные затраты на группу, руб. | 720 | 1200 | 1170 |

Таблица № 25

Затраты на оплату труда ветеринарных специалистов

| Категории работников | Количество | Дневная ставка, руб | Продолжительность работы, дни | Затраты на оплату труда, руб. |
|-----------------------|------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Мастифит | | | | |
| Ветеринарный фельдшер | 1 | 900 | 2 | 1800 |
| «Мастинол» | | | | |
| Ветеринарный фельдшер | 1 | 900 | 2 | 1800 |
| «Мастисан А» | | | | |
| Ветеринарный фельдшер | 1 | 900 | 3 | 2700 |

Затраты на ветеринарно-профилактические мероприятия и приобретение медикаментов.

$$З_v = З_{v1} + З_{v2}$$

где: $З_v$ - сумма затрат на все ветеринарно-профилактические мероприятия, руб.;

$З_{v1}$ - затраты на приобретение медикаментов, руб.;

$З_{v2}$ - затраты на оплату труда ветеринарных специалистов и подсобных рабочих, руб.

$$З_v (\text{Мастифит}) = 720 \text{ руб.} + 1800 \text{ руб.} = 2520$$

$$З_v (\text{Мастинол}) = 1200 \text{ руб.} + 1800 \text{ руб.} = 3000 \text{ руб.}$$

$$З_v (\text{Мастисан А}) = 1170 \text{ руб.} + 2700 \text{ руб.} = 3870 \text{ руб.}$$

Ущерб от снижения продуктивности животных.

Потери продуктивности составляют 15% годового удоя, и при удое за 305 дней лактации - 4200кг составили: $4200 * 15\% / 100\% = 630\text{кг}$.

$$У = Мб \times Кп \times Ц$$

где: $У$ - ущерб от снижения продуктивности не вылеченных животных, руб.; $Мб$ - количество больных животных;

$Кп$ - удельная величина потерь на одну условную голову, руб.; $Ц$ - закупочная цена, руб.

$$У (\text{Мастифит}) = 1 \times 630 \times 14 \text{ руб.} = 8820 \text{ руб.}$$

$$У (\text{Мастинол}) = 3 \times 630 \times 14 \text{ руб.} = 26460 \text{ руб.}$$

$$У (\text{Мастисан А}) = 1 \times 630 \times 14 \text{ руб.} = 8820 \text{ руб.}$$

Предотвращенный экономический ущерб.

$$П_u = Мб \times Кп \times Ц - У_\phi$$

где: $Мб$ — количество больных животных, если не проводить мероприятия; $Кп$ — удельная величина потерь на одно животное;

$Ц$ - закупочная цена продукции, руб.;

$У_\phi$ - фактический ущерб, руб.

$$П_u (\text{Мастифит}) = 15 \times 630 \times 14 \text{ руб.} - 8820 \text{ руб.} = 123480 \text{ руб.}$$

$$П_y(\text{Мастинол}) = 15 \times 630 \times 14 \text{ руб.} - 26460 \text{ руб.} = 105840 \text{ руб.}$$

$$П_y(\text{Мастисан А}) = 15 \times 630 \times 14 \text{ руб.} - 8820 \text{ руб.} = 123480 \text{ руб.}$$

Экономический эффект от проведенных профилактических мероприятий

$$\mathcal{E}_в = П_y - \mathcal{Z}_в$$

где: $\mathcal{E}_в$ - величина экономического эффекта от проведения ветеринарных мероприятий, руб.;

$П_y$ - предотвращенный экономический ущерб, в результате проведения профилактических мероприятий, руб.;

$\mathcal{Z}_в$ - затраты на ветеринарные мероприятия, руб.

$$\mathcal{E}_в(\text{Мастифит}) = 123480 - 2520 = 120960 \text{ руб.}$$

$$\mathcal{E}_в(\text{Мастинол}) = 105840 - 3000 = 102840 \text{ руб.};$$

$$\mathcal{E}_в(\text{Мастисан А}) = 123480 - 3870 = 119610 \text{ руб.}$$

Эффективность профилактических мероприятий на рубль затрат

$$\mathcal{E} = \frac{\mathcal{E}_в}{\mathcal{Z}_в}$$

$\mathcal{E}_в$ - величина экономического эффекта от проведения ветеринарных мероприятий, руб.;

$\mathcal{Z}_в$ - Затраты на ветеринарные мероприятия и приобретение медикаментов.

$$\mathcal{E}(\text{Мастифит}) = 120960 / 2520 = 48 \text{ руб.}$$

$$\mathcal{E}(\text{Мастинол}) = 102840 / 3000 = 34,28 \text{ руб}$$

$$\mathcal{E}(\text{Мастисан А}) = 119610 / 3870 = 30,90 \text{ руб.}$$

Величина экономического эффекта от проведенных профилактических мероприятий с помощью препарата «Мастифит» составила 120960 руб.. Экономический эффект от введения «Мастинола» коровам с целью профилактики субклинического мастита в сухостойный период составила 102840 руб.. Экономический эффект при использовании «Мастисана А» составил 119610 руб.

При профилактике мастита в сухостойный период с помощью препарата «Мастифит» эффективность профилактических мероприятий на рубль затрат составила 48 рублей. Экономическая эффективность от использования препарата

«Мастинол» на рубль затрат, составила 34,28 руб. При применении «Мастисана А» эффективность на рубль затрат составила 30,90 рубля.

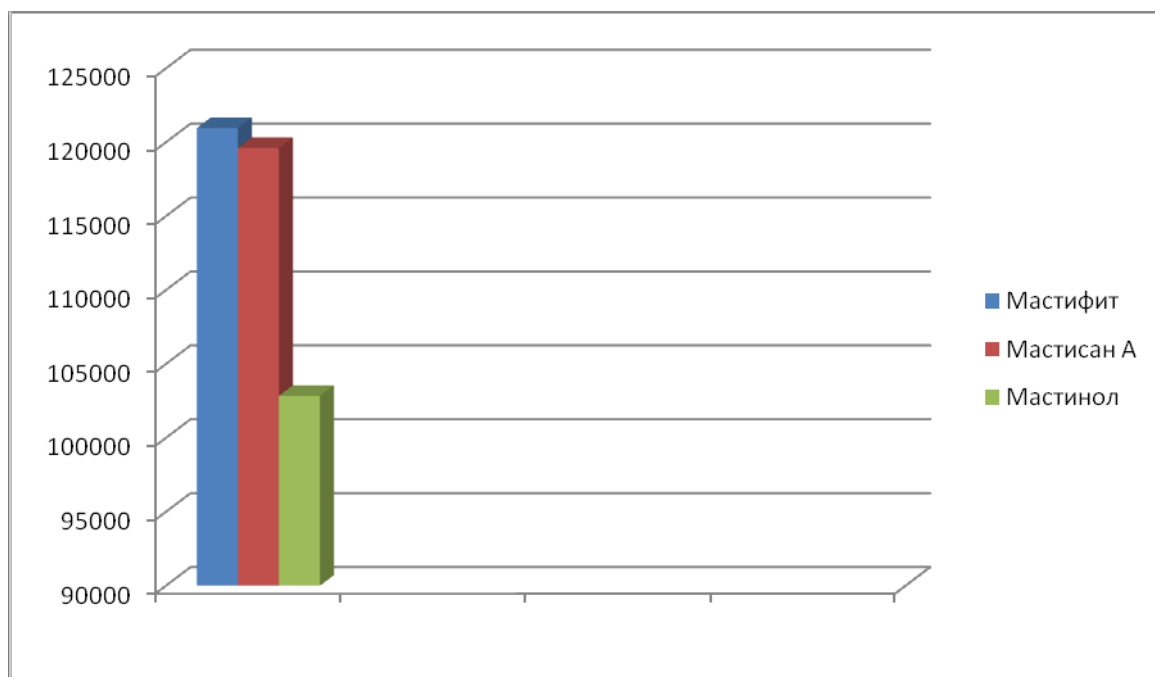


Рисунок № 16 Величина экономического эффекта от проведенных профилактических мероприятий с помощью препарата Мастифит, Мастинол и Мастисан А.

Таблица № 26

**Сводные данные по экономической эффективности применения
«Мастинола» и «Мастисана А» для терапии и профилактики
субклинического мастита коров**

| Цель применения препарата | Экономический эффект от проведенных мероприятий на 1 животное, руб. | Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат, руб |
|------------------------------|---|---|
| Мастифит | | |
| Терапия | 278760 | 80,1 |
| Профилактические мероприятия | 120960 | 48 |
| Мастинол | | |
| Терапия | 260525 | 63,93 |
| Профилактические мероприятия | 102840 | 34,28 |
| Мастисан А | | |
| Терапия | 268746 | 49,49 |
| Профилактические мероприятия | 119610 | 30,90 |

Подводя итоги экономических расчетов можно сделать вывод, что величина экономического эффекта от применения препарата «Мастифит» для терапии субклинического мастита лактирующих коров составила 278760 рублей, что на 3,59% больше чем при использовании Мастисан А и на 6,54% больше чем при лечении субклинического мастита препаратом Мастинол. Экономический эффект от введения Мастинола лактирующим коровам при лечении субклинического мастита, составил 260525 руб.. При использовании препарата содержащего антибиотики Мастисан А экономическая эффективность терапевтических мероприятий составила 268746 руб.

Величина экономического эффекта от проведенных профилактических мероприятий с помощью препарата Мастифит составила 120960 руб.. Экономический эффект от введения Мастинола коровам с целью профилактики субклинического мастита в сухостойный период составила 102840 руб.. Экономический эффект при использовании Мастисана А составил 119610 руб.

При проведении мероприятий по профилактике скрытого мастита сухостойных коров с назначением препарата Мастифит эффективность составила 120960 руб.. Это на 1,1% больше, чем при проведении профилактических мероприятий с использованием препарата Мастисан А и, на 14,98% больше чем при использовании препарата Мастинол. Экономический эффект от профилактических мероприятий субклинического мастита коров с использованием препарата Мастинол составил 102840 руб., от применения Мастисана А - 119610 руб.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мастит крупного рогатого скота является одним из самых распространенных и проблемных заболеваний, приносящих большой экономический ущерб молочной промышленности по всему миру. При этом наибольший ущерб сельскому хозяйству наносит скрытый мастит, который своевременно не выявляется. Молоко от таких больных субклиническим маститом коров более низкого качества и малопригодно для приготовления молочнокислых продуктов и сыроделия.

Как в нашей стране, так и за рубежом не прекращаются поиски новых лекарственных средств для лечения маститов у животных, обладающих комбинированным антимикробным и противовоспалительным действием.

Однако антибиотик содержащие препараты, выделяясь с молоком, способствуют росту числа аллергических заболеваний, появлению большого количества резистентных микроорганизмов, затрудняющих терапию многих заболеваний. Поэтому возрастает интерес к разработке и использованию новых экологически безопасных лекарственных средств.

Изучение препарата Мاستифит было начато с определения токсико-фармакологических свойств. Были изучены острая и субхроническая токсичность, кумулятивные и аллергизирующие свойства препарата.

Изучение острой токсичности исследуемого препарата Мастифит проводили согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [131].

Оценку параметров острой токсичности проводили методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону [24]. Суть методики заключается в учете смертности подопытных животных в зависимости от вводимой дозы исследуемого лекарственного вещества. Класс опасности исследуемых лекарственных определяли согласно ГОСТ 12.1.007-76[50].

После перорального введения белым мышам Мастифита в дозах 0,1, 0,2, 0,3 мл на голову (1250, 2500, 3750 мг/кг) клинических признаков токсического влияния препарата не отмечали. Такие же результаты получены и на белых крысах при внутрижелудочном введении препарата в дозах на голову (1250, 2500,

3750, 5000 мг/кг). У крыс не зафиксировали нарушений в поведении и состоянии после введения препарата. Все животные, находящиеся в эксперименте были активными, охотно поедали корм и пили воду.

В более высокой дозе препарат Мاستифит ввести было невозможно из-за большого объема раствора. В связи с этим дозу 5000 мг/кг считаем максимально возможной и переносимой, как для мышей, так и крыс при введении в желудок и внутримышечно (МДВ – максимальной дозой введения).

По степени токсичности согласно ГОСТ 12.1.007-76 препарат Мастифит относится к IV классу опасности (вещества малоопасные).

Для определения параметров субхронической токсичности Мастифита отобрали 2 подопытные и 1 контрольную группы по 8 крыс в каждой группе, с исходной живой массой тела 120-150 г. Эксперимент проводили в течение 28 дней. Препараты вводили ежедневно внутрижелудочно в дозах 1/10 и 1/20 от максимальной дозы введения. Контрольная группа получала изотонический раствор натрия хлорида в соответствующих объемах.

В течение всего периода опыта проводили наблюдение за общим состоянием животных, приростом живой массы, проявлением видимых физиологических функций.

При ежедневном введении лекарственных препаратов Мастифит признаки токсического поражения и падежа подопытных крыс не наблюдали на протяжении всего периода опыта. Шерстный покров оставался чистым и блестящим. У лабораторных животных, находящихся в эксперименте, отклонения в процессе кормления и водопотребления не зафиксировали, все подопытные крысы охотно принимали корм и воду. У животных не отмечали чрезмерного возбуждения или угнетения. Отсутствовали мышечные подергивания, тремор, парезы, истечения из носовой, ротовой полости, воспалительные явления глаз или другие симптомы интоксикации.

Еженедельный прирост и конечный показатель массы тела, а также процент к исходной массе тела у крыс, которым задавали препарат Мастифит, были тождественны данным полученным от контрольных животных.

Изучение кумулятивных свойств препарата Мастифит проводили, руководствуясь методикой Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича [64]. Для этой цели отобрали 20 крыс самцов исходной массой тела 140-160 г. Создали 2 группы по 10 животных в каждой. Препарат Мастифит вводили перорально ежедневно на протяжении 2 месяцев в дозах 1/10 и 1/20 от МДВ.

На протяжении всего эксперимента проводили мониторинг состояния и поведения животных, с учётом возможного падежа крыс и проявления признаков отравления.

При введении препарата Мастифит в дозах 1/10 от МДВ и 1/20 от МДВ случаев падежа животных не наблюдали. Максимальная доза введения препарата составила 5000мг/кг, 1/10 от МДВ составила 500мг/кг, 1/20 – 250мг/кг (суммарная доза за время эксперимента 30000 и 15000мг/кг соответственно). Поскольку отсутствовал падеж животных, определить коэффициент кумуляции не представлялось возможным. На основании вышеизложенного, Мастифит можно классифицировать как препарат, не обладающий кумуляцией.

Аллергизирующие свойства Мастифита изучали на морских свинках методом гистаминного шока [48]

Время реакции гистаминного шока для Мастифита, через 6 часов равнялось $31,15 \pm 0,14$ мин., через 12 часов - $32,73 \pm 0,11$ мин.. Различия в показателях у животных подопытной и контрольной групп было не существенным и статистически недостоверно ($P > 0,05$). Находящиеся в опыте лабораторные животные пали приблизительно в одни и те же сроки. Таким образом, анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что исследуемый препарат «Мастифит» не обладает аллергизирующим действием.

Также изучали воздействие Мастифита на слизистую глаза. Для эксперимента взяли трех взрослых здоровых кроликов, которым в левый глаз задавали Мастифит, а правый глаз служил контролем (вносили изотонический раствор NaCl). Исследуемые препараты вносили в конъюнктивальный мешок с помощью пипетки однократно в дозе 1-2 капель.

При изучении сенсibilизирующего влияния Мاستифит на конъюнктиву глаза кроликов отмечали соразмерную реакцию на введение лекарственных веществ. Степень выраженности реакции на препарат оценена в 0 баллов. Никаких патологических симптомов не зафиксировали, включая таковые, характеризующие раздражающе действие исследуемых препаратов (гиперемия, слезотечение, отечность, инъекция склеры и т.п.).

Изучение местно-раздражающего действия препарата Мастифит проводили на крысах. Животным подопытных групп на неповрежденную кожу наносили Мастифит, животным контрольной группы наносили дистиллированную воду. У подопытных крыс отмечали соразмерную реакцию на нанесение чужеродного вещества. Клинических симптомов интоксикации, изменений в состоянии и поведении животных на протяжении всего периода эксперимента зафиксировано не было. Анализируя полученные данные, отметим, что при воздействии препарата Мастифит на выстриженную поверхность кожи подопытных крыс патологических реакций зафиксировано не было. Спустя 10-12 дней после экспериментальной аппликации, кожа покрылась равномерным шерстным покровом. Резюмируя полученные данные эксперимента, можно заключить, что Мастифит не оказывает раздражающего действия, на кожные покровы белых крыс.

Препарат для лечения мастита помимо антимикробного действия, должен обладать противовоспалительным и ранозаживляющим действиями, поэтому при изучении свойств нового противомаститного препарата Мастифит были изучены эти свойства.

Эксперимент по изучению противовоспалительной активности препарата Мастифит проводили на 45 белых крысах массой $160 \pm 1,2$ г. Для этой цели был смоделирован «острый формалиновый отек», путём введения в заднюю правую лапу крыс 0,1 мл 2% водного раствора формалина. Противовоспалительную активность исследуемых препаратов определяли по степени уменьшения отека лапы у подопытных животных.

Результаты эксперимента показали, что введение формалина вызывает выраженный отёк лапы крыс. Через 2 часа после введения формалина увеличение лапы в контрольной группе составило 28%, в группе которой производили обработку Мاستифитом, увеличение отёка составило 18,3%, что на 10,4% меньше чем в контрольной группе. В группе крыс, которой отек обрабатывали мазью Левомеколь увеличение отёка составило 17,6%, что на 11,1% меньше, чем в контрольной группе. Разница между группами, которым для лечения отёка применяли Мастифит и Левомеколь, составила 0,7%. Через 12 часов эксперимента разница между подопытными группами и контролем составила 14,4% и 22% соответственно. Разница между группой, которой в качестве лечения применяли Мастифит и, между группой которой для лечения отёка использовали Левомеколь, составила 7,7%.

К концу эксперимента разница между опытом и контролем составила 5,4% и 6,7%. Разница между группой получавшей в качестве лечения Мастифит и Левомеколь была незначительной и составила 1,3%. Таким образом, подводя итог эксперимента, можно сделать вывод, что исследуемый препарат Мастифит обладает выраженным противовоспалительным действием.

Для изучения ранозаживляющего действия препарата Мастифит было сформировано 3 группы крыс по 15 животных в каждой. Для эксперимента взяли крыс породы Wistar с массой тела 220 ± 10 г, которых подвергли операции модельной кожной раны. Нанесение раны производили под эфирным наркозом. Первая группа - контрольная, обработку раны производили изотоническим раствором натрия хлорида. Второй группе лечение осуществляли препаратом Мастифит. Третьей группе, для сравнения, лечение осуществляли мазью Левомеколь. Экспериментальное лечение начали через 48 часов, необходимых для развития воспалительного процесса. Ранозаживляющий эффект оценивали комплексно, проводили мониторинг состояния ран, учитывали интенсивность воспалительного процесса, изменение площади ран, сроки полного заживления. Площадь раны и динамику её сокращения измеряли путем нанесения на

прозрачную плёнку контуры раневой поверхности, после чего переносили на миллиметровую бумагу и рассчитывали площадь раны.

В результате проведённого опыта можно отметить, что у животных контрольной группы лишь на 12 сутки после начала эксперимента начинается образование грануляционной ткани, которая постепенно заполняла раневой дефект. На 21 сутки наблюдали начало эпителизации раневого дефекта, окончательное заживление происходило в результате рубцевания раны на 30е сутки.

Полное заживление раны у крыс, в результате лечения препаратом Мاستифит наступало на 19 день, а под действием Мази Левомеколь к 22 дню. У животных контрольной группы полное заживление раны произошло на 30 день.

При проведении производственных испытаний препарата Мастифит была изучена степень распространения субклинического мастита коров. Исследования проводили в течение 2010-2012г. в сельскохозяйственном кооперативе «Дальняя поляна». Как следует из полученных данных, заболеваемость коров маститом колеблется от 29,3%, из 600 проверенных на мастит коров было зарегистрировано 191 животное больное маститом. Из них у 38 коров (5,8%) выявлен клинически выраженный мастит. У 153 животных (23,5%) выявлен субклинический мастит. Проведенные нами исследования по установлению этиологии мастита у лактирующих коров согласуются с данными литературных источников [64; 56;120;141;127;12].

Основными причинами, способствующими, возникновению мастита в первую очередь являлись нарушения в технологии машинного доения коров. При проведении исследования были отмечены: неисправность доильного оборудования, изношенность сосковой резины, подмывание операторами машинного доения вымени несколькими коровам прохладной, длительное время не сменяемой водой, что неизбежно ведет к возникновению воспалительного процесса в тканях молочной железы.

Также наблюдали несвоевременную установку доильных аппаратов без учета времени необходимого для вызова рефлекса молокоотдачи, передержка их

на уже выдоенном вымени, без контроля скорости молокоотдачи каждой доли. В совокупности эти факторы приводят к раздражению сосков вымени. На слизистой оболочке внутренней выводной системы молочной железы появляются травматические повреждения, что делает доступным проникновение в ткани различных микроорганизмов, в том числе и патогенных.

В период проведения научных исследований непосредственно в производственных условиях устанавливали микробный пейзаж секрета молочной железы больных маститом коров.

Общеизвестно, что данное заболевание, как правило, вызывают представители, так называемой, условно-патогенной микрофлоры. Основной задачей бактериологического исследования при маститах является выяснение наличия или отсутствия инфекционного агента, его патогенности и вирулентности.

При бактериологическом исследовании секрета молочной железы коров *Staphylococcus aureus* выделены в 40% проб, *Staphylococcus epidermidis* в 50%, *Str. agalactiae* в 30%, а *Escherichia coli* в 20%.

Анализируя представленные данные, можно сделать вывод, что самыми распространенными микроорганизмами, присутствующими в секрете молочной железы являются стафилококки (50%) и стрептококки (30%), в меньшей степени распространена кишечная палочка (20%). Таким образом можно констатировать, что молочная железа больных субклиническим маститом коров контаминирована условно-патогенной микрофлорой в 100% случаев, и по этой причине является ведущим фактором в распространении маститов у животных.

Полученные данные в целом совпадают с данными источников литературы [72;61;31;65;88;25;26;253].

Анализируя проведенные исследования, можно прийти к заключению, что перечисленные факторы, как по отдельности, так и в комплексе с другими предрасполагающими факторами приводят снижению параметров общей резистентности организма животных. Все выше перечисленное благоприятствовало распространению патогенной микрофлоры среди коров, что в

свою очередь и приводило к возникновению патологического процесса в вымени, который проявлялся обычно субклиническими и клиническими маститами.

При определении чувствительности выделенных микроорганизмов к препаратам Мاستифит, Мاستинок и Мастисан-А было установлено, что Мастисан-А проявляли высокую активность в отношении всех штаммов, тогда как Мастинок наибольшую активность проявлял в отношении *Escherichia coli*. Препарат Мастифит проявлял высокую активность в отношении *Escherichia coli*, незначительную активность в отношении штамма *Staph. aureus*. В отношении *Str. agalactiae* «Мастифит» активности не проявлял.

Для определения оптимальной дозы препарата «Мастифит» было создано три группы животных, по 15 голов в каждой. Препарат вводили интрацестернально, предварительно нагрев его до температуры тела животного. Одной группе коров вводили по 5мл, второй группе животных вводили 10мл, третьей группе вводили 15мл препарата.

Наибольший терапевтический эффект от применения препарата Мастифит (86,6%) оказался при интрацестернальном введении в дозе 10мл. Из 15 исследуемых животных выздоровело 13, количество соматических клеток сократилось с 847 до 349 тыс./мл. Для выздоровления потребовалось 3 введения препарата.

В следующей серии опытов определяли терапевтическую эффективность препарата Мастифит в сравнительном аспекте с препаратом Мастинок и Мастисан-А. Диагностику мастита проводили, комплексно учитывая клиническое состояние молочной железы и органолептические свойства молока. Проводили тестирование молока методом отстаивания и с мастидином.

Лечебную эффективность каждого варианта лечения оценивали путем подсчета количества соматических клеток в молоке подопытных животных. Выздоровевшими считали животных у которых количество соматических клеток в секрете вымени было менее 500 тысяч.

По результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что лечебный эффект применения препарата Мастифит составил 91,4%. Из 35

подопытных животных 32 выздоровело. Количество соматических клеток сократилось с 825 до 334 тыс./мл, снижение составило 60,4%. Терапевтический эффект применения Мاستинола составил 82,8%, количество соматических клеток сократилось с 825 до 348 тыс./мл, снижение составило 57 %.

После введения исследуемых препаратов показатели температуры, пульса, дыхания и сокращения рубца через 12, 24, и 48 часов после введения препарата не имели достоверных отличий от таковых до его введения.

Терапевтический эффект препарата Мастисан-А составил 97,14%. Количество соматических клеток снизилось с 834 до 332 тыс./мл, снижение составило 61%.

Проведенные нами исследования дали возможность выявить степень влияния Мастифита на некоторые клинические, гематологические, биохимические, иммунологические показатели. Для подтверждения эффективности данного препарата был рассмотрен ряд производственно-хозяйственных показателей.

Клинические наблюдения каких-либо изменений в общefункциональном состоянии коров не показали. Препарат Мастифит не оказывает отрицательного влияния на клиническое состояние животных.

Морфологические и биохимические показатели крови являются доступными критериями, по которым можно определить степень влияния препаратов на организм коров и оценить результат проведенного лечения.

Как видно из полученных данных количество эритроцитов в процессе лечения препаратом Мастифит, увеличилось, на 4,93%. Количество гемоглобина в подопытной группе увеличилось на 5,94%, что указывает на повышение дыхательной функции крови.

В процессе лечения, в крови опытных животных, происходило снижение концентрации лейкоцитов на 12,95%, что свидетельствует об ослаблении воспалительных процессов.

Материалы проведенных экспериментальных исследований показали, что у коров, получавших в качестве лечения субклинического мастита препарат

Мастифит, после выздоровления, в крови было отмечено увеличение количества лимфоцитов на 6,25% и базофилов на 9,87% соответственно ($P \leq 0,05$).

Биохимические исследования сыворотки крови проводили так, чтобы отразить состояние различных органов и систем организма животных.

Обычно по наличию уровня аминотрансфераз судят о функциональной способности миокарда, мышечной ткани и печени [166;69]. Аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспартатаминотрансфераза (АсАТ) являются ключевыми ферментами аминокислотного обмена. Они катализируют реакции окислительного расщепления аминокислот. Самое большое значение в катаболизме последних придается именно этим трансаминазам, так как они участвуют в межмолекулярном переносе аминогрупп между аминокислотами, в котором главное место занимает важная для организма глютаминовая кислота.

В наших опытах, уровень аланинаминотрансферазы не изменялся, а активность аспартатаминотрансферазы увеличивалась, в подопытной группе на 2,98%. Так как аминотрансферазы в организме животных катализируют реакции окислительного расщепления аминокислот, то повышение активности АсАТ может быть связано с усиленным обменом веществ в организме коров.

Общая резистентность понятие комплексное и одной из составных частей ее является состояние иммунитета, в значительной степени определяющее уровень здоровья любого организма. Иммунная система обладает уникальной способностью специфически, то есть дифференцированно, отвечать на чужеродные антигены. Вместе с тем она выполняет также важные не специфические гомеостатические функции [79; 112; 113].

Иммунитет, по мнению многих авторов, определяется как совокупность процессов и механизмов, обеспечивающих сохранность организма животных от воздействия различных чужеродных агентов, с целью сохранения и поддержания гомеостаза. Состояние уровня иммунного ответа характеризует степень общей физиологической и специфической резистентности организма.

При изучении влияния препарата Мастифит на иммунный статус организма лактирующих коров отмечали, что бактерицидная активность сыворотки крови в процессе лечения препаратом Мастифит увеличивалась на 10,56%. Параметры лизоцимной активности сыворотки крови увеличились на 36,30% ($P \leq 0,05$). Гуморальный иммунный ответ, обеспечивается антителами, или иммуноглобулинами. В крови подопытных коров, мы изучали три класса иммуноглобулинов- А, М, G. Анализ представленных данных в таблице показывает, что у выздоровевших коров наблюдается достоверное ($P \leq 0,05$) повышение IgG на 9,13%. Полученные данные также показывают, что фагоцитарная активность больных животных за период лечения повысилась на 15,04% соответственно. Также в процессе проводимого лечения отметили повышение фагоцитарного числа на 53%. При оценке фагоцитарного индекса наблюдалась аналогичная картина с изменениями фагоцитарной активности и фагоцитарного числа. В процессе лечения, зафиксировали увеличение фагоцитарный индекса на 23,97%.

Вопрос получения качественного молока представляет огромный экономический интерес. У заболевших маститом коров снижается молочная продуктивность, изменяются биохимические показатели молока. В маститном молоке повышается количество соматических клеток и сывороточных белков. Регистрируется уменьшение количества жира, лактозы и казеина. Происходящие изменения в составе молока при заболевании коров маститом, являются серьезным препятствием для производства целого ряда продуктов. Поэтому при разработке новых препаратов для лечения мастита, необходимо оценивать его влияние на молочную железу и состав молока.

Анализируя полученные данные можно сделать вывод, что в результате применения препарата Мастифит содержание казеина в молоке у выздоровевших животных возросло на 12,66 ($P \leq 0,05$). Количество сывороточных белков к моменту выздоровления снизилось на 11,53% в то время как количество иммунных глобулинов возросло на 15% ($P \leq 0,05$), что свидетельствует об

активизации их синтеза. К концу лечения в молоке коров достоверно возросло содержание лактозы на 7,55%.

Сухостойный период является важным в развитии молочной железы, в этот период происходят интенсивные иммунологические процессы, закладывается лактогенная ткань, которая определяет молочную продуктивность, на протяжении всей лактации. При заболевании коров маститом в сухостойный период происходит нарушение иммунологических процессов, снижение естественной резистентности организма животных, что в свою очередь приводит к нарушению предлактационной подготовки [155].

Некоторые коровы не могут достигнуть прежнего уровня продуктивности вследствие необратимых структурных и функциональных изменений тканей молочной железы [72;73].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что двукратное интрацестерналное с интервалом 48 часов введение препарата Мастифит дозе 10 мл коровам, обеспечивает профилактический эффект у 93,3% коров, что на 19,97% больше в сравнении с контрольной группой, которой препарат не вводили. Профилактический эффект препарата Мاستиноп составил 86,6%, что на 13,27% выше по сравнению с контрольной группой. Профилактический эффект от введения препарата Мастисан А составил 96,6%, что на 3,3% выше чем профилактический эффект от препарата Мастифит и на 10% выше препарата «Мастинол». Подводя итог проведенным исследованиям можно сделать вывод, что препараты Мастифит и Мастинол обладают выраженным профилактическим эффектом и, учитывая, что исследуемые препараты на растительной основе, следовательно в экологическом плане более предпочтительнее.

Большинство заболеваний сельскохозяйственных животных протекает на фоне иммунодефицита. Совместное применение специфических химиотерапевтических средств и иммуномодуляторов способствует активизации защитных сил организма животных и, сокращает сроки лечения заболевания. Повышение естественной резистентности с помощью иммуномодуляторов

позволяет снизить риск заболевания в критические периоды, а также способствует повышению продуктивности животных. На сегодняшний день многие ветеринарные специалисты для повышения эффективности антимикробных химиотерапевтических лекарственных средств используют иммуностимуляторы, органические кислоты, пробиотики и другие биологически активные вещества, способные активизировать естественную резистентность организма животных [5; 6; 7; 8; 9; 32; 85; 103; 147; 148; 151; 154].

В.И. Слободяник [139] утверждает, что воспаление молочной железы у коров в сухостойный период возникает на фоне гормональных, клеточных и иммунологических нарушений, связанных с перестройкой организма животных во время запуска.

Для увеличения эффективности мероприятий по профилактики мастита было взято 45 коров, у которых во время лактации был диагностирован субклинический мастит. Животных разделили на три группы, по 15 коров в каждой. Животным первой группы, после последнего доения двукратно, вводили интерцистернально Мастифит в дозе 20 мл на голову, второй интерцистернально двукратно с интервалом 2 недели — Мастифит в дозе 20мл и плюс Тимоген 30мл внутримышечно. Коровам в третьей группе профилактических мероприятий не производили, животные этой группы служили контролем. Профилактическую эффективность от применения препаратов Мастифит и Тимоген оценивали по уровню заболеваемости коров маститом в первый день после отела.

Проведенный эксперимент показал, что в группе животных, которым не производили профилактические мероприятия, из 15 голов у 11 животных был зарегистрирован мастит. В тоже время, в группе коров, которым для профилактики мастита использовали препарат Мастифит, из 15 коров используемых в эксперименте только у одного животного диагностировали мастит. Профилактический эффект составил 93,33%, что на 20,03% выше чем у животных в контрольной группе. Совместное применение Мастифита и Тимогена позволило достичь 98% профилактического эффекта что на 24,7% больше чем в

контрольной группе и, на 4,67% больше чем при использовании для профилактики мастита только препарата Мاستифит.

Подводя итоги экономических расчетов можно сделать вывод, что величина экономического эффекта от применения препарата Мастифит для терапии субклинического мастита лактирующих коров составила 278760 рублей, что на 3,59% больше чем при использовании Мастисан А и на 6,54% больше чем при лечении субклинического мастита препаратом Мاستиол. Экономический эффект от введения Мاستинола лактирующим коровам при лечении субклинического мастита, составил 260525 руб.. При использовании препарата содержащего антибиотики Мастисан А экономическая эффективность терапевтических мероприятий составила 268746 руб.

Величина экономического эффекта от проведенных профилактических мероприятий с помощью препарата Мастифит составила 120960 руб.. Экономический эффект от введения Мастинола коровам с целью профилактики субклинического мастита в сухостойный период составила 102840 руб.. Экономический эффект при использовании Мастисана А составил 119610 руб.

При проведении мероприятий по профилактике скрытого мастита сухостойных коров с назначением препарата Мастифит эффективность составила 120960 руб. Это на 1,1% больше, чем при проведении профилактических мероприятий с использованием препарата Мастисан А и, на 14,98% больше чем при использовании препарата Мастиол. Экономический эффект от профилактических мероприятий субклинического мастита коров с использованием препарата Мастиол составил 102840 руб., от применения Мастисана А - 119610 руб.

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый экологически чистый фитопрепарат Мاستифит, для лечения и профилактики субклинического мастита коров.
2. Результаты токсикологических исследований показывают, что препарат Мастифит относится к малоопасным веществам (IV класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76).
3. Препарат Мастифит обладает выраженным противовоспалительным и ранозаживляющим действиями. Полное заживление раны у крыс, в результате лечения препаратом Мастифит наступало на 19 день, что на 3 дня раньше по сравнению с действием мази Левомеколь, и на 11 дней раньше по сравнению с контрольной группой.
4. Установлено положительное действие препарата Мастифит на биохимический состав молока. Содержание казеина в молоке у выздоровевших животных возросло на 12,66%. Количество сывороточных белков к моменту выздоровления снизилось на 11,53%, в то время как количество иммунных глобулинов возросло на 20,49%, что свидетельствует об активизации их синтеза. К концу лечения в молоке коров достоверно возросло содержание лактозы на 7,55%.
5. У коров больных субклиническим маститом в секрете из пораженных долей вымени выявлена микрофлора, среди которой самыми распространенными микроорганизмами, присутствующими в секрете молочной железы являются стафилококки (40%) и стрептококки (30%), в меньшей степени распространена кишечная палочка (25%).
6. Препарат Мастифит оказывает выраженный терапевтический эффект (91,4%) при лечении лактирующих коров больных субклиническим маститом.
7. Применение препарата Мастифит в сухостойный период способствует профилактике заболевания маститом после отела у 93,4% животных.
8. Экономический эффект от применения препарата Мастифит составил 278760 рублей, что на 3,59% больше чем при использовании Мастисан А и на 6,54% больше, чем при лечении субклинического мастита препаратом Мاستиол.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для терапии больных субклиническим маститом коров рекомендуется применять препарат «Мастифит». Препарат вводить интерцистернально в дозе 10 мл в пораженную долю вымени один раз в сутки до выздоровления.
2. Для профилактики субклинического мастита в сухостойный период можно использовать, в качестве лечебно-профилактических мероприятий использовать лекарственный препарат Мастифит. Препарат вводится интерцистернально по 10 мл на долю вымени двукратно.
3. Результаты исследований можно использовать в учебном процессе, при подготовке ветеринарных специалистов и на курсах повышения квалификации практикующих ветеринарных врачей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ - аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

БАВ – биологически активные вещества

БАСК – бактерицидная активность сыворотки крови

ЛАСК – лизоцимная активность сыворотки крови

ЛД - летальная доза

МДВ – максимальная доза вещества

ПЭГ – полиэтиленгликоль

СОЭ

. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверкиев, А.А. Использование лазерного излучения терапии мастита / Аверкиев А.А., Баловнева Е.Г // материалы международной научной конференции, посвященной 125-летию академии: Тезисы докладов-КГАВМ, 1998.-С.8.
2. Алиев, А.Ю. Микрофлора вымени при субклиническом мастите у коров и её чувствительность к антибиотикам / А.Ю. Алиев // Ветеринарный врач. – 2012. - №2. – С. -45-47.
3. Андреев, Г.М. Некротический мастит у коров /Г.М. Андреев // Практик.- 2003.-№4.-С.26- 29.
4. Андреева Н.Л. Ветеринарная гомеопатия – новое направление в лекарственной ветеринарии / Н.Л. Андреева, Т.В. Новосадык // Современные вопросы ветеринарной гомеопатии: материалы третьей международной конференции. – Санкт Петербург. – 2005. – С6
5. Андреева, Н.Л. Иммуностимуляторы в ветеринарии / Н.Л. Андреева, В.Д. Войтенко // Матер. XVIII междунар. науч-практ. конф. «Новые фармакологические средства в ветеринарии». – СПб, 2006. – С.87 - 88.
6. Андреева, Н.Л. Биологическая оценка стимуляторов продуктивности / Н.Л. Андреева // Новые фармакологические средства в ветеринарии: тез. докл. 1-й межгосуд. Межвуз. научно-практической конф. – СПб, 1989. – С.79.
7. Андреева, Н.Л. Биологически активные вещества / Н.Л. Андреева // Матер. 11-ой межгосуд. Межвуз. научно-практической конф. «Новые фармакологические средства в ветеринарии». – СПб, 1999. – С. 56 - 57.
8. Андреева, Н.Л. К вопросу о терминологии использования биологически активных веществ в ветеринарии / Н.Л. Андреева, В.Д. Соколов // Международный вестник ветеринарии. – 2010. – №4. –С.25 - 30.
9. Андреева, Н.Л. Новые биологически активные вещества // Н.Л. Андреева, В.Д. Соколов // Экспресс-информация «Новые фармакологические средства и кормовые добавки». – СПб, 2010. – №20. – С. 3- 4.

10. Архипов, А.А. Препараты для профилактики и лечения животных при маститах /А.А. Архипов // Ветеринария. – 2011. №9.- С. 13-15.
11. Балковой, И.И. Биологические принципы лечения электромагнитным полем УВЧ коров при мастите /И.И. Балковой, В.П. Иноземцев, А.Г. Самоделкин // Ветеринария, 1993.-№6.-С40-43.
- 12.Балковой, И.И. Влияние лазерного излучения на время проявления иммунного ответа в организме коров при заболевании маститом / Балковой И.И., Иноземцев В.П., Нежданов А.Г // теоретич. и практ. аспекты возник, и развития болезней животных и защиты здоровья в современных условиях : матер, международ, конф,- Воронеж, 2000.-Т.1- С.137-139.
- 13.Барабаш, В.В. Влияние акупунктурной коррекции на продуктивность коров /В.В. Барбаш, Л.Т. Тихонова, С.А. Ткаченко // Молочное и мясное скотоводство.- 2003.-№7.-С.37-39.
14. Барышев, В.А. Аспекты решения проблемы антибиотикотерапии в ветеринарной практике / В.А. Барышев, О.С. Глушкова, А.М. Лунегов // Международный вестник ветеринарии. – 2016. - №1. – С. – 23-28.
15. Барышев, В.А. Влияние Мастифита на биохимические показатели молока лактирующих коров / В.А. Барышев // Международный вестник ветеринарии. -2017 - №1. – С. – 18-21.
16. Барышев, В.А. Изучение острой токсичности препаратов «Мастифит» и «Мастинол» / В.А. Барышев // Материалы 4 Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов 2016. – С. – 15-17.
17. Барышев, В.А. Изучение положительных свойств новых лекарственных препаратов / В.А. Барышев, О.С. Глушкова // Международный вестник ветеринарии. – 2016. - №4. – С. 50-54.
18. Барышев, В.А. Применение препаратов «Мастинол» и «Мастисан А» для профилактики субклинического мастита коров в сухостойный период /В.А. Барышев // Материалы 3 международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные

- средства в ветеринарии». – СПб., Издательство ФГБОУ «СПбГАВМ», 2014 г. – 321 с. – С. 40 – 41.
19. Барышев, В.А. Современный подход преодоления антибиотикорезистентности /В.А. Барышев, О.С. Глушкова, А.М. Лунегов // Аграрная наука – сельскому хозяйству XII Международная научно-практическая конференция Сборник статей Книга 3. - Барнаул. – 2017. – С.
 20. Барышев, В.А. Сравнительная оценка лечебной эффективности препаратов «Мастисан А» и «Мастифит» при субклиническом мастите коров / В.А. Барышев // Международный вестник ветеринарии. – 2016. - № 2. – С. -34-38.
 21. Барышев, В.А. Сравнительная оценка терапевтической эффективности препаратов мастифит и мастинол при субклиническом мастите лактирующих коров / В.А. Барышев // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2016. - №3. – С. 139-142.
 22. Батраков, А.А. Профилактика болезней вымени у коров и повышение качества молока с применением новых отечественных препаратов / А.А. Батраков, С.В. Васильева, А.Р. Костяков // Ветеринария. – 2014. - №3. – С.40-41.
 23. Баязидова, К. Факторы влияющие на заболеваемость коров маститом / К. Баязидова, Т. Баязидов, Б. Кутаева // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2010. - № 10. – С. 11-12.
 24. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький // Л., 1968. – С. 168.
 25. Белкин, Б.Л. Диагностика и нетрадиционные методы лечения субклинического мастита коров /Б.Л. Белкин, Л. Черепихина, Т. Попкова, Е. Скребнёва // Главный зоотехник. - 2010 -№5 - С. 47-56.
 26. Белкин, Б.Л. Использование показателей теплового потока для диагностики дисфункции молочной железы / Белкин Б.Л., Скребнева Е.Н. // Научные проблемы производства продукции животноводства и улучшение ее качества: мат. междунар. науч.-практ. конф. - Брянск.- 2004.-С.354-356.

27. Белозерцева, Н.С. Совершенствование ранней диагностики субклинического мастита у коров / Н.С. Белозерцева, С.В. Федотов, Г.М. Удалов // Ветеринария. – 2013. №5. – С.37-40.
28. Блохин, А.А. Препараты «Иммомаст-А» и «Иммомаст-В» в лечении мастита лактирующих коров / А.А. Блохин, В.В. Исаев, Н.А. Гладкова // Международный вестник ветеринарии. – 2015. - №4. – С. 10-15.
29. Бойко, А.В. Маститы - комплексный подход к лечению и профилактике /А.В. Бойко, М.Н. Волкова // Ветеринария.-2003.-№11.-С.6-8.
30. Бочкарев, В.Н. Влияние комплексного гомеопатического препарата лиарсин на некоторые показатели крови у коров в сухостойный период в условиях УХ «Костромское» /В.Н. Бочкарёв, Н.А. Федотова //Новые фармакологические средства в ветеринарии мат. междунар. науч.-практ. конф. – Санкт Петербург, 2005, - С.130.
31. Брылин, А.П. Противомаститные препараты /А.П. Брылин // Ветеринария. – 2001. – №4. – С. 16-17.
32. Булашёва, А Эффективность применения тканевого препарата вымени при лечении субклинической формы мастита коров / А. Булашёва, А. Хаймулдинова, Г. Есжанов // Молочное и мясное скотоводство. – 2013. - №1. – С. 25-27.
33. Бунер, С.Х. Целебные травы. Лечение без антибиотиков / С.Х. Бунер; пер. с нем. Н. Левиной. // - М: Мой мир, 2007. -160с.
34. Варганов, А.И. Сравнительная эффективность препарата пеносепт при лечении мастита у коров / Варганов А.И., Журавлев Д.М., Макаров А.В.// междунар. науч.- произв. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике репродукции животных: Тез.док.СГАВМ.-С.-Пб.-2000.-С.35- 36.
35. Васильев, В.В. Профилактика мастита у коров /В.В. Васильев // Ветеринария .-2004.- №11.-С.37-39.
36. Васильев, В.Г. Терапия коров больных маститом в сухостойный период / В.Г. Васильев //Ветеринария.- 1998 №1.- С.38-40.

37. Васильев, В.Г. Факторы, обуславливающие возникновение мастита у коров / В.Г. Васильев // Ветеринария .- 1996. №6.- С.37-38.
38. Вафина, Л.Ф. Результаты изучения распространения маститов коров и состояния их организма в условиях пригородной зоны /Л.Ф. Вафина, К.А. Сидорова // Развитие научной, творческой и инновационной деятельности молодежи –2015. –с. 131 –133.
39. Веселова, Т.В. Математическая модель процесса ускоренного старения семян / Т.В. Веселова, В.А. Веселовский, А.Г. Колупева // Биофизика. 1999.- Вып.3. – Т.44. –С. 510-517.
40. Ветеринарное законодательство. -М.: Колос, 1972.-Т.2.-С.91-112.
41. Виноходова, М.В. Мониторинг маститов у коров в хозяйствах ленинградской области / М.В. Виноходова, С.О. Таминова, Е.М. Смирнова // Международный вестник ветеринарии. – 2011. - №3. С.31-32.
42. Войтенко, Л.Г. Нетрадиционная терапия коров при мастите /Л. Г. Войтенко [и др.] // Ветеринарная патология. – 2013. - №1. – С. 8-11.
43. Выступление Путина В.В. На пленарном заседании 18-го Петербургского международного экономического форума «Укрепление доверия в эпоху преобразований» URL,: [http:// www. kremlin.ru / news / 21080](http://www.kremlin.ru/news/21080)
44. Выступление Путина В.В. на расширенном заседании правления Торгово-Промышленной палаты Р.Ф 27.05.2009г. URL: [http:// www. audit-it.ru / news / others /189260. html](http://www.audit-it.ru/news/others/189260.html).
45. Гавриш, В.Г. Настой листа толокнянки в терапии мастита у коров / В.Г. Гавриш // Эколог. Аспекты производства и переработки с./х. сырья при создании продуктов питания 21 века : матер, межвед. науч.-практ. конф.- Волгоград.-2000.-С.284-286.
46. Гавриш, В.Г. Септогель для лечения коров при мастите / В.Г. Гавриш, А.В. Егунова [и др.]// Ветеринария.- 2000.-№6.-С.33.
47. Гамаюнов, В.М. Эффективность Ваккамаста при мастите у лактирующих коров / В.М. Гамаюнов, А.Х. Фмиров // Ветеринария. – 2016. - №5. – С. 32-34.

48. Гершанович, М.Я. Воспроизведение заболеваний животных для экспериментальных терапевтических исследований / М.Я. Гершанович // Л., 1954. – 40.с.
49. Головин, И.А. Показатели естественной резистентности коров после применения эмульсии для сосков вымени / И.А. Головин, Э.К. Рахматуллин // Матер. Междун. научно-практич. Конф. «Биотехнология: токсикологическая, радиационная и биологическая безопасность». Казань. - 2010. – С. 536-538.
50. ГОСТ 12.1.007-76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – М.: Государственный комитет СССР по стандартам, 1976. - 8с.
51. Губков, И.А. Лекарственные растения: Справочник /И.А. Губков // М.: Изд-во МТУ, 1993. – 272с.
52. Гулина В.М. Лечение и профилактика мастита у коров в сухостойный период. /В.М. Гулина // Автореф. дисс. канд. ветер. наук. - Москва, 1999. - 22 с.
53. Данилов, М.С. Фитокомпоненты хвои пихты сибирской при маститах коров /М.С. Данилов // Вестник НГАУ – 2012 - №1 – С. 82.-86. – Библиогр. 10 назв.
54. Данилов, М.С. Фитотерапия при маститах у коров /М.С. Данилов, А.Л. Воробьёв // Ветеринария. – 2012. - №2. – С. 41-43.
55. Демидова, Л.Д. Значение Л-трансформации стафилококков при мастите коров /Демидова Л.Д., Сотникова В.М.// Сб.науч. трудов / всерос. НИИ вет. санитарии, гигиены и экологии.-2003.-Т.115.-С.40-51.
56. Демидова, Л.Д. Применение лазерного ветеринарного препарата «Вега-МВ» при мастите коров // Ветеринария.- 1996.-№5.-С.9.
57. Дерябин, А.М. Новое в лечении животных / А.М. Дерябин, Б.В. Уша, А.Г. Одинец, П.П. Золин // Молочное и мясное скотоводство. – 1991. - №6. С. 23-24.

58. Джавадов А.К. Использование настоя шалфея для лечения коров с серозным маститом /Джавадов А.К., Афонина Т.Н.// Современные вопросы ветеринарной гомеопатии: материалы 3 международной конференции – Санкт Петербург – 2005. – С 166.
59. Дольникова М.Н. Новые эффективные препараты для животных / М.Н. Дольникова, Ю.Г. Попов // Практик. Санкт Петербург. 2002. № 12. С. 32-36
60. Дубинин, К.В. Кинетические закономерности регуляции гуморального и клеточного иммунного ответа опиоидными рецепторами и их лигандами: автореф. дис. канд.хим.наук/ К.В. Дубинин. – М., 1997. – 20с.
61. Загаевский, И.С. Гигиена получения высококачественного молока на товарных фермах /И.С. Загаевский // Кишинев: Картя молдавеныанске.- 1991.-116с.
62. Ивашкевич, О.П. Субклинический мастит у коров (распространение, этиопатогенез и лечение) / О.П. Ивашкевич, И.Т. Лучко // Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологического животноводства: материалы Междун. науч.-практ. конф., посвящ. 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии, 1-2окт. 2015г., г. Воронеж / ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии. – Воронеж 2015. С. 189-194.
63. Ивашура, А.И. Определение количества соматических клеток в молоке коров / А.И. Ивашура, Т.А. Павлюченко, Л.Ф. Тарасевич // Ветеринария.- 1989.- №5.-С.55-57.
64. Ивашура, А.И. Система мероприятий по борьбе с маститами коров /А.И. Ивашура // М.;Росагропромиздат.-1991 .-240с.
65. Ивченко, В.М. Эпизоотология и этиология маститов у коров на крупных молочных фермах и система противоэпизоотических мероприятий / В.М. Ивченко // дисс. д-ра. вет. Наук. – Кишинев., 1991. – С. 403.
66. Ильинский, Е.В. Новый противомаститный препарат уберсан / Е.В. Ильинский, А.Н. Трошин, М.В. Назаров [и др.] // Ветеринария.-1999.-№3.- С.34-36.

67. Каган, Ю.С., Станкевич, В.В. Коэффициент кумуляции как количественный критерий / Ю.С. Каган, В.В. Станкевич // Актуальные вопросы гигиены труда в промышленности, токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. Уфа., 1964. – С. 48-49.
68. Казеев, Г.В. Лазеротерапия и лазеропунктура при акушерско-гинекологических заболеваниях коров / Г.В. Казеев, И.И. Балковой, В.Н. Миронов [и др.] // Ветеринария.-2002.-№2.-С.34-36.
69. Капитаненко, А. М. Клинический анализ лабораторных исследований /А.М. Капитаненко, И.И. Дочкин // М., Воениздат, 1988.-270с
70. Карпенко, Л.Ю. Минеральный состав крови коров в разные сезоны года и под влиянием минерально-кормовой добавки «Хелавит» / Л.Ю. Карпенко, А.А. Карпенко, А.И. Енукашвили, В.Б. Галецкий // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2012. -№2. – С. 76-80.
71. Карташова В. М. Маститы коров /В.М.Карташова, А.И. Ивашура.- М.: Агропромиздат, 1988.- 182.
72. Карташова, В.М. Биологический диагностикум для выявления коров больных маститом /В.М.Карташова, О.Г. Богатов // Применение биотехнологий в животноводстве, растениеводстве и вет. медицине: тез. докл. всесоюз. научн.-практ. конф.-М.:1988.-С.106-107.
73. Карташова, В.М. Концепция программы борьбы с маститом коров / В.М. Карташова // Ветеринария.- 1991.- №6.-С.42-45.
74. Карташова, В.М. Стрептоэколат для лечения коров при мастите в период лактации /В.М. Карташова, Ю.Н. Проскупин, В.В. Касянчук [и др.] // Ветеринария.-1999.- №5.-С.40-41.
75. Касянчук, В.В. Мастит: основы диагностики и лечения / В.В. Касянчук // Молочное и мясное скотоводство.-1992.-№4.-С. 14-15.
76. Кирсанов, Н.В. Опыт лечения маститов гомеопатическими препаратами / Н.В. Кирсанов // Практик. – 2003. - №1. С. 70-74.

77. Климов, Н. Т. Экологически безопасные способы лечения субклинического мастита у коров / Н.Т. Климов, Я. С. Ключникова // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2012. №1. С. 23-27.
78. Коган, Г.Ф. Чувствительность микрофлоры, выделенной от коров, больных маститами к антибиотикам и комплексным препаратам / Коган Г.Ф., Горинова Л.П, Мазоль Е.ГТ. // Ветеринарная наука- производству.- 1990.- Вып. 28.-С.214-216.
79. Кожемякин, Л.А. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и ВМФ: метод., пособие / Л.А. Кожемякин, А.М. Королюк, В.Г. Морозов [и др.], М.: Воениздат, 1098. – 61с.
80. Колчев, А. Влияние концентрации соматических клеток на качественные и технологические свойства молока /А. Колчев, О. Сыманович // Главный зоотехник. – 2010. - №3. – С. 27-30
81. Комаров, В. Эффективность применения препарата Адимаст для лечения мастита у коров в сухостойный период / В. Комаров, Б. Белкин // Ветеринария с-х. животных. – 2016. - №4. – С. 17-12.
82. Коноваленко, Е.А. Совершенствования способа лечения субклинического мастита у лактирующих коров / Е.А. Коноваленко, Д.И. Зайченко, Е.П. Долгов, М.В. Назаров // Научное обеспечение агропромышленного комплекса // Сборник статей по материалам X Всероссийской конф. молодых учёных, посвященной 120-летию И.С. Косенко. – Краснодар. – 2017. – С.209-210.
83. Конопельцев, И.Г. Воспаление вымени у коров / И.Г. Конопельцев, В.Н. Шулатьев // Киров-СПб, Вятская ГСХА, Издательство СПбГАВМ, 2010 г. – 355 с.
84. Конопельцев, И.Г. Применение озонированного раствора диоксида при мастите у коров в период запуска и сухостоя / И.Г. Конопельцев, Ю.Б.

- Юклеева // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. – С. 81-86.
85. Красочко, П.А. Инъекционная форма прополиса для лечения мастита у коров / Красочко П.А., Иванов В.Е // Апитерапия-21 век: Матер. 11 всерос. науч.-практ. конф..- Рыбное: НИИП.-2004.-С.125-129.
 86. Кузнецов А.Ф. Применение монклавита при мастите у коров /А.Ф. Кузнецов, С.В. Литвяков// Новые фармакологические средства в ветеринарии: материалы 7 междунар. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург.- 2005. – С30.
 87. Кузьмин, В.А. Опыт применения лечебных фаговых препаратов при инфекционном мастите коров / В.А. Кузьмин [и др.] // вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. - №4. – С. 152-155.
 88. Кузьмин, Г.Н. Эффективность новых антимикробных препаратов при лечении мастита у коров / Г.Н. Кузьмин // Сб. науч. Тр. Воронежского сельхозинститута. Воронеж. – 1990. – С. 49-54.
 89. Кузьминова, Е. В. Применение биологически активных веществ для нормализации обменных процессов у животных / Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, Е.А. Старикова, Е.В. Тяпкина // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2013. - №11 (109). – с. 80-83.
 90. Кутузова О.А. Применение гомеопатических оподельдоков ЭДАС 401 и ЭДАС 402 у продуктивных животных /О.А. Кутузова// Новые фармакологические средства в ветеринарии: материалы 7 междунар. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург.- 2005. – С.134.
 91. Ладынина, Е. А. Фитотерапия. -2-е изд., доп./Е.А. Ладынина, Р.С. Морозова //– Л.: Медицина. Ленинград. 1990- С. 302
 92. Ланская, Н.В. Электропунктурная диагностика и терапия мастита у коров /Ланская Н.В., Тихонова А.А. // Проблемы акушерско- гинекологической патологии и воспроизводства с.х. животных: Материалы междунар. науч.-практ. конф.-Казань.-2003.-С. 193-198.

93. Латыпова, Г.М. Фармако-токсикологическая оценка мази йодилин-масти и ее применение для профилактики и лечения маститов у коров / Г.М. Латыпова // Автореф. дис. канд. вет. наук.- Казань, 2007. – 22 с.
94. Ливерко, Н.В. Клиническая оценка методов квантовой терапии при заболеваниях молочной железы /Ливерко Н.В., Калюжный И.И., Авдеев В.С. // Актуальные проблемы ветеринарной медицины: Материалы междунар. науч.-практ. конф.- Ульяновск.-2003.-С.33-35.
95. Линд, Р.М. Применение СГОЛ-1-40 при эндометрите и мастите у крупного рогатого скота / Р.М. Линд, С.В.Тимофеев, А.Р. Линд. [и др]. // Современные вопросы ветеринарной гомеопатии: Материалы 1 междунар. конф.- С.-Пб.-2003.-С.144-145.
96. Липин, А.В. ветеринарный практикум по гомотоксикологии /А.В. Липин // -М.: готика.- 1997.-С.82, 97-99, 142-145.
97. Лунегов, А.М. Фармакологическая характеристика антисептического препарата / А.М. Лунегов // Международный вестник ветеринарии. – 2008. - №1. –С. 33-38.
98. Маслов, Д.Л. Сравнительная эффективность применения фармакологических и гомеопатических средств для лечения коров с субклиническим маститом / Д.Л. Маслов // Автореф. дисс. канд.вет. наук.- Саратов.-2006.
99. Модин, А.Н. Профилактика мастита у коров в сухостойный период / А.Н. Модин, Н.Т. Климов, Л.И. Ефанова // Зоотехния. – 2010. – С. 27-28
100. Мугниева, Л. Новое в лечении субклинического и серозного мастита у коров / Л. Мугниева, М. Гукаева // Ветеринария с-х. животных. – 2015. - №5. – С. 37-41.
101. Мурская, С.Д. Создание нового противомаститного препарата с использованием третичных аминов и четвертичных аммониевых соединений / С.Д. Мурская // Материалы V Международного съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов «Актуальные проблемы и

- инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии». – Витебск, 2015. – С. 308-311.
102. Никульшина, Ю.Б. Новый диагностический тест для выявления субклинических маститов у коров/ Никульшина Ю.Б., Багманов М.А., Горбунова Е.В. // Инновационные технологии в аграрном образовании, науке и АПК России: Материалы всерос. науч.-произв. конф..- Ульяновск.- 2003.-С.260-263.
 103. Ноздрин, Г.А. Установление оптимального способа введения и дозы пробиотика Зимун 14.40 при лечении субклинического мастита у коров / Г.А. Ноздрин, А.С. Мижевикина // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2006. - №4. – С. 68-69.
 104. Оксамитный, Н.К. Биологическая диагностика мастита / Н.К. Оксамитный, Э.Т. Мохаммед // Ветеринария.-1989.-№7.-С.50-52.
 105. Оксамитный, Н.К. Профилактика мастита при промышленной технологии производства молока / Н.К. Оксамитный // Ветеринария,- 1984.- №2.-С.51-52.
 106. Оксамитный, Н.К. Случай редко встречающейся этиологии мастита / Н.К. Оксамитный // Научные основы профилактики и лечения патологии воспроизводительной функции с.х. животных: Тез. докл. всесоюз. науч. конф.- Воронеж.-1988.-С.222- 223.
 107. Осетров, В.Д. Альтернативная фитотерапия /В.Д. Осетров // – Киев: Наукова думка, 1993. – 223с.
 108. Павленко, О.Б. Симбиотная микрофлора вымени здоровых коров и телок, её роль в этиологии мастита / О.Б. Павленко, В.Н. Василенко // Ветеринарная патология. – 2011. - №4. –Сю 132-136.
 109. Панферова, О.В. Опыт применения препарата Мастометрин при патологии молочной железы у коров / О.В. Панфёрова // Современные вопросы ветеринарной гомеопатии: Матер. 1 междунар. конф. - СПб.-2003.- С.85- 86.

110. Парахин, А.В. Субклинический мастит коров в хозяйствах Орловской области и эффективность электропунктурной терапии / А.В. Парахин, Ю.В. Корягина // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы междунаро. научно-практич. конф. – Воронеж, 2005. – С. 285-287.
111. Париков, В. А. разработка и совершенствование методов диагностики, терапии и профилактики мастита у коров /В.А. Париков // дисс. в форме науч. доклада на доктора вет. наук.- Воронеж,- 1990.-52с.
112. Пастушенков, В.Л. Метаболические механизмы патогенеза вторичного иммунодефицитного состояния при ВИЧ – инфекции и биохимические подходы к диагностике и коррекции./ В.Л. Пастушенков // дис. д-ра мед. наук. СПб., 1997.
113. Пастушенков, В.Л. Лечение иммунодефицитов /В.Л. Пастушенков // Фармакотерапия с основами фитотерапии / СПХФИ. СПб, 1995. Т.2. С.46-50.
114. Пещук, Л. Влияние генотипа и других факторов на заболеваемость коров маститом / Л. Пещук // Молочное и мясное скотоводство.-1999.-№5.- С.35.
115. Плешков, К.В. Молочная железа. Морфология, физиология и биохимические аспекты лактогенеза / К.В. Плешков, Ю.В. Конопатов, В. И. Соколов.// – Спб.: Изд-во СПбГАВМ, 2007 – 30с.
116. Пожиткин, Д.М. Предупреждение мастита у коров – основа повышения продуктивности и качество молока / Д.М. Пожиткин, Н.Т. Климов, Н.В. Прыткин, и др. // Зоотехния. – 2007. № 7. – С. 21-23.
117. Полянцев, Н.И. Новые подходы к предупреждению мастита у коров /Н.И. Полянцев, В.В. Подберезный // Воронеж, 2007. – 230 с.
118. Полянцев, Н.И. Визуальная экспресс – диагностика мастита у коров, находящихся в сухостойном периоде / Н.И. Полянцев, Л.Г. Подкуйло // Ростов, 1991. - С.13.

119. Полянцев, Н.И., Теоретические основы и практические приемы терапии и профилактики болезней, вызываемых условно - патогенной микрофлорой / Н.И. Полянцев, В.Ф. Старцев [и др.] //- Персиановка, 1995. - 38 с.
120. Попов, Л. Влияние внешних факторов на заболеваемость коров маститом /Л. Попова, М. Попова // – Молочное и мясное скотоводство, 1995. - № 5. - С. 38.
121. Попов, Л.К. Показатели общей естественной резистентности здоровых и больных маститом коров разных пород /Л.К. Попов, А.Н. Гаврин, В.Л. Суботин [и др.] // Вестник Мичуринского ГАУ. – 20011. - № 1. – Ч.2. – С. 47-49.
122. Проворов, Е.Л. Специфическая профилактика мастита /Е.Л. Проворов // Сельскохозяйственные вести. 2010. №1. – С. 32-33.
123. Пустырский, И.Н. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / И.Н. Пустырский, В.Н. Прохоров. – Минск.: Книжный дом; М. : Махаон – 2000. – 656 с.
124. Рабинович, М.И. Ветеринарная фитотерапия / М.И. Рабинович. – М.: Росагропромиздат. – 1988. – 174 с.
125. Распутина, О.В. Эффективность применения гомеопатического средства в технологическом процессе производства молока: [препарат мастометрин при мастите у коров] / О.В. Распутина [и др.] // Вестник Новосибирского ГОС. Аграр. Ун.-та. – 2016. -№1. С. 105-111. – Библиогр.: 11 назв.
126. Рахматуллин, Э.К. Биологические аспекты использования антисептической эмульсии для сосков вымени при машинном доении коров / Э.К. Рахматуллин, И.А. Головин // Зоотехния. – 2014. №10. – С. 18 – 20.
127. Родин, И.А. Маститы коров: этиология, лечение, профилактика / И.А. Родин // Монография.- Краснодар.-1999.-С.29-102.
128. Роман, Л.Г. Мероприятия при мастите сухостойных коров /Л. Г. Роман // Зоотехния. - 2009- N°5 - С. 25-26.

129. Роман, Л.Г. Влияние мастита сухостойных коров на возникновение диспепсии у новорожденных телят /Л.Г. Роман, Н.И. Полянцев // Зоотехния. – 2008. – С. 22-24.
130. Рубцов, В.И. Профилактика и лечение мастита у коров / В.И. Рубцов// Ветеринария.-2006.-№9.-С. 32-35.
131. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н.Миронова.- М.: Гриф и К, 2012. - Ч.1. – 944 с.
132. Рыбак, А.В. Применение афлоогилекса для лечения коров с маститом различной этиологии [противовоспалительный и противоаллергический препарат, экстракт из печени тресковых] /А.В. Рыбак [и др.] // Ветеринария. – 2012. - №1. С. 35-38. Библиогр.: 9 назв.
133. Савченко, С.П. Фитобиотики для развития ремонтного молодняка / С.П. Савченко, С.Ф. Савченко // Птицеводство. -2006. - №4. – С. 28-29.
134. Сафонов, М.М. Применение миксоферона, фармоксидина и пробиотика субтилис при серозном мастите коров / М.М. Сафонов, П.П. Серов, Н.Д. Голиков, О.А. Сорокин // Ветеринария. – 2010.- №12.- С. 38-41.
135. Селиванов, И.М. Опыт применения лазерной терапии и акупунктуры / И.М. Селиванов // Ветеринария.-1996.-№ 10.-С. 10.
136. Семиволос, А.М. Возможности СВЧ-излучения дециметрового диапазона как безмедикаментозного метода лечения коров при субклиническом мастите / А.М. Семиволос, И.В. Алексеева // Аграрный научный журнал. – 2016. №4. – С. 40-44.
137. Сидоркин, В.А. Маститы с.х. животных / В.А. Сидоркин, В.Г. Гавриш, В.С. Авдеенко // Методические рекомендации. СГАУ им. Н.И. Вавилова.- Саратов.-2000.-С.7, 28, 52.
138. Симонов, П.Г. Изучение терапевтической эффективности нового антибактериального препарата Аргумистин при различных формах мастита коров / П.Г. Симонов [и др.] // Аграрная наука. – 2016. - №6. – С. 17-21.

139. Слободяник, В.И. Иммунный статус у коров при субклиническом мастите // Ветеринария.-1995.-№10.-С.34-35.
140. Слободяник, В.И. Иммунологические аспекты решения проблемы мастита у коров /В.И. Слободяник // Ветеринария с-х животных. – 2010г. - №10.- С. 20-28.
141. Слободяник, В.И. Сравнительная эффективность различных способов лечения больных маститом лактирующих коров/ В.И.Слободяник, Е.В. Зверев //Материалы научно-производственной конференции по актуальным проблемам агропромышленного комплекса.-Казань.- 2003 ,ч.2.-С. 129-130.
142. Смирнов, В.С. Тимоген в животноводстве и ветеринарии/ В.С. Смирнов. – СПб., 2005. – 37 с.
143. Соколов, В.Д. Антимикробные средства в птицеводстве /В.Д. Соколов // –М.: -1984. – 174с.
144. Соколов, В.Д. Расширять использования гомеопатических средств у животных / В.Д. Соколов // Современные вопросы ветеринарной гомеопатии/ третья международная конференция. – Санкт Петербург.- 2005.- С6.
145. Соколов, В.Д. Изучение кумулятивных и аллергических свойств мастинола / В.Д. Соколов, В.А. Барышев // Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки. Экспресс – Информация №23. Дополнение к материалам II международного конгресса «Эффективные и безопасные лекарственные средства» по вопросам ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. – СПб., Издательство ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ», 2013 г. – 50с. – С 6-8.
146. Соколов, В.Д. Альтернатива кормовым антибиотикам/ В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, В.Д. Войтенко, Т.В. Абакумова, В.Е. Богданов // Международный вестник ветеринарии. – 2007. – №1. – С. 39 - 46.
147. Соколов, В.Д. Лечебно-профилактические корма, кормовые добавки и эрготропики / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, Т.В. Абакумова //

- Современные проблемы ветеринарной диетологии и нутрициологии : Матер. первого междунар. симпозиума. СПб., 2001. – С. 130 - 133.
148. Соколов, В.Д. Необходимость постоянной фармакокоррекции стрессов и иммунодефицитных состояний у животных / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, Е.С. Дорутин // Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки: Экспресс-информ. – СПб., 2001. – №9. – С. 14 - 15.
149. Соколов, В.Д. Побочное действие лекарственных веществ / В.Д. Соколов // Международный вестник ветеринарии. – 2005. – №4. – С. 38 - 42.
150. Соколов, В.Д. Теория и практика использования иммуномодуляторов в ветеринарии / В.Д. Соколов // тез. Докл. 1-ой межвуз. науч. практ. конф. Л., 1989. – С. 43 - 44.
151. Соколов, В.Д. Фармакологическая и физическая коррекция стрессов и продуктивности животных: учебное пособие / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева. – Л.: Б. и., 1990. – 62 с.
152. Соколов, В.Д. Фармакологическая иммунокоррекция / В.Д. Соколов // Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки : Экспресс-информ. СПб, 2000. – №8. – С. 3 - 4.
153. Соколов, В.Д. Фармакологическая коррекция продуктивности / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева // Тез. докл. 5-й межгосударственной межвузовской научно-практической конф. «Новые фармакологические средства в ветеринарии». СПб., 1993. – С. 62 - 63.
154. Соколов, В.Д. Фармакологические свойства пробиотиков / В.Д. Соколов // Новые пробиотические и иммуностропные препараты в ветеринарии: Матер. Российской науч.-практ. конф. Новосибирск, 2003. – С. 9 - 10.
155. Стасевич, Н.Б. Особенности формирования структуры паренхимы молочной железы у коров в молозивный период при влиянии иммунной системы на данный процесс / Н.Б. Стасевич, В.Г. Скопичев // Вопросы

- нормативно –правового регулирования в ветеринарии. - 2015. – №13. — С. – 256-260.
156. Татарчук, О.П. Новые подходы к лечению коров при мастите / О.П. Татарчук // Ветеринария.-2004.-№11.-С.8-9.
157. Тетерев, И.И. Применение Биогеля-10 при акушерско-гинекологических заболеваниях коров / И.И. Тетерев, А.В. Филатов // Ветеринария.-2003,- №12.-С. 12-14.
158. Трошин, А.Н. Усовершенствование лечебных и профилактических мероприятий при мастите у коров /А.Н. Трошин // Автореф. дисс...канд. вет. наук. Ставрополь.- 1996.-24с.
159. Туякова, Р.К. Видовой состав и чувствительность к антибиотикам микрофлоры, выделенной из молока больных маститом коров / Р.К. Туякова, А.Э. Ли, Г.А. Арыстанова // Ветеринария. – 2014. - №8. – С. 41-44.
160. Ферсунин, А.В. Перспективы фитотерапии в ветеринарии при профилактике и лечении гепатозов у высокопродуктивного молочного скота / А.В. Ферсунин // Молодой учёный. – 2015. - №7. – С. 1053-1057.
161. Фисенкова, И.В. Разработка и совершенствование методов лечения коров при мастите / И.В. Фисенкова // автореф. дис. на присвоение степени канд.вет.наук. спец. 16.00.07. СПб. -1997. -18с.
162. Фролов, Н.Ю. Методические подходы к экспериментальному изучению. Дерматотропных средств /Н.Ю. Фролов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009 – Т 72, №5. – С. 56-60.
163. Хилькевич, Н.М. Профилактика и лечение мастита / Н.М. Хилькевич // Ветеринария.- 1987.-№4.-С.51-53.
164. Хилькевич, Н.М. Комплекс мер борьбы с бесплодием и маститом у коров / Н.М. Хилькевич, С.Н. Хилькевич // Ветеринария.-1998.-№8.-С.23.
165. Чурсин, А.В. Терапия субклинического и клинически выраженного мастита коров новым антимикробным препаратом линдомаст /А.В. Чурсин // Международный вестник ветеринарии. 2008. №3. С.49.

166. Чурсин, В.Д. Изменение крови и ферментативные сдвиги. / В.Д. Чурсин// Ишемическая болезнь сердца. Л., Медицина, 1977 с 569-570
167. Чучин, В.Н. Чжень-Цзю терапия больных серозным маститом коров / В.Н. Чучин // Материалы науч.-практич. конференции ИВМиБ.-Саратов.- 2002.-С.58- **60**.
168. Шабунин, С. В. Актуальные проблемы терапии и профилактики мастита у коров / С.В. Шабунин, Н.Г. Климов, А.Г. Нежданов, Л.И. Ефанова // Ветеринария. – 2011. - №12.- С. 4-5.
169. Шайхманов, М.Х. Болезни вымени коров /М.Х. Шайхманов // – Ставрополь, 1985. – С.322.
170. Шакарян, Г.А. Влияние антибиотиков на иммунную реактивность животных / Г.А. Шакарян, А.А. Навасардян // Материалы XXI Всемирного ветеринарного конгресса. – М., 1979. – Рез.3 разд. VII. – С. 6-7.
171. Шакуров, М.Ш., Галимзянов Н.Г. Новокаиновые блокады у животных /М.Ш. Шакуров, Н.Г. Галимзянов //Казань.-2000.- метод. пособие.-41с.
172. Шкиль, Н.А. Новый противомаститный препарат Перкутан /Н.А. Шкиль, Ю.Г. Попов // Ветеринария.-2004.-№2.-С.36-38.
173. Abdella M. Bacterial causes of bovine mastitis in Wondogent, Ethiopia // Zentalbi Veterinarmed.-1996.-№43 (6).-P.379-384.
174. Afrosi et al. F. Pathologic changes in the Milk and Udder of Cows with Mastitis. // Jourae Amer. Vet. – Med. Assoc. Vol. 170, 1990. - № 10. – P. 1137 – 1142.
175. Ambrosini, F. The therapeutic effects of propolis in the lintstok farming / F. Ambrosini, D. Tidiane, O. Olivesor // S. Agr. and Environ Int. Dev. – 2002. – № 1-2. – P. 13-22.
176. Austin F. H. Intramammary antibiotic afficacy // Irish, veter. new, 1983.- May.-P.2-5.
177. Babu A.J, Rupa Sundari A, Indumathi J, Srujan R.V.N, Sravanthi M. Study on the antimicrobial activity and minimum inhibitory concentration of essential oils of spices.Vet. World. 2011;№4(7):311–316.

178. Bardan, A.E. Economic losses resulting farm mastitis disease in Friesian dairy herd / A.E. Bardan, A.B. Ebeid // Indian Veter. V. - 1990 - V.67. - №1- p. 43-46.
179. Bardhan D. Estimates of economic losses due to clinical mastitis in organized dairy farms. Indian Journal of Dairy Science. 2013;66(2):168–172
180. Barkema H.W., Schukken Y.H., Lam T.J.G. Incidence of clinical mastitis in dairy herds grouped in three categories by bulk milk somatic cell count.//J. Dairy Sci.-1998.-№81.-PP.411-419.
181. Bartlett P.S., Miller G.Y., Lance S.E. Managerial risk factors of Intramammary infection with *Streptococcus agalactiae* in dairy herds in Ohio // Amer. J. Vet.Res.-1992.-№53 .P. 1715-1721.
182. Beauchemin K.A., Yang W.Z., Morgavi D.P., Ghorbani G.R., Kautz W., Leedle J. A.Z. Effects of bacterial direct-fed microbials and yeast on site and extent of digestion, blood chemistry, and subclinical ruminal acidosis in feedlot cattle. Journal of Animal Science, 2003. Vol. 81. N. 6. P. 1628-1640.
183. Bekken G., Thorburn M.. Seriousness and stability of Subclinical mastitis assessed by quarter milk serum albumin // Acta Veter. Scand.-1985.- №2 (2).P.275-285.
184. Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. Journal of Antibiotics. 2012;65(8):385–395.
185. Bergmann A. Charakteristik, Entstehung, Symptomatik und Mitarbeit bezüglich Therapie sowie Prophylaxe von Enterobakterien- Mastitiden sogd. // Tierzucht.- 1985.-№39 (5).-P.229-231.
186. Berman A., Shoshani E. Factors affecting deviations of milk production rate and electrical conductivity, Proceedings, 3rd Int. dairy Federation Seminar on mastitis. Tel aviv.-1995.-P.142-144.
187. Berman A., Shoshani E. Subclinical mastitis assessed by deviations in milk yield and electrical resistance// J. Dairy Res.- 1998.- №65.-P.31-41.

188. Bhutto A.L. Udder shape and teat-end lesions as potential risk factors for high somatic cell counts and intra-mammary infections in dairy cows / A.L. Bhutto, R.D. Marry, Z. Wolehiwet // *Vet.J.* -2010.- Vol. 183, №1. – P. 63-67.
189. Brade W. Eutergesunde it somatischer Zellenhalt und Milchqualität // *Tierärztl. Umsch.*-2001.-Jg.56.-№9.-S.470-476.
190. Bramely A.J., Dodd F.H. Review of the progress of dairy science: Mastitis control-progress and prospect // *J. Dairy Res.*-1984.-№51.-P.481-512.
191. Bravo D, Pirgozliev V, Rose SP. 2014. A mixture of carvacrol, cinnamaldehyde and capsicum oleoresin improves energy utilization and growth performance of broiler chickens fed maize based diet. *J Anim Sci* 92: 1531–1536.
192. Buddle B., Cooper M. Dairy-cow therapy for *Staphylococcus aureus* mastitis // *N.Z.Veter.J.*, -1980, -Vol.28, -№3, -p.51.
193. Butler J.A., Sickles S.A. Pasteurization of discard mycoplasma mastitic milk used to feed calves: thermal effect on various mycoplasma // *J. Dairy Sci.* - 2000.-№83 (10).- P. 2285-2288.
194. Capurro A. Genotypic variation among *Staphylococcus aureus* isolates from cases of clinical mastitis in Swedish dairy cows / A. Capurro [et al] // *Vet. J.* – 210. – Vol. 185, №2. P. 188-192. – Bibliogr.: p/191-192.
195. Carrole E. Environmental Factors in Bovine Mastitis. // *J. Amer. Med.-Vet. Assos.* Vol. 170, 1999. - № 10. - P. 1143-1150.
196. Chassange M.J., Barnouin J.P. Biological predictors for early clinical mastitis occurrence in Holstein cows under field conditions in France / *Prev. Vet. Med.*-1998.-№35.-P.29-38.
197. Chen, X. Ethanol extract of *Sanguisorba officinalis* L. inhibits biofilm formation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an ica-dependent manner. / Chen, X., Shang F, Meng Y, Li L, Cui Y, Zhang M, Qi K, Xue T. *J Dairy Sci.* 2015 Dec;98(12):8486-91.

198. Cheol-Yong Hwang., Hong-Ryul Han. Effects of Autogenous Toxoid-bacterin in lactating Cows with Staph.aureus Subclinical mastitis // J. Vet. Internal Medicine.-2000.-№61 .-P. 151 -242.
199. Costerton, W. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections / W. Costerton, R. Veeh, M. Shirtliff // Clin. Inves. – 2003. – P. 1466-1477.
200. Cowan M. M. Plant products as antimicrobial agents.Clinical Microbiology Reviews. 1999;12(4):564–582.
201. Crane J., Smith F. L-forms of staphylococci and streptococci // Veterinary Res.-1995.-№ 135(15).-P.400.
202. David M. Z., Daum R. S. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. / Clinical Microbiology Reviews. 2010;23(3):616–687.
203. De Grawes F.G., Fetrows D.N. Economics of mastitis and mastitis control// J.Vet.Clin.North Am.Food Anim. Pract.- 1993.-№9.-P.21-34.
204. Derosa D.C., Sordillo L . M . Efficacy of a bovine Staphylococcys aureus vaccine //J.veter.Med.Ser.B., -1997, -Vol.44, -№10, -p.599- 607.
205. Dutta G.N., Saxena R.K., Buragohain J. Economic implications of treatment of lactating cows for Subclinical mastitis // Indian Vet.J.-1995.- №72.- P .420-422.
206. Edinger D., Tenhagen B., Kalbe P. Effect of teat dipping with a germicide barrier teat dip in late gestation on Intramammary infection and clinical mastitis during the first days past- partum in primiparous cows // J.Vet.Med.Ser.A.- 2000.Vol.47.-№8.-P.463-468.
207. Edinger D., Tenhagen B., Kalbe P. Effect of teat dipping with a germicide barrier teat dip in late gestation on Intramammary infection and clinical mastitis during the first days past- partum in primiparous cows // J.Vet.Med.Ser.A.-2000.Vol.47.-№8.- P.463-468.

208. Erskine R.J., et al. Efficacy of postmilking disinfection with benzyl alcohol versus iodophor in the prevention of new Intramammary infection in lactating cows // J. Dairy Sci.- 1998.-№81 .-P. 116-120.
209. Ferguson, J. D. Prevalence of Mastitis Pathogens in Ragusa, Sicily, from 2000 to 2006 / J. D. Ferguson, G. Azzaro, M. Gambina, G. Licitra // Journal of Dairy Science. 2007. Vol. 90. Iss. 12, December. P. 5798–5813.
210. Fiordalisi, S.A., The effects of Brazilian propolis on etiological agents of mastitis and the viability of bovine mammary gland explants. / Fiordalisi S.A., Honorato LA, Loiko MR, Avancini CA, Veleirinho MB, Machado Filho LC, Kuhnen S. // J Dairy Sci. 2016 Mar;99(3):2308-18.
211. Francis P.G. Update on mastitis. Mastitis therapy// Brit. Vet. J.- 1989.- №145 (4).-P.302-311.
212. Gonzalez R.N. et al. Prevention of clinical coliform mastitis in dairy cows by and mutant E. coli vaccine // Can. J. Vet. Res.- 1989.-№53 (3).-P.301- 305.
213. Hiitiö, H., Prevalence of subclinical mastitis in Finnish dairy cows: changes during recent decades and impact of cow and herd factors./ Hiitiö H. Vakkamäki J., Simojoki H., Autio T., Junnila J., Pelkonen S., Pyörälä S. // Acta Vet Scand. 2017 Apr 20;59(1):22.
214. Izdunczy K.S., Malecki - Tepicht J., Janovski T. Untersuchungen zum Einfluss von exogenem Estron auf die Eutergesund heit bei Kühen // Tierarztl. Umsch.-2001.-Jg. 56, №9.-S.463-470.
215. Joshi S, Gokhale S. Status of mastitis as an emerging disease in improved and periurban dairy farms in India. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006;1081:74–83
216. Katholm J, Bennedsgaard TW, Koskinen MT, Rattenborg E. Quality of bulk tank milk samples from Danish dairy herds based on real-time polymerase chain reaction identification of mastitis pathogens. J Dairy Sci. 2012;95:5702–8.10.3168/jds.2011-5307
217. Kayitsinga, J., Antimicrobial treatment of clinical mastitis in the eastern United States: The influence of dairy farmers' mastitis management and

- treatment behavior and attitudes. / Kayitsinga, J., Schewe R.L., Contreras G.A., Erskine R.J. // J Dairy Sci. - 2017 Feb; № 100(2): - P. 1388-1407.
218. Keefe T. Benzathinecloxacillin as a dry - cow mastitis product /T. Keefe //Med. Veter. Pract.- 1980.- V.61. - №9.- P. 783-785. c.3
 219. Klostermann K, Crispie F, Flynn J, Ross RP, Hill C, Meaney W. Intramammary infusion of a live culture of *Lactococcus lactis* for treatment of bovine mastitis: comparison with antibiotic treatment in field trials. J Dairy Res. 2008;75(3):365–73.
 220. Kurjogi M.M, Kaliwal B.B. Epidemiology of bovine mastitis in cows of Dharwad District. Int. Sch. Res. Notices. 2014; 2014:1–9.
 221. Kuruma, A. Bimodal control of a Ca (2+) signals / A Kuruma, H.C. Hartzell // J. Gen. Physiol. – 2000 №1. – P.59-80.
 222. Kusma, K. Some factors affecting mastitis occurs rate in cow / K. Kusma, E. Malinowski // Bull. Vet. Inst. Pulawwy. – 2001. – Vol. 45. – № 2. – P. 297-305.
 223. Kutila, T. Antibacterial effect of bovine lactoferrin against udder pathogens /T. Kutila, S. Pyorala, H. Saloniemi // Acta veter. scand.- 2003.- Vol.44.- №2.- P. 35-42.
 224. Larsen, H.D. Geographical variation in the presence of genes encoding superantigen exotoxins and beta-hemolysis among *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Europe and USA /H.D. Larsen, P.M. Aarestrup, N.E. Jensen //Veter. Microbiol.- 2002.- Vol. 85.- №1.- P.61-67
 225. Leslik K. Decision-making in clinical mastitis therapy programs /K. Leslik, G. Keefe // Bull of the intern dairy federation.- Bruster, 1997.- №330. - P. 2123.
 226. Levison LJ, Miller-Cushon EK, Tucker AL, Bergeron R, Leslie KE, Barkema HW, et al. Incidence rate of pathogen-specific clinical mastitis on conventional and organic Canadian dairy farms. J Dairy Sci. 2016; 99:1341–1350. doi: 10.3168/jds.2015-9809.

227. Linter T.J., Eberhart D.S. Effects of antibiotics on phagocyte recruitment, function and morphology in the bovine mammary gland during the early nonlactating period // *Amer. J. Veter. Res.*- 1990.-№4 (51).-P.533- 542.
228. M.G. Rato, R. Bexiga, C. Florindo, L.M. Cavaco, C.L. Vilela, I. Santos-Sanches Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of Streptococci from bovine mastitis *Vet Microbiol*, 161 (2013), pp. 286–294
229. Macesic N. Aetiology and prevalence of bovine intermammary infection at drying off / N. Macesic [et al] // *Vet. Arhiv. – Zagreb*. 2012.- Vol 82. №2 – P 125-131 – Bibliogr. p. 129-131.
230. Majewski, T. Wplyw stanow cubkeini mastitis na jakosc higienizna mleka / T. Majewski usz, M. Tietze // *Szkola zimowa nodowcow budla "Problemyrozwoju krajowej produkcji budlecey u progu weiscia do Unii Europejskie"* Zukopane, 18-22 marca, 2002. - Inst. Zootechn. - 2002.
231. Malinowski, E. Etiological agents of dairy cows mastitis in western part of Poland / E. Malinowski, H. Lassa, A. Klossowska // *Pol. J. veter. Sci.* 2006. Vol. 9. No. 3. P. 191–194.
232. McDhnauld J.S. Streptococcal and Staphylococcal mastitis // *Veter. Clin. N. America-Large. Anim. Pract.*, 2000. - V. 6. - N. 2. - P. 269-285.
233. Mcinerney JP, Howe KS, Schepers JA. A framework for the economic analysis of disease in farm livestock. *Preventive Veterinary Medicine*. 1992;13(2):137–154.
234. Memon J., Javed J. et al. .Molecular characterization and antimicrobial sensitivity of pathogens from sub-clinical and clinical mastitis in Eastern China. *Pak. Vet. J.*33, 170–174 (2012).
235. Miltenburg J.D., De Lange D., Grauwels A.P. Incidence of clinical mastitis in a random sample of the dairy herds in the southern Netherlands // *J. Vet. Res.*- 1996.-№139.-P.P.204-207.
236. Morin D.E. et al. Use of clinical parameters for differentiation of grampositive and gram-negative mastitis in dairy cows vaccinated against

- lipopolysaccharide core antigens // J. Amer. Vet. Med. Assoc.-1998.-№212 (9)-P. 1423-1431.
237. Mukherjee, R. Evaluation of mammary gland immunity and therapeutic potential of *Tinospora cordifolia* against bovine subclinical mastitis. / Mukherjee, R., De UK, Ram G.C.// Trop Anim Health Prod. 2010 Apr;42(4):645-51
 238. Mwakipesile S.M., Holmes C.W., Moore Y.F. Antibiotic therapy for Subclinical mastitis in curly lactation effects on infection and somatic cell counts//J. Dairy Sci.-1998.-№231 (32).-P.P. 1222-1342.
 239. Mweu M.M, Nielsen SS, Halasa T, Toft N. Annual incidence, prevalence and transmission characteristics of *Streptococcus agalactiae* in Danish dairy herds. Prev Vet Med. 2012;106:244–50.10.1016/j.prevetmed.2012.04.002
 240. Nelson W., Philpot Ph.D. Strategies for controlling mastitis // J. Louisiana State Univ.-2000.-№23.-P. 115-123.
 241. Oakley G.A. Chemoprophylaxis in bovine mastitis // In: Antimicrobials and agriculture, London, 2001. - P. 193-204.
 242. Oliver S.P. Importance of the dry period in the control of intramammary infections by environmental mastitis pathogen /S.P. Oliver //Proceedings.- 1987.- P. 81-92.
 243. Osterlundh, I. Effect of mammary secretions on functions of polymorphonuclear leukocytes in pigs / I. Osterlundh, H. Hoist, U. Magnusson // Am. J. Veter. Res. 2001. Vol. 62. No. 8. P. 1250–1254.
 244. Paduch J.H. Besiedung von Zitzenhaut und Zitzenkanal lakierender Michrinder durch euterpathogene Mikroorganismen /J.H. Paduch, V. Kromker // Tierärztliche Praxis (G). – 2011.- Jg39. №2 – s. 71-76.
 245. Peeler, E.J. Studi clinical mastitis in British dairy herds with bulk milk somatic cell counts 150000 cells /ml / E.J. Peeler, M.J. Green, J.L. Fitzhatrik // Veter. Rec. – 2002. – Vol. 151. – № 6. – P. 170-176.
 246. Petrelli, R.; Orsomando, G.; Sorci, L.; Maggi, F.; Ranjbarian, F.; Biapa Nya, P.C.; Petrelli, D.; Vitali, L.A.; Lupidi, G.; Quassinti, L.; Bramucci, M.;

- Hofer, A.; Cappellacci, L./ Biological Activities of the Essential Oil from *Erigeron floribundus*.// *Molecules* 2016, № 21. - 1065. Фитобиотк
247. Phutzner H. Mastitiden: Mycoplasma infectionen // J. Gustan Fisher • Verlag.-1994.-№ 175.- P.410-416."
 248. Reksen O. Relationships between milk culture results and composite milk somatic cell counts in Norwegian dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2008; 91:3102–3113. doi: 10.3168 / jds.2008-1006.
 249. Ruan M . The use of lacticin 3147 in mastitis control //Bull of the IDF/Intem.dairy Federation, -Brussels, -1997, -№330, -p.20-21.
 250. Sarba, E.J., Tola G.K. Cross-sectional study on bovine mastitis and its associated risk factors in Ambo district of West Shewa zone, Oromia, Ethiopia. // *Vet World.* - 2017 . - №10(4). – P.398-402.
 251. Sargeant J.M., Scott H.M. et al. Clinical mastitis in dairy cattle in Ontario: freancy of occurrence and bacteriological isolates // *Canadian Vet. J.*- 1998.- №39 (1).-P.33-38.
 252. Schukken Y.H., Leslie K.E., Lam T.J. Staph.aureus: incidence, prevalence and risk factors for Intramammary infection proceeding.// 3^{2nd} Annu.Meet.Natl. Mastitis Counc.-1993.-P. 19-26.
 253. Scigidi M.T.A., Mamoun I.E. The incidence and serotypes of group - streptococci in dairy cattle // *Bull. Anim. Health Product in Africa*, 1981. № 1 (29).- P.79-83.
 254. Spakauskas, V. Investigations of efficacy and toxicicy of anew antiseptic del. for treatment of udder skin diseases /V. Spakauskas, I. Klimiene //Veterinary]a ir zootechnika. Lietuvos veterinarijos akad. Kaunas.- 2006.- T. 34.- P. 49-53.
 255. Straub O.S. Advances in BHV 1 research// *Dtsch Wochenscher.*-2001.- №108 (10).-P.412-422.
 256. Taponen S, Liski E, Heikkilä A-M, Pyörälä S. Factors associated with intramammary infection in dairy cows caused by coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus*

- dysgalactiae, *Corynebacterium bovis* and *Escherichia coli*. J Dairy Sci. 2017;100:493–503. doi: 10.3168 / jds.2016-11465.
257. Varshney, J.P. Evaluation of a homeopathic complex in the clinical management of udder diseases of riverine buffaloes./ Varshney JP, Naresh R. // Homeopathy. 2004. - №93 (1): P.17-20.
 258. Watson D.L. et al. Field trial of a staphylococcal mastitis vaccine in dairy herds: clinical, Subclinical and microbiological assessments // Aust. Vet. J.-1996.-№74 (5).-P.447-450.
 259. Watts J.L. Etiological agents of bovine mastitis.// J.Vet.Microb.-1998.-№16.-P.41-66.
 260. Wedderkoop A. *Haemophilus somnus*- unlikely to be a causative microbiological agent in bovine clinical mastitis in Denmark.// Acta Vet. Scand.-1998.-№38.-P. 193-195.
 261. Wenz, J. R. Communication: Efficacy of Parenteral Ceftiofur for Treatment of Systemically Mild Clinical Mastitis in Dairy Cattle / J. R. Wenz, F. B. Garry, J. E. Lombard, R. Elia1, D. Prentice1, R. P. Dinsmore1 // Journal of Dairy Science, 2005. Vol. 88. Iss. 10, October 2005. P. 3496–3499.
 262. Wenz, J.R. Bacteremia associated with naturally occurring acute coliform mastitis in dairy cows / J.R. Wenz, G.R. Barington // Journal American Veterinary Medicine assoc. – 2001. – № 219 (7). – P. 976-981.
 263. Zadoks RN, Middleton JR, McDougall S, Katholm J, Schukken YH. Molecular epidemiology of mastitis pathogens of dairy cattle and comparative relevance to humans. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2011;16(4):357–72. doi: 10.1007/s10911-011-9236-y.
 264. Ziemer C. J. Gibson G. R. An overview of probiotics, prebiotics and synbiotics in the functional food concept: perspectives and future strategies. International Dairy Journal, 1998. Vol. 8. N. 5-6. P. 473-479.
 265. Ziv G. et al. Combined effect of ampicillin, colistin and dexamethasone intramuscularly to dairy cows on the clinical-pathological course of *E.coli*-endotoxin mastitis // J.vet.Res.-1998.-№29 (1).-P.89-98.