

СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДОВБНЯ АРТЕМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 619:618.19-002-08.636.18

ДИСЕРТАЦІЯ

УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ МАСТИТІВ В УМОВАХ
ПРОМИСЛОВИХ КОМПЛЕКСІВ

21 – Ветеринарна медицина

211 – Ветеринарна медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  **Артем ДОВБНЯ**

Науковий керівник: **Березовський Андрій Володимирович** доктор ветеринарних наук, професор

Суми - 2023

АНОТАЦІЯ

Довбня А. О. «Удосконалення профілактики маститів в умовах промислових комплексів». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина». – Сумський національний аграрний університет, МОН України, Суми, 2023.

У дисертаційній роботі на основі досліджень обґрунтовані методи профілактики маститів корів. Розроблені та впроваджені у виробництво новітні лікувальні препарати Йодомаст та Сульфацил. Розроблена схема профілактики та лікування маститів корів.

При аналізі структури ринку протимаститних препаратів для інтрацестерального введення встановлено, що вітчизняне виробництво складає 54,35 %, а іноземне – 45,65 %, що свідчить про суттєву присутність вітчизняних виробників на ринку протимаститних препаратів. Інтрацестеральні препарати мають в переважній кількості комбінований склад – 80,4 %, однокомпонентні препарати мають незначний відсоток серед загальної кількості протимаститних препаратів 19,6 %.

Серед них провідну позицію займають препарати, діючою речовиною яких є антибіотики пеніцилінового ряду (кловасилін, амоксицилін, ампіцилін, бензилпеніцилін). Аналіз ринку відносно пропозицій протимаститних засобів за окремою діючою речовиною свідчить про велику частку препаратів на основі кловасиліну – напівсинтетичного антибіотику з групи пеніцилінів, 29,2 %. У дещо меншій кількості представлені препарати, у складі яких є бензилпеніцилін – 22,9 %.

Дослідженнями доведено, що корови після сухостою реагували на отелення, як на стрес, і відповідно відбувалося зниження лактації.

Сумарний відсоток корів з патологією молочної залози суттєво різнився за сезонами року. Найбільш високим він був взимку – 14,37 %; дещо

нижчим – влітку та в осінній період (відповідно 12,16 та 10,32 %), і найнижчим (6,41 %) – у весняні місяці. Найвищий відсоток патологій молочної залози лактуючих корів, окрім першого місяця лактації (14,9 %), ще відзначали на четвертий і п'ятий місяці лактації (відповідно 13,7 та 11,4 %). Показник «% маститу вперше» системно зростав з першого по п'ятий місяці – від 14,9 до 36,9 %. Водночас, повторні захворювання, на рівні понад 90 %, відмічали безперервно з шостого по одинадцятий місяці після початку лактації включно. Щодо загальної кількості хворих тварин, максимальний відсоток маститу спостерігали у молодих корів з першої по третю лактації (відповідно 18,0; 26,4 та 20,7 %). При цьому у категорії «% маститу вперше» відбувалося наростання цього показника від корів-первісток (25,6 %) до корів третьої лактації (41,0 %). Починаючи з четвертої – до восьмої лактацій, цей показник плавно знижувався. Клінічну форму маститу найбільш часто діагностували в зимові місяці (92,1 %). Його відсоток помітно знижувався навесні (до 72,2 %) та дещо знову зростав влітку (до 83,1 %). З настанням осені відбувалося значне зменшення цієї форми патології (до 49,9 %), а відповідно зростала (до 45,6-52,4 %) доля субклінічних маститів. Аналіз порівнянь частоти враження кожної долі вим'я свідчить про те, що більшість цих патологій (57,1 %) припала на дві його задні долі.

При розрахунку середньо смертельної дози протимаститного препарату Йодомасту отриманий результат – 1670 мг/кг ваги, препарат Сульфацеф – 1610 мг/кг ваги. Згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 за класом токсичності два протимаститні препарати при введенні в шлунок білим щурам належить до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

У результаті досліджень концентрації циркулюючих імунних комплексів у крові корів, хворих на мастит, в сироватці крові було встановлено, що їхня кількість в більш ніж 20 разів перевищує показники у здорових тварин. Це вказує на пригнічення захисних сил організму тварин, хворих на мастит. Препарат Йодомаст стимулює захисні сили організму та сприяє їхньому

відновленню. Препарати стимулюють збільшення показників БАСК на 11,98 % та ЛАСК на 10,23 % і підвищують їх до показників, характерних для неуражених тварин. Таким чином вірогідної різниці між ними немає. При дослідженні біохімічних показників крові, показників імунітету, лейкограми корів, можемо стверджувати, що препарат Йодомаст показав себе як ефективний лікувальний засіб для лікування корів під час сухостійного періоду.

Дослідженнями встановлено, що застосування препарату Сульфацеф мало лікувальну ефективність при застосуванні тваринам, хворим на мастит, в лактаційний період. Використання препарату Сульфацеф сприяло вірогідному збільшенню кількості білка групі на 15,82 г/л; кількість альбумінів вірогідно зросла в першій дослідній групі на 8,27 г/л.

Також препарат Сульфацеф впливав на кількість сечовини, тобто її кількість знижувалася на 1,22 ммоль/л; а також знижувався показник азот сечовини на 12,43 мг/дл.

Як було встановлено проведеними дослідженнями, переважну кількість виділених збудників складали *S. aureus* (22 %), *S. agalactiae* (18 %), *E. coli* (16 %), *S. epidermidis* (15 %) та *S. uberis* (14 %). За результатами проведених досліджень було виявлено, що високу чутливість виділена мікрофлора проявляла до засобу на основі повідон-йоду та цефквіну сульфату. Найбільш резистентні були бактерії роду *Mycoplasma spp.* та дріжджові грибки роду *Candida*.

Лікування хворих на мастит корів засобом на основі цефквіну сульфату (Сульфацеф) інтрацистернально в уражену чверть вимені по 8 г зі шприц-туба кожні дванадцять годин триразово мало позитивний ефект. Через тиждень відбулось відновлення продуктивності та якості молока до гатунку «перший». Корови дослідної групи, яким для консервації вимені був застосований засіб на основі повідон-йоду (Йодомаст), після отелення мали здорове вим'я і якість молока, яке відповідало гатунку «екстра» – 30 %, «вищий» – 60 %, «перший» – 10 %.

Економічний ефект на одну гривню витрат при проведенні лікувальних заходів, направлених на лікування корів з маститами в сухостійний період, становив 3,81 грн, а в лактаційний становив 7,34 грн на гривню витрат.

Відповідно на основі матеріалів дисертації були розроблені науково-методичні рекомендації «Розробка ефективних методів лікування дійних корів за клінічного та субклінічного маститу». Суми. 24 с. (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 12 від 25.04.2022 року).

Також розроблені препарати Сульфацеф та Йодомаст було запропоновано використовувати у виробничих умовах для лікування та профілактики маститів корів в умовах промислових комплексів.

Матеріали дисертаційної роботи рекомендовано використовувати при вивченні курсів «Ветеринарне акушерство» для магістрів факультету ветеринарної медицини Сумського НАУ.

Ключові слова: мастит, корови, вим'я, лактація, молоко, соматичні клітини, фармако-токсикологічна характеристика, Йодомаст, Сульфацеф

ABSTRACT

Dovbnya A.O. "Improving the prevention of mastitis in the conditions of industrial complexes." – Qualifying scientific work on manuscript rights. Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 211 "Veterinary Medicine" - Sumy National Agrarian University, MES of Ukraine, Sumy, 2023.

Methods of prevention of mastitis in cows are substantiated in the dissertation based on research. The latest medical drugs Iodomast and Sulfacef were developed and put into production. A scheme for the prevention and treatment of mastitis in cows has been developed.

When analyzing the structure of the market of antimastitis drugs for intracisternal administration, it was established that domestic production is 54.35%, and foreign production is 45.65%, which indicates the significant

presence of domestic manufacturers in the market of antimastitis drugs. Intracisternal drugs have a combined composition in the majority - 80.4%, single-component drugs have a small percentage among the total number of antimastitis drugs, 19.6%.

Among them, the leading position is occupied by drugs whose active substance is antibiotics of the penicillin series (cloxacillin, amoxicillin, ampicillin, benzylpenicillin). The analysis of the market regarding the offers of antimastitis products by individual active substance indicates a large share of drugs based on cloxacillin, a semi-synthetic antibiotic from the group of penicillins, 29.2%. Medicines containing benzylpenicillin are presented in a slightly smaller amount - 22.9%.

Studies have proven that cows after drought reacted to calving as a stress and resumed the lactation process with a different tendency.

The total percentage of cows with mammary gland pathology differed significantly by season. It was the highest in winter – 14.37%; somewhat lower - in summer and autumn (12.16 and 10.32%, respectively), and the lowest (6.41%) - in spring months. The highest percentage of mammary gland pathologies in lactating cows, in addition to the first month of lactation (14.9%), was also noted in the fourth and fifth months of lactation (13.7 and 11.4%, respectively). The "% of mastitis for the first time" systematically increased from the first to the fifth month - from 14.9 to 36.9%. At the same time, repeated diseases at the level of more than 90% were noted continuously from the sixth to the eleventh month after the start of lactation, inclusive. Regarding the total number of sick animals, the maximum percentage of mastitis was observed in young cows from the first to third lactation (18.0, 26.4 and 20.7%, respectively). At the same time, in the "% of mastitis for the first time" category, the growth of this evidence was from first-born cows (25.6%) to cows in the third lactation (41.0%). Starting from the fourth to the eighth lactation, this indicator gradually decreased. The clinical form of mastitis was most often diagnosed in the winter months (92.1%). Its percentage decreased noticeably in the spring (to 72.2%) and slightly increased again in the summer (to 83.1%).

With the onset of autumn, there was a significant decrease in this form of pathology (to 49.9%), and the proportion of subclinical mastitis increased accordingly (to 45.6-52.4%). Analysis of comparisons of the frequency of impression of each lobe of the udder shows that most of these pathologies (57.1%) fell on its two posterior lobes.

When calculating the average lethal dose of the antimastitis drug Yodomast, the result obtained is 1670 mg/kg of weight, the drug Sulfacel is 1610 mg/kg of weight. According to the Sanitary and Hygienic Regulations and SOU 85.2-37-736:2011, according to the toxicity class, two antimastitis drugs, when injected into the stomach of white rats, belong to the third class of danger (moderately dangerous compounds).

As a result of studies of the concentration of circulating immune complexes in the blood of cows suffering from mastitis, it was established that their number is more than 20 times higher than that of healthy animals. This indicates suppression of the body's protective forces of animals suffering from mastitis. The drug Iodomast stimulates the body's defenses and promotes their recovery. The drugs stimulate an increase in BASK by 11.98% and LASK by 10.23% and increase them to the values characteristic of unaffected animals, so that there is no probable difference between them. When studying biochemical indicators of blood, indicators of immunity, leukogram of cows, we can say that the drug Yodomast has shown itself as an effective therapeutic agent for the treatment of cows during the dry period.

Studies have established that the use of the drug Sulfacel has a therapeutic effect when applied to animals suffering from mastitis during the lactation period. The use of the drug Sulfacel contributed to a probable increase in the amount of protein in the group by 15.82 g/l; the amount of albumins probably increased in the first experimental group by 8.27 g/l.

The drug Sulfacel also affected the amount of urea, its amount decreased by 1.22 mmol/l; urea nitrogen also decreased by 12.43 mg/dL.

As it was established by the conducted studies, the majority of isolated pathogens were *S. aureus* (22%), *S. agalactiae* (18%), *E. coli* (16%), *S. epidermidis* (15%) and *S. uberis* (14%) . Based on the results of the research, it was established that the isolated microflora was highly sensitive to the product based on povidone-iodine and cefquin sulfate. The most resistant bacteria were *Mycoplasma* spp. and *Candida* yeasts.

Treatment of cows with mastitis with a product based on cefquin sulfate (Sulfacef) intracisternally in the affected quarter of the udder, 8 g from a syringe-tube three times every twelve hours, had a positive effect. A week later, the productivity and quality of milk was restored to the "first" grade. The cows of the experimental group, which were treated with a product based on povidone-iodine (Iodomast) for udder preservation, after calving had healthy udders and milk quality that corresponded to the grade "extra" - 30%, "higher" - 60%, "first" » – 10%.

The economic effect per one hryvnia of costs when carrying out medical measures directed at the treatment of cows with mastitis in the dry period was 3.81 hryvnias, and in the lactation period it was 7.34 hryvnias per hryvnia of costs.

Scientific and methodological recommendations "Development of effective methods of treatment of dairy cows with clinical and subclinical mastitis" were developed on the basis of the dissertation materials. Sumy. 24 p. (approved by the Scientific Council of SNAU, protocol No. 12 of April 25, 2022).

The developed drugs Sulfacef and Iodomast are proposed to be used in production conditions for the treatment and prevention of mastitis in cows in the conditions of industrial complexes.

The materials of the dissertation work are recommended to be used when studying the "Veterinary Midwifery" courses for masters of the Faculty of Veterinary Medicine of the Sumy NAU.

Key words: mastitis, cows, udder, lactation, milk, somatic cells, pharmacotoxicological characteristics, Iodomast, Sulfacef

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Scopus:

1. Berezovskyi, A., **Dovbnia, A.**, Fotin, O., Kisil, D., & Morozov, B. (2023). Rationale for the prevention of mastitis in cows during the dry period and after calving. *Scientific Horizons*, 26(4), 43-53. <https://doi.org/10.48077/scihor4.2023.43> (Здобувач брав участь у проведенні досліджень, провів інтерпретацію отриманих результатів, підготував статтю до друку).

Статті у наукових фахових виданнях України:

2. **Dovbnia, A.**, Berezovskiy, A., & Fotina, H. (2019). Dynamics of cow mastitis disease in conditions of industrial milk production. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 21(96), 171-176. <https://doi.org/10.32718/nvlvet9630> (Здобувач провів експериментальні дослідження, проаналізував отримані результати й оформив статтю).

3. Berezovskyi, A. V., & **Dovbnia, A. O.** (2023). Study of toxicity indicators of the new anti-masti drug based on iodine compounds. *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine*, (3(58), 9-15. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2022.3.2> (Здобувач провів експериментальні дослідження, проаналізував отримані результати й оформив статтю).

4. Berezovskyi, A. V., & **Dovbnia, A. O.** (2023). Determination of toxicity indicators of the new antimastitis drug based on prednisolon and cefquin sulfate. *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine*, (1(60), 108-113. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.17> (Здобувач провів експериментальні дослідження, проаналізував отримані результати й оформив статтю).

Тези і матеріали конференцій:

5. **Довбня А.О.**, Березовський А.В. (2022). Фактори що впливають на захворюваність корів маститом. *Матеріали НПК викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (26-29 квітня 2022 р.)* С.159. *(Дисертант провів збір та статистичну обробку даних, узагальнив отримані результати й зробив висновки)*

6. **Довбня А.О.**, Березовський А.В. (2022) Аналіз сучасного українського ринку інтерцистернальних протимаститних засобів для корів. *Матеріали НПК «Сучасний стан розвитку ветеринарної медицини, науки і освіти»*, присвячений 35 річчю заснуванню факультету ветеринарної медицини Поліського національного аграрного університету (12-13 жовтня 2022 року). С. 78-80. *(Дисертант провів збір та статистичну обробку даних, узагальнив отримані результати й зробив висновки)*

7. **Довбня А.О.**, Березовський А.В. (2023). Основні засоби лікування корів при маститі. *Матеріали науково-практичної конференції викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (25-28 квітня 2023 р.)*. Суми, 2023. С. 265 *(Дисертант провів збір та статистичну обробку даних, узагальнив отримані результати й зробив висновки)*

Методичні рекомендації:

8. **Довбня А.О.**, Березовський А.В. (2022). Науково-методичні рекомендації «Розробка ефективних методів лікування дійних корів за клінічного та субклінічного маститу». Суми. 24 с. (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 12 від 25.04.2022 року). *(Здобувач проаналізував результати досліджень, підготував та оформив матеріали для методичних рекомендацій)*.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	13
ВСТУП.....	14
РОЗДІЛ 1.....	19
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	19
1.1. Мастит корів – загроза молочній промисловості.....	19
1.2. Фактори ризику при маститі корів	21
1.3. Контроль та лікування стада корів з маститами	30
1.4. Найбільш поширені лікарські засоби, що застосовуються для лікування та профілактики маститу.....	42
1.5. Висновок з огляду літератури	52
РОЗДІЛ 2.....	53
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	53
2.1. Матеріали досліджень	53
2.2. Методи досліджень.....	53
РОЗДІЛ 3.....	61
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	61
3.1. Аналіз сучасного ринку протимаститних засобів для корів	61
3.2. Дослідження динаміки захворювання корів на мастит, в умовах промислового виробництва молока.....	63
3.3.1. Визначення гострої та субтоксичної токсичності препарату Йодомаст	71
3.3.2. Визначення впливу препарату Йодомаст на показники гомеостазу корів в експериментальних умовах	77
3.4. Проведення доклінічних та клінічних досліджень експериментального протимаститного препарату для корів в післяродовий період Сульфацеф..	81
3.4.1. Визначення гострої та субтоксичної токсичності препарату Сульфацеф.....	83

3.4.2. Визначення впливу препарату Сульфацеф на показники гомеостазу корів та молока в експериментальних умовах	88
3.5. Обґрунтування схеми профілактики та лікування маститів на виробництві з використанням препаратів Сульфацеф та Йодомаст	92
3.5.1. Результати досліджень корів на субклінічний мастит	92
3.5.2. Результати досліджень чутливості ізолятів збудників маститу до протимікробних засобів	93
3.5.3. Результати визначення лікувального ефекту засобів на основі повідон-йоду та цефквіну сульфату за використання коровам хворим на мастит	95
3.5.4. Розрахунок економічної ефективності запропонованої схеми лікування та профілактики маститів у корів	100
РОЗДІЛ 4.....	103
УЗАГАЛЬНЕННЯ, АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	103
ВИСНОВКИ	116
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ	118
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	119
ДОДАТКИ	153

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- *E. coli* – *Escherichia coli*
- *Ent. faecalis* – *Enterococcus faecalis*
- *S. aureus* – *Staphylococcus aureus*
- *Strep. agalactiae* - *Streptococcus agalactiae*
- *Strep. uberis* - *Streptococcus uberis*
- ВРХ – велика рогата худоба
- БАСК - бактерицидна активність сироватки крові
- ЛАСК - лизоцимна активність сиворотки крові
- ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
- КМАФАНМ – кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів
- КСК – кількість соматичних клітин
- ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція
- ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ВСТУП

Актуальність теми. Сучасне молочне тваринництво – одна з найперспективніших галузей сільського господарства, що забезпечує населення молоком та молочними продуктами, які володіють високою харчовою цінністю, є корисними та поживними [26, 66]. Мастит корів є одним з найпоширеніших захворювань, що спричиняє значні економічні збитки молочній галузі, викликаючи збільшення витрат на ветеринарне обслуговування корів, погіршує добробут тварин, негативно впливає на склад молока, сприяє погіршенню показників якості та безпечності молока, сприяє зниженню продуктивності та навіть призводить до передчасної вибраковки тварин [35, 76, 85, 112].

На сьогоднішній день для лікування корів хворих на мастит та його профілактики розроблена велика кількість ветеринарних препаратів [32]. Ветеринарні фахівці повинні чітко дотримуватися офіційних інструкцій при використанні протимікробних препаратів та зважати на фактор каренції [176]. Протягом останнього століття було досягнуто значних успіхів у боротьбі з маститом, але через мінливу динаміку популяції, структуру стада та суворіші стандарти переробників, мастит залишається складним захворюванням і головною проблемою молочної промисловості [216]. Актуальним залишається питання антибіотикорезистентності [1, 257], що є ключовим елементом концепції «Єдине здоров'я» (*One Health*), яка об'єднує ветеринарну та гуманну медицину у напрямках контролю за біологічними та харчовими ризиками, що виникають при порушенні годівлі та утримання тварин, обумовлені виникненням і розповсюдженням інфекційних захворювань тварин, а також контролем за безпечністю та якістю отриманої продукції [5].

Таким чином, необхідні подальші масштабні дослідження в напрямку дослідження динаміки розповсюдження маститів в промислових тваринних комплексах та створення екологічно безпечних та ефективних препаратів для

профілактики та лікування корів з маститами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалася як етап наукових досліджень кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки і якості продуктів тваринництва Сумського національного аграрного університету згідно з наступними планами науково-дослідних робіт: «Прогнозування ризиків транскордонного заносу та поширення особливо небезпечних хвороб тварин та розробка науково обґрунтованих систем дезінфекції на основі інноваційних імпортозамінних високоефективних засобів» (№ державної реєстрації 0115U001342, 2018-2023 рр.); а також «Система моніторингу методів контролю та ветеринарно-санітарних заходів, щодо якості й безпеки продукції тваринництва при хворобах заразної етіології» (№ державної реєстрації 0114U005551, 2014-2019 рр.).

Мета та завдання досліджень. *Метою роботи* було створення і фармако-токсикологічна оцінка нових ветеринарних препаратів для лікування та профілактики корів з маститами.

Для досягнення мети вирішувалися наступні *завдання*:

- провести моніторинг вітчизняного ринку протимаститних засобів, що використовують для потреб тваринництва;
- з'ясувати причини та динаміку захворювання корів на мастит в умовах промислового виробництва молока в північно-східному регіоні України;
- провести доклінічні та клінічні дослідження нового засобу на основі повідон йоду для профілактики маститу корів в період сухостою та провести перевірку його ефективності в експериментальних умовах;
- провести доклінічні та клінічні дослідження нового протимаститного засобу на основі преднізолону та цефквиному сульфату для лікування корів в період лактації та провести перевірку його ефективності в експериментальних умовах;
- розробити ефективну схему лікування та профілактики маститів корів з застосуванням розроблених препаратів;

– перевірити ефективність комплекс розроблених протимаститних препаратів в виробничих умовах;

– аргументувати економічні перспективи застосування досліджених засобів у технологіях тваринництва для зменшення імпортозалежності молочної галузі.

Об'єкт дослідження – фармако-токсикологічна оцінка інтрацестернальних протимаститних препаратів.

Предмет досліджень – фармакологічні та токсикологічні властивості протимаститних препаратів.

Методи дослідження: фармакологічні (фармакокінетика, фармакодинаміка), токсикологічні (гостра та хронічна токсичність, кумуляція), клінічні (збір анамнезу, клінічний огляд), біохімічні (гематологічні, амінокислотний склад), мікробіологічні (мікроскопічні, біологічні), статистичні (обробка результатів досліджень).

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна результатів досліджень полягає в тому, що вперше проведено моніторинг сучасного стану вітчизняного ринку протимаститних засобів, що використовують для потреб тваринництва. Встановлені причини та динаміка захворювання на клінічний та субклінічний корів на мастит в умовах промислового виробництва молока в північно-східній частині України. Проведенні доклінічні та клінічні дослідження нового препарату Йодомаст для профілактики та лікування корів з маститами в період сухостою та досліджено його властивості. Впроваджений новий протимаститний засіб Сульфациф для лікування корів в період лактації, розроблена ефективна схема лікування та профілактики маститів корів з застосуванням розроблених препаратів; проведений розрахунок економічної ефективності запропонованої схеми профілактики маститів в виробничих умовах.

Практичне значення одержаних результатів. На основі досліджень дисертаційної роботи розроблено рецептуру та визначені властивості препаратів Йодомаст та Сульфациф. Перевірена ефективність запропонованої

схеми застосування комплексу розроблених протимаститних препаратів Йодомаст та Сульфацеф в виробничих умовах, розрахована економічна ефективність застосування досліджених засобів у технологіях тваринництва.

Отримані результати дисертаційної роботи ведені до силабусів та курсів лекцій з дисциплін «Ветеринарне акушерство» та «Ветеринарна фармакологія» для підготовки магістрів зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» у Сумському національному аграрному університеті. Результати дисертаційних досліджень введені до розділів «Ветеринарне акушерство» та «Ветеринарна фармакологія» на платформі платформи «Moodle», що використовується при підготовці студентів.

На основі матеріалів дисертаційної роботи розроблені науково-методичні рекомендації «Розробка ефективних методів лікування дійних корів за клінічного та субклінічного маститу», (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 12 від 25.04.2022 року).

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто було проведено визначення мети та завдань роботи, проведені експериментальні та виробничі дослідження, здійснений аналіз одержаних результатів. Також особисто дисертанту належать ідеї, гіпотези та експериментальні дані, які увійшли до дисертаційної роботи. За участю та допомоги наукового керівника – доктора ветеринарних наук, професора Андрія Володимировича Березовського аргументовані основні положення дисертаційної роботи, обрано напрям наукових досліджень та розроблено схему досліджень, розділ висновків і пропозицій виробництву. При підготовці наукових публікацій, в яких викладено основний матеріал дисертаційної роботи, отримана згода співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались, обговорювались та отримали схвалення на:

- науково-практичній конференції викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (26-29 квітня 2022 р., м. Суми);

- науково-практичній конференції «Сучасний стан розвитку ветеринарної медицини, науки і освіти», присвячений 35 річчю заснуванню факультету ветеринарної медицини Поліського національного аграрного університету (12-13 жовтня 2022 року, м. Житомир);
- науково-практичній конференції викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (25-28 квітня 2023 р., м. Суми).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, у тому числі 1 – у науково-метричних базах (Scopus), 3 – у наукових фахових виданнях України, 3 – у матеріалах конференцій, 1 науково-методичні рекомендації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 118 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 23 таблицями та 6 рисунками і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, результатів власних досліджень, узагальнення, аналізу та обговорення отриманих результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел, додатків. Список використаних джерел літератури включає 268 найменування, з яких 195 – з далекого зарубіжжя.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Мастит корів – загроза молочній промисловості

Мастит самок великої рогатої худоби (ВРХ) є важливим захворюванням у молочній промисловості з важкими наслідками для добробуту дійних корів та економіки галузі [249]. Лікування корів з маститами за допомогою антибіотиків є найбільшим використанням антибіотиків у молочній промисловості [202].

Мастит корів – це запалення молочної залози і найчастіше спричиняється бактеріальною інфекцією [95]. Мастит великої рогатої худоби корів реєструється у двох різних формах – субклінічний і клінічний мастит і коливається від легких, помірних до важких випадків [107, 151]. Субклінічний мастит можна діагностувати за допомогою тестів, лабораторних досліджень, наприклад, за кількістю соматичних клітин у молоці, однак клінічних ознак при цьому не відмічається [19, 65, 75]. Клінічний мастит супроводжується видимими змінами в молоці, що проявляється наявністю у вигляді згустків або пластівців, а також клінічними ознаками інфекції та запалення, такими як лихоманка, почервоніння, біль і набряк вимені та лімфатичних вузлів [19]. При деяких випадках маститу корів відбувається самовиліковування та ознаки маститу зникають самі по собі, проте більшість випадків зникають після застосування стандартного лікування антибіотиками [15, 249], при чому, в деяких випадках захворювання може розвиватися до згубної точки, коли корову вибраковують, а у важких випадках може настати навіть загибель тварини [249].

Найбільш поширеними збудниками маститу самок великої рогатої худоби є *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* [209], *Escherichia coli* [235] і *Streptococcus uberis* [199]. *S. aureus* є поширеним і важким збудником маститу, оскільки *S. aureus* має високий рівень персистенції [186, 256] і низький рівень ефективності лікування при клінічних випадках маститу [221]. Під час маститу корів бактерії потенційно посилюють експресію факторів вірулентності, що може призвести до підвищення стійкості до фагоцитозу [261] і посилення регуляції генів, які руйнують тканину хазяїна, і здатність клітин-господарів захоплювати залізо, наприклад, лактоферин [200]. **Помилка! Источник ссылки не найден.** Патогени пристосовані до інфікування тканини в молочній залозі завдяки широкому спектру факторів вірулентності, наприклад, схильності до вторгнення та уникнення захисту клітини-хазяїна гемолізінами [208], адгезії до клітин-господарів і вироблення лейкотоксинів для руйнування моноцитів і поліморфно-ядерних клітин [208]. Крім того, деякі патогени мають низький рівень висипання [157], а деякі утворюють біоплівку [208]. Все це призводить до персистенції збудників, здатних викликати тривалі інфекції [2].

Для лікування корів з маститами зазвичай використовують антибіотики, однак у деяких випадках антибіотики не виліковують тварину від хвороби, і інфекція стає хронічною. Продовження лікування антибіотиками в тих випадках, коли антибіотики не знищують мікробних агентів, підвищує ризик розвитку резистентності бактерій до антибіотиків, що є однією з найбільших загроз здоров'ю людей і тварин [117]. Концепція «Єдине здоров'я», що прийнята Міжнародним епізоотичним бюро, Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Всесвітньою організацією сільського господарства та продовольства при ООН (ФАО), дозволяє контролювати якість і безпечність молока для споживачів [80, 81].

Дотримання санітарно-гігієнічних вимог при виробництві молока повинно забезпечити отримання молока високої якості яке відповідає ДСТУ 3662:2018 [27], ДСТУ 7357:2013 [28] та стандарту ЄС [31], а саме контроль

молока за кількісно-якісними характеристиками, наявністю поживних та мінеральних речовин й гормонів, а головним критерієм є відсутність в молоці залишків антибактеріальних препаратів, антибіотиків та мікроорганізмів [8, 163].

1.2. Фактори ризику при маститі корів

На сьогодні визначено кілька факторів ризику, пов'язаних із захворюваністю на мастит самок великої рогатої худоби, які відіграють важливу роль, включаючи патогени, господаря та фактори навколишнього середовища. Усі ці фактори враховуються в програмах боротьби з маститом [176].

Фактор збудника. Основною причиною маститу у самок великої рогатої худоби вважається бактеріальна внутрішньомамарна інфекція. Багато видів бактерій були ідентифіковані як збудники маститу корів [10]. Ці бактеріальні інфекції можна розділити на два типи на основі бактеріального походження – патогенні та умовно-патогенні [181]. Контагіозний мастит відноситься до маститу, який може передаватися від корови до корови, особливо під час доїння [222]. Контагіозні патогени, такі як *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus agalactiae*, а також менш поширені види, такі як *Mycoplasma bovis* і *Corynebacterium*, живуть на вимені та шкірі сосків корови, колонізуючи і проростаючи в сосковий канал [175, 186]. Вони здатні викликати субклінічні інфекції, як правило, супроводжуються підвищенням кількості соматичних клітин. Цей показник є ключовою ознакою внутрішньомамарної інфекції і складається з лейкоцитів (тобто нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів і еритроцитів) та епітеліальних клітин [225]. Контагіозні інфекції можна контролювати, зменшуючи контакт між джерелами збудників інфекції та неінфікованими коровами. Тому належне технічне обслуговування доїльного обладнання, дезінфекція сосків після

доїння, вибракування та терапія сухостійних корів є важливими для запобігання інфекційних захворювань [121, 231].

На відміну від інфекційних збудників, умовно-патогенні збудники, що знаходяться в зовнішньому середовищі, зазвичай не живуть на шкірі вимені та сосків корови; натомість вони існують на підстилці та на оточуючих поверхнях приміщень. Наприклад, вони можуть потрапити в сосковий канал під час доїння через прослизання вкладиша або коли природний імунітет корови слабкий, що спричиняє клінічний мастит. Патогени навколишнього середовища, такі як *E. coli* або *Strept. uberis* проникають і розмножуються у вим'ї корови, викликаючи імунну відповідь господаря і швидко елімінуються [95]. Повідомлялося, що широкий спектр бактеріальних видів викликають мастит, а саме *Streptococcus* spp. (наприклад *Strept. uberis*), деякі види ентеробактерій (наприклад, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.), *Pseudomonas* spp. тощо [93]. Боротьба з інфекцією навколишнього середовища може бути досягнута шляхом зменшення впливу на кінці сосків патогенів навколишнього середовища та підвищенням резистентності корови до бактеріальної внутрішньомамарної інфекції шляхом антибіотичного втручання та вакцинації [231].

Проникнення патогенних мікроорганізмів у молочну залозу корів може відбуватися наступними шляхами: галактогенним (через сосковий канал); гематогенним (через кров'яне русло); лімфогенним (через лімфу). Після проведення доїння канали сосків залишаються відкритими від 30 до 40 хвилин, тому дотримання гігієни вимені обслуговуючим персоналом відіграє першочергову роль [11].

Важливу роль в боротьбі з патогенною мікрофлорою вимені відіграють біоплівки, які проявляють стійкість у зовнішньому середовищі [98]. Це колонії мікроорганізмів, що прикріплюються до живих або некротизованих тканин. Вони вкриті слизом, який важко видаляється. Зазначені біоплівки стійкі до факторів впливу зовнішнього середовища, у тому числі

антибіотиків, порушення процедури обробки сприятиме швидкому утворенню стійких до протибактеріальних засобів популяцій [150].

Золотистий стафілокок. *S. aureus* є найбільш поширеним грампозитивним патогеном, який, як відомо, пов'язаний з різними формами клінічних і субклінічних маститів [248]. Основний резервуар *S. aureus* є тварини з хронічно інфікованою молочною залозою, тому підтримка гігієни вимені та доїння може захистити здорову корову від інфікованої, тим самим зменшуючи розповсюдження інфекції [211]. *S. aureus* не викликає імунну відповідь у корови, настільки сильну, як *E. coli* або ендотоксин, тому інфекція *S. aureus* перебігає завжди м'якше, що призводить до хронічного маститу, який триває кілька місяців [148]. *S. aureus* не призводить до відхилень або летального результату; однак цей збудник виробляє деградаційні ферменти та токсини, які пошкоджують молочну тканину, в кінцевому підсумку знижуючи вироблення молока [248].

Лікування тварин від стафілококової інфекції здійснюється шляхом застосування антибіотиків. Однак дослідники Rainard зі спів. [211] продемонстрували, що антибіотик не є ефективним методом через резистентність патогена до β -лактамних антибіотиків, тобто метициліну. Такі штами *S. aureus* відомі як метицилін-резистентні, які мають ген *mecA*, що надає їм стійкість [158]. Крім того, здатність *S. aureus* виробляти біоплівку для адаптації до середовища господаря робить його ще більш важкою мішенню при лікуванні тварин при такій інфекції [198, 220].

Біоплівки – це скупчення клітин (структурована спільнота бактеріальних клітин), укладених у матрицю, що виробляється самостійно (екзополісахариди, білки, тейхоєва кислота, ферменти та позаклітинна ДНК), приклеєна до біотичних або абіотичних поверхонь [175]. Утворення біоплівки ініціюється прикріпленням бактерій до абіотичної поверхні, що може бути викликано гідрофобними або електростатичними взаємодіями з наступною адгезією, що сприяють адгезинам, пов'язаним з клітинною стінкою (тобто джгутиками, фімбріями та пілі), що часто включає утворення

полімерних містків між бактерій і клітинної поверхні. Після цього бактерії починають розмножуватися, утворюючи багатоклітинну структуру, з'єднану між собою позаклітинними полісахаридами. Нарешті, коли біоплівка досягає критичної маси, досягається динамічна рівновага, при якій більшість зовнішніх шарів клітини починають генерувати планктонні організми. Ці бактерії можуть вільно виходити з біоплівки, мігрувати та колонізувати інші поверхні [147, 191]. *S. aureus* виробляє екзополісахарид, який називається глікокалікс. Це допомагає *S. aureus* прилипанню до епітеліальних клітин молочної залози та отриманню поживних речовин, що дозволяє йому виживати в середовищі з високим кислотним зсувом, а також захищати його від зовнішнього стресу, такого як антибіотики, дезінфікуючі засоби, та уникати фагоцитозу [82, 191]. Це головна причина, чому тварину, захворювання якої викликане грампозитивною бактерією, важко лікувати за допомогою антибіотику, оскільки антибіотик не досягає цільового місця з мінімальною інгібуючою концентрацією, а лише при субтерапевтичній концентрації, яка не здатна вбити патоген [77]. В результаті виникає необхідність розробки альтернативних методів лікування, що безпосередньо спрямовані на блокування здатності *S. aureus* утворювати біоплівку [83].

Стрептокок. *Streptococcus agalactiae* є грампозитивним збудником, що викликає інфекційний мастит. Його можна знайти в шлунково-кишковому тракті корів. Він може передаватися через доїльний апарат і через орально-фекальним шляхом, зокрема через забруднену питну воду. Нещодавне проведене дослідження показало, що підтримання санітарного стану вимені та доїння недостатньо для боротьби зі *Streptococcus agalactiae*, також слід брати до уваги управління санітарним станом середовища [171]. *Streptococcus agalactiae* спричиняє субклінічний мастит із високою кількістю в молоці соматичних клітин та низьким рівнем вироблення молока, навіть якщо в молоці не було виявлено жодних відхилень [175]. Збудник може виживати в молочних залозах корів нескінченно довго, утворюючи біоплівку, яка дозволяє йому приклеюватися та зберігатися в молочній залозі, одночасно

підвищуючи стійкість до фактора господаря та споживаючи поживні речовини [214].

Мікоплазма. Контагіозний мастит, спричинений *Mycoplasma* spp., зустрічається рідше, ніж інфекції викликані *S. aureus* і *Strep. agalactiae*. Однак він є дуже важким і пошкоджує секреторні тканини, а також спричиняє фіброз залози і лімфатичних вузлів, а також абсцеси [175]. Спалах мікоплазменного маститу є спорадичним без будь-якого навмисного втручання. Незважаючи на те, що він самообмежується, він виробляє біоплівку і вторгається до клітини хазяїна, і не реагує на лікування антибіотиками [190]. Єдиний контроль – це регулярний моніторинг та швидка сегрегація або вибракування інфікованої корови [197].

Кишкова паличка. *Escherichia coli* є найбільш поширеним грамнегативним збудником. Він проникає до вим'я через соски, проліферує та ініціює запальну відповідь у дійних корів. *E. coli* можна знайти в навколишньому середовищі дійних корів, наприклад, в підстилці, особливо у вологому стані [231]. Мастит, викликаний *E. coli*, зазвичай є клінічним і тимчасовим. Симптоми різноманітні, починаючи від легких з лише місцевими ознаками (червоне та набрякле вим'я), до важких із системними ознаками (лихоманка). Важкі клінічні мастити, викликані *E. coli*, можуть викликати незворотні ушкодження тканин молочної залози, повну втрату вироблення молока, іноді призводять навіть до загибелі дійної корови [218].

Кишкова паличка швидко викликає відповідь запального характеру у хазяїна. Фактором вірулентності, найбільш відомим, що викликає запальну відповідь, є ендотоксин, який знаходиться на зовнішній мембрані *E. coli*, відомий як ліпополісахарид. Зв'язування ліпополісахарид з *toll-like* рецептором у асоціації з іншими молекулами, такими як LPS-зв'язуючий білок і кластер диференціювання 14, індукує серію сигнальних шляхів [106]. Залучення *toll-like* рецепторів активує мієлоїдний фактор диференціювання 88 і залучає членів сімейства кіназ, асоційованих з рецептором інтерлейкіну-1, і фактора 6, асоційованого з рецептором фактора некрозу пухлини, який

потім активує комплекс трансформуючого фактора росту β -активованої кінази 1. Активований комплекс трансформуючого фактора росту β -активованої кінази 1 діє як інгібітор комплексу кінази ядерного фактора- κB , що складається з комплексу кінази ядерного фактора- κB α , комплексу кінази ядерного фактора- κB β і незамінного модулятора кінази ядерного фактора- κB , що потім викликає фосфорилування інгібітору [251]. Деградація $\text{I}\kappa\text{B}$ вивільняє $\text{NF-}\kappa\text{B}$ і переміщує його в ядро. Одночасно комплекс трансформуючого фактора росту β -активованої кінази 1 також призводить до фосфорилування мітоген-активованих протеїнкіназ, таких як позаклітинна сигнально-регульована кіназа, N-кіназа c-JUN і протеїнкіназа, активована мітогеном p38 [243, 174]. $\text{NF-}\kappa\text{B}$ є важливим білком у комплексі, який контролює транскрипцію ДНК, вироблення цитокінів та виживання клітин. Зв'язування $\text{NF-}\kappa\text{B}$ з послідовністю ДНК призводить до транскрипції мРНК та трансляції запальних цитокінів, таких як $\text{TNF-}\alpha$, інтерлейкін (IL)- 1β , IL-6, IL-8, і маркерів запалення, таких як циклооксигеназа-2, індукційна синтаза оксиду азоту, що в кінцевому підсумку призводить до запальної реакції [189]. Прозапальні цитокіни не тільки відіграють роль в ініціації запальних реакцій як на місцевому, так і на системному рівні, але також активують і підсилюють функції лейкоцитів, таких як нейтрофіли та макрофаги, мігруючи до цільових ділянок і очищаючи інфекції [128, 148]. Статус захисту господаря є ключовим фактором у визначенні результату інфекцій. З огляду на це, тяжкість маститу спричиненого *E. coli* в основному визначається фактором господаря, а не патогенністю *E. coli* [243, 265].

Тим не менше, *E. coli* була класифікована як умовно-патогенний мікроорганізм з різними факторами вірулентності, оскільки її патогенність опосередковується не лише одним і специфічним фактором вірулентності [135]. Резистентність кишкової палички до факторів зовнішнього середовища, в тому чи й антибіотикорезистентність обумовлена генотипичними та фенотипичними властивостями [165]. Фактично, повідомляється, що комбінації кількох факторів вірулентності, таких як

токсини, адгезини, інвазини, вироблення капсул, здатність протистояти комплементу сироватки та очищення заліза, необхідні для подолання тиску селекції господаря та для колонізації, розмноження та виживання в вимені та викликають запальні реакції [173]. Крім того, *E. coli* може персистувати в молочній залозі, викликаючи повторні маститні інфекції, які важко піддаються лікуванню, можливо, через здатність виробляти біоплівку на різних рівнях [135, 149].

Ентерококи. *Enterococcus faecalis* є переважаючим *Enterococcus* spp., а потім *Ent. faecalis*. Вони є екологічними грамнегативними патогенами, присутніми в органічній підстилці. Патогенез *Ent. faecalis*, як повідомлялося, пов'язаний з утворенням біоплівки [125]. Крім того, *Ent. faecalis* стійкий до кількох антибіотиків, таких як лінкоміцин, тетрациклін, канаміцин, стрептоміцин, хінупристин, дальфопристин, еритроміцин, хлорамфенікол і тилозин, через наявність біоплівки [215]. Це призводить до частих випадків ентерококових інфекцій, як повторних, так і персистуючих, які важко піддаються лікуванню [125].

Коагулазонегативний стафілокок. *Staphylococcus*, наприклад *S. simulans*, *S. chromogens*, *S. hyicus*, *S. epidermis* являє собою новий збудник маститу, який був виділений у багатьох країнах. Інфекції, спричинені стафілококом, є відносно легкими, зазвичай залишаються субклінічними, але можуть бути стійкими та пов'язані з підвищенням кількості соматичних клітин та зниженням якості молока [238]. Однак, на відміну від *S. aureus*, звіти показують, що їх стійкість у вимені не має ніякого відношення до здатності виробництва біоплівки [229]. Вони можуть вести себе як інфекційні, так і екологічні патогени. Отже, дезінфекція сосків після доїння є ефективним заходом для зниження інфекцій викликаних стафілококом; а також антибіотикотерапія [238].

Стрептокок уберис. *Streptococcus uberis* є екологічним патогеном, який викликає рецидивуючий мастит, пов'язаний з клінічними та субклінічними інфекціями [1, 74]. Повідомлялося, що α -казеїн і компонент β -казеїну в молоці

індукують вироблення біоплівки, яка допомагає *Strep. uberis* зберігатися під впливом екологічного стресу та протистояти лікуванню антибіотиками [175, 245]. Він був виявлений у різних частинах тварин, включаючи губи, мигдалини, шкіру, ротову порожнину, рубець, дихальні шляхи, пряму кишку, сосковий отвір, соскові канали, інфіковане вим'я, фекалії та рани [179].

Фактор господаря.

Селекційно-генетичні. Генетичні фактори та розведення молочних корів впливають на сприйнятливість або стійкість до маститу. Встановлено, що чисті породи або поміси високопродуктивної великої рогатої худоби, зокрема голштинсько-фризька рогата худоба, генетично більш вразливі до маститу, ніж породи, що дають середні надої [224]. Наприклад, повідомлялося, що у корів породи джерсі рівень маститів нижчий, ніж у корів голштинсько-фризької породи [253]. Крім того, худоба породи рендена з меншою продуктивністю, яка є характерною для північно-східної Італії, продемонструвала більш високу стійкість до захворювань, включаючи мастит [110]. Більше того, багатоплідні корови більш вразливі до маститу, ніж корови першого отелення через імунну недостатність [224].

Будова вимені. Будова вим'я також впливає на сприйнятливість до інфекції. Велика рогата худоба з великими воронкоподібними сосками або маятниковою формою вим'я та сліпими частинами після отелення піддається більшому ризику субклінічного маститу [250]. Крім того, розмір сосків і відстань від сосків до підлоги також можуть знижувати активність лейкоцитів у молоці *in vitro*, отже, збільшити частоту маститів [227].

Вік. Ще одним фактором, що впливає на інфекції, є вік. Старші корови більш сприйнятливі до інфекцій, швидше за все, через ширший або постійно частково відкритий сосковий канал в результаті частого доїння [242]. Крім того, епітелій молочних залоз у старших корів має підвищену проникність, головним чином через незворотні пошкодження, спричинені попередніми запаленнями [178].

Перехідний період. Період між 3 тижнями до і після родів визначається як перехідний період, також відомий як післяродовий період. У цей період молочні корови мають більший ризик захворіти такими захворюваннями, як мастит [121]. Дослідники показали, що мастити частіше виникають під час родів і в перший місяць лактації [114, 129]. Повідомлялося про високу захворюваність на мастит через імуносупресію, пов'язану з підвищеним окислювальним стресом і низьким антиоксидантним захистом [226].

Харчовий стрес та імунна система. У період лактації молочна худоба потребує більшої кількості енергії та поживних речовин для синтезу молозива та молока [12].

Отже, коли споживання корму не відповідає лактаційним потребам, у корів спостерігається негативний енергетичний баланс [175]. Негативний енергетичний баланс пов'язаний з дефіцитом у раціоні мікроелементів (наприклад, селену, феруму, купруму, цинку, кобальту, хрому), амінокислот (наприклад, лізину, L-гістидину) та вітамінів (наприклад, А, С, Е), β -каротину, лікопіну, що призводять до імуносупресії на клітинному та гуморальному рівнях під час початку лактації, отже, підвищуючи сприйнятливість до інфекцій [188, 224]. Тому правильне управління дієтою під час перехідного періоду, як-от додавання вітаміну Е та цинку, має вирішальне значення для запобігання інфекції маститу та збільшення лактації [100, 103].

Фактор довкілля. Умови навколишнього середовища та методи управління стадами мають вирішальний вплив на здоров'я та добробут тварин. Підтримка стада в чистоті та комфорті може знизити захворюваність і тяжкість маститу [254].

Висока щільність поголів'я, забруднена підлога, волога підстилка, погана вентиляція, спекотливий і вологий клімат можуть сприяти зростанню збудників маститу і підвищеному впливу на корів, що призводить до більшої частоти виникнення маститу [224, 263].

1.3. Контроль та лікування стада корів з маститами

Національним інститутом досліджень молочних продуктів був запроваджений план із п'яти пунктів, що зарекомендував свою ефективність у боротьбі зі збудниками інфекційного маститу [97]. П'ять пунктів: 1) виявлення та лікування клінічних випадків маститів; 2) дезінфекція сосків після доїння; 3) лікування/профілактика сухостійних корів; 4) лікування хронічних випадків; 5) поточне обслуговування доїльного апарату [91, 95]. На жаль, цей план із п'яти пунктів не дуже ефективний проти патогенів навколишнього середовища і, отже, повинен поєднуватися з іншими відповідними стратегіями для боротьби з маститом [120, 228].

Антибіотикотерапія. Основною стратегією лікування корів з маститами є використання антибіотиків, таких як пеніцилін, ампіцилін, тетрациклін, гентаміцин тощо, які можна вводити шляхом внутрішньом'язової інфузії, внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій [164]. Лікування сухостійних корів є одним з найкращих засобів для контролю та пригнічення прогресування маститу. Сухостійний період – важливий етап у лактаційному циклі; будь-яка інфекція під час сухостійного періоду впливає на наступну лактацію, тому дуже важливо подбати про здоров'я корови перед наступним циклом доїння. Перед введенням в сухостій корів потрібно перевіряти наявність маститу. Випадки хронічного маститу, які важко виявити неозброєним оком, перевіряти за допомогою каліфорнійського тесту на мастит [88]. Потім, відразу після останнього доїння, у вим'я корови через сосковий канал необхідно ввести антибіотик всередину молочної залози, а потім нанести герметик для сосків, який імітує кератинову пробку, створюючи фізичний бар'єр для бактеріальної інфекції та запобігаючи витоку молока. Лікування сухостійних корів може усунути наявну інфекцію в вимені та запобігти новому зараженню під час сухостійного періоду. Таким чином, лікування для сухостійної корови повинно складатися з довготривалих антибіотиків, оскільки вони можуть забезпечити кращу

швидкість лікування [90, 213]. Ідеальне лікування повинно бути досить тривалим, щобвилікувати субклінічний мастит, і досить коротким, щоб не викликати виникнення резистентності до антибіотиків після того, як корова отелилася [256]. Сухостійний період у корови – найкращий час для лікування маститу; оскільки в цей період немає виробництва молока, ризик включення антибіотика в харчовий ланцюг зведений до мінімуму, але слід бути обережними навіть після отелення [90].

Крім того, будь-який мастит, виявлений під час лактації, супроводжується застосуванням антибактеріальних препаратів для лікування тварини і відповідно, наявністю залишків антибіотиків у молоці. Якщо у корови виявлено активну інфекцію маститу, перше, що потрібно зробити, це ізолювати хвору корову і окремо доїти корову, щоб видалити бактерії, згустки молока, сторонні домішки, а також токсини, які можуть виділяти бактерії. Потім вводять антибіотик всередину молочної залози, щоб він досягав вимені, а також систематично потрапляв у кровообіг [164]. У деяких важких випадках, коли запалення є серйозним, і молоко не може бути видалено повністю, молочні протоки блокуються залишками молока, що блокує поширення антибіотика по всьому вимені. У цьому випадку доцільно парентеральне введення разом із внутрішньомамарною інфузією за рекомендацією ветеринарного лікаря [122, 164]. Антибіотик тривалої дії не підходить для маститів, виявлених під час лактації, оскільки першочерговим завданням є повернення корови до доїння; тому важливо отримати знання про наявний патоген, щоб вибрати відповідні ліки для інфікованих корів.

Незважаючи на вартість, надмірне та неправильне використання антибіотиків при лікуванні корів з маститами призвело до деяких проблем у молочній промисловості. Крім того, занепокоєння викликає наявність залишків антибіотиків у молоці. Загалом, молоко, отримане під час лікування антибіотиками з наступним періодом очікування, слід не використовувати у загальному об'ємі, оскільки його не можна вживати споживачем через ризик алергії та резистентності до ліків, спричинених залишками антибіотиків

[175]. Таким чином, за залишки антибіотиків у молоці стягуються великі штрафи. Однак багато ліків все ще затримуються в організмі тварин довше, ніж рекомендовано. Таким чином, вартість лікування визначається не лише вартістю ліків, а й втратами, завданими через неможливість використання молока від хворих тварин. Крім того, хоча антибіотики можуть усунути інфекцію, але вони не захищають безпосередньо молочну залозу від незворотних пошкоджень; ферми постійно зазнають збитків через зниження продуктивності молока протягом усього життя тварини [181].

Вакцинація. Вакцинація корів може розглядатися як профілактичне лікування корів з маститами в стадах. Більшість вакцин призначені для боротьби зі *S. aureus*, *Strep. agalactiae* та *E. coli*. Вакцини, спрямовані проти *S. aureus* і *Strep. agalactiae* складаються або з усього організму (інактивовані, високоінкапсульовані або неінкапсульовані клітини та ослаблені вакцини), або з субодиноць (токсини, екстракт бактеріальної поверхні та неочищений екстракт полісахаридів); тоді як для *E. coli* широко використовувався мутантний коровий антиген J5 [116, 168]. Однак тільки застосування вакцини ще не забезпечить надійний захист від маститу. Наприклад, що Starvac проявив себе неефективно для покращення здоров'я вимені та вироблення молока [139, 183]. Ці різні ступені ефективності вакцин можуть бути пов'язані з різними методами управління різними стадами [220].

Як згадувалося раніше, мастит викликається рядом різних бактеріальних збудників, тому недостатня ефективність вакцин також може бути пов'язана з цим фактором. Широко доступна комерційна вакцина під назвою Startvac (Hirpa SA., Іспанія), спрямована на *S. aureus* досліджувалась в кількох наукових працях. Schukken та співавтори [223] продемонстрували, що Starvac може лише помірно зменшити нову інфекцію та тривалість маститу; тоді як Bradley et al. [96] повідомили, що було значне зниження тяжкості захворювання, та збільшення виробництва молока у корів, вакцинованих перорально, порівняно з невакцинованими. Незабаром після цього, дослідженнями інших авторів встановлено зв'язок з мультиетіологічною

природою маститу корів. Не тільки місце локалізації інфекції в молочній залозі різняться у різних штамів бактерій, але й характеристики вірулентності та імуногенні можливості також можуть бути різними [216].

Таким чином, незалежно від типу вакцини, вакцинація сама по собі не є ефективною для запобігання маститу, особливо в молочних стадах з високим рівнем маститу. Вакцинацію необхідно поєднувати з іншими процедурами контролю, такими як гігієнічне доїння, лікування антибіотиками, вибракування інфікованих корів тощо, щоб зменшити частоту та тривалість випадків маститу [168, 223]. Дуже важко знайти вакцину, здатну захистити від широкого спектру штамів, оскільки в стаді та в окремій корові можуть бути присутні кілька штамів [149]. Вакцинація також повинна бути легко реалізована у повсякденному житті та бути економічно доступною [115].

Потенційні альтернативи методи лікування. Як зазначено вище, незважаючи на те, що використання антибіотиків залишається основною стратегією лікування, але їх ефективність обмежена, не кажучи вже про розвиток стійких до антибіотиків штамів збудника, що стало критичною проблемою в лікуванні антибіотиками [130, 237]. Крім того, зростаюча стурбованість резистентністю до антибіотиків у проблемах охорони здоров'я спонукає молочну промисловість зменшити використання антимікробних препаратів [73]. Тому потрібен пошук альтернативи антибіотикотерапії, особливо тих, які отримують з натуральних продуктів, рослинного та тваринного походження [79, 163, 261].

Сполуки рослинного походження. Мастит, спричинений *Staphylococcus spp.*, є найважливішим захворюванням у корів, що призводить до зниження виробництва молока та збільшення витрат виробництва [217, 234]. Ці бактерії виявили багаторазову стійкість до протимікробних препаратів на різних континентах і становлять ризик для здоров'я населення [219, 240].

Метаболіти рослин вважаються альтернативними агентами контролю і застосовуються для зниження резистентності мікроорганізмів та залишків

антимікробних препаратів у харчових продуктах тваринного походження [219, 240]. У науковій літературі часто повідомлялося про інгібуючу дію деяких рослинних екстрактів проти бактерій у людей [78]. Однак лише кілька досліджень показали ефективні рослинні екстракти, що пригнічують мікроорганізми у жуйних та інших тварин. Екстракти *Solanum paniculatum* L. (*Jurubeba*) і *Punica granatum* L. (*Romã*) виявляють антибактеріальну дію проти мікроорганізмів, які викликають мастит корів [207], і екстракт листя *Rhodomyrtus tomentosa* L. (трояндового мирта) проявляє потужну антибактеріальну активність проти *Staphylococcus aureus* у молоці [192].

Рослини служили цінним джерелом інгредієнтів у традиційній медицині, тому викликають інтерес дослідників у лікуванні корів з маститами [145]. У порівнянні з антибіотиками сполуки рослинного походження мають перевагу, що не викликають резистентність навіть після тривалого впливу. Ще однією перевагою сполук рослинного походження є їх низька токсичність [205]. Було доведено, що різні рослини виявляють протимікробні властивості, а також здатні пригнічувати запалення, викликане патогенами або ендотоксином, шляхом інактивації шляхів NF-κB. Антимікробну активність проти різних патогенів дослідники оцінювали за допомогою аналізу паперових дисків, аналізу мінімальної концентрації тощо. Дослідження маститу *in vivo* зазвичай проводили з мишею BALB/c, тоді як *in vitro* протизапальні аналізи зазвичай здійснювали в первинних епітеліальних клітинах молочної залози корів (bMEC) або іморталізованих лініях bMEC, таких як MAC-T і bME-UV1. Такі рослинні речовини та екстракти як байкалейн [162], тимол [185], ресвератрол [265], бергенін [142], леонурин [232], куркумін [140], лютеолін [154] послаблюють запалення шляхом пригнічення активації сигнального шляху TLR2, TLR4, NF-κB і MAPK. Інший шлях дії, а саме інгібуюча дія на апоптоз, регулюючи TLR2, BCL-2, BAX і каспазу-3 характерний для байкаліну [152], тимолу [254], цитралю і ліналоолу [133].

Байкалеїн є флавоном, виділеним з *Scutellaria baicalensis* і *Scutellaria lateriflora*, який послаблює запальну відповідь шляхом пригнічення опосередкованих TLR4 сигнальних шляхів NF-κB і MAPK у LPS-індукованого маститу у мишей [162]. Зв'язування байкалеїну з глюкуроноювою кислотою утворює флавоноїдний глікозид під назвою байкалін. Було проведено кілька досліджень для вивчення впливу байкаліну на боротьбу з маститом корів. Дослідження, проведене Zhao et al [267], показало, що байкалін був здатний інгібувати штами *E. coli*, виділені із зразків молока маститу з мінімальною концентрацією 4 мг/см³. Хоча антибактеріальна активність байкаліну низька, він впливає на гени стійкості до ліків *E. coli*, опосередковано посилюючи чутливість *E. coli* до антимікробних засобів, таких як ампіцилін, пеніцилін, стрептоміцин, ципрофлоксацин. До цього було показано, що байкалін послаблює запалення та апоптоз, індукований *S. aureus* у тканинах молочної залози мишачої моделі шляхом регулювання експресії прозапальних цитокінів та апоптотичних факторів, пов'язаних з TLR2 [152, 153]. Крім того, Yang et al [260] також продемонстрували, що байкалін може послабити спричинене запалення та апоптоз у корів, пригнічуючи активацію NF-κB та посилення білка теплового шоку 72.

Тимол, монотерпеновий фенол, виділений з чебрецю, орегано та шкірки мандарина, має протизапальну дію на молочну залозу. Він також зменшує експресію прозапальних цитокінів (TNF-α та IL-6) та опосередкованих запаленням білків iNOS та COX-2 залежно від дози шляхом зниження активації сигнального шляху MAPK та NF-κB [185]. Крім того, Wei et al [254] продемонстрували, що тимол може інгібувати *S. aureus* інтерналізація в бМЕС залежно від дози.

Ресвератрол є природним поліфенолом, який присутній у різних видах рослин, таких як виноградна лоза, ягоди та арахіс. Він має сприятливий вплив на захист MAC-T від окисного пошкодження клітин, спричиненого перекисом водню [170]. Детоксикацію активних форм кисню ресвератролом

було доведено шляхом стимуляції кількох генів антиоксидантного захисту, таких як гемоксигеназа 1 (*HO-1*), транспортер цистеїну/глутамату, тіоредоксинредуктаза 1 (*TXNRD1*) і NAD(P)H хінондегідрогеназа 1, які підвищувалися активацією ядерного фактора еритроїд 2. В дослідженні *in vivo*, проведеному Zhang та ін. [264], ресвератрол був здатний інгібувати спричинений LPS мастит мишей через сигнальні шляхи MAPK та NF-κB, що свідчить про те, що ресвератрол може діяти як потенційний терапевтичний засіб для маститу.

Вважалося, що куркумін, основна сполука куркуми, є одним з найкращих потенційних терапевтичних засобів для лікування корів з маститами [162]. Дослідники Fu et al. [140] вводили куркумін за 1 годину до і через 12 годин після лікування в протоку молочної залози миші. Вони з'ясували, що він може послаблювати активність мієлопероксидази, що виражається в накопиченні нейтрофілів у молочній залозі. LPS-індуковані TNF-α, IL-6 та IL-1β інгібувалися куркуміном через зниження експресії TLR4 і фосфорилування IκBα і NF-κB p65. Крім того, наноформування куркуміну показало ще кращий ефект у послабленні запальних реакцій, викликаних *S. aureus* на моделі миші в порівнянні зі звичайним куркуміном [236]. В іншому дослідженні вплив куркуми на здоров'я вимені дійних корів оцінювали за допомогою багатой фітобіотиками трав'яної суміші, яка складалася з 18 % коренів куркуми, 18 % кори кориці, 60 % листя розмарину і 4 % бутонів гвоздики. Результати показали, що додавання трав'яної суміші могло знизити соматичних клітин, особливо у корів з високим показником кількості соматичних клітин, демонструючи, що трав'яна суміш може покращити здоров'я вимені корів. Крім того, корови, яким застосовували трав'яну суміш, також споживали більше сухої речовини корму, що може покращити ефективність використання корму та виробляти більшу кількість молока, що виявляється ефективною стратегією для підвищення продуктивності корів, хворих на мастит [161].

Незважаючи на те, що вони впливають на фізіологію клітини, сполуки рослинного походження, особливо ефірні олії, як повідомляється, безпосередньо пригнічують або вбивають патогени маститу. Fratini et al. [137] перевірили 10 комерційних ефірних олій на збудників маститу у тварин (*S. aureus*, *S. chromogenes*, *S. siuri*, *S. warneri*, *S. xylosus* і *E. coli*) і виявили, що три з ефірних олій *Satureja montana* L., *Thymus vulgaris* L. тимол і *Origanum majorana* L. змогли інгібувати досліджувані патогени. Дослідження також виявило, що тимол, карвакрол і *p*-цимен є найбільш поширеними компонентами цих ефірних олій. Протимікробні тести проводили з використанням як чистих сумішей компонентів, так і комбінованої суміші ефірних олій [132]. Фактично, суміш ефірних олій і суміш чистих компонентів виявляла сильнішу інгібуючу активність краще, ніж окрема ефірна олія, що свідчить про наявність синергетичного ефекту між сумішами [193]. Fratini et al. [138] далі повідомили, що суміш ефірних масел *Origanum vulgare* і *Leptospermum scoparium* може бути ефективною альтернативою при стафілококовій інфекції через їх синергетичний ефект. Крім того, Cho B-W. та його співробітники також з'ясували, що лікування з використанням ефірної олії орегано може покращити фізичний стан вим'я у досліджених корів, порівняно з гентаміцином. При цьому вірогідно зменшувалася кількість лейкоцитів, а *S. aureus* та *E. coli* не було виявлено. Авторами було зроблено припущення, що ефірна олія орегано може бути альтернативою антибіотикам у боротьбі з субклінічним маститом корів [105]. Однак, оскільки ефірна олія орегано надавала виразний смак і аромат зразкам молока оброблених тварин, довготривале та високі дози впливу потребують додаткових досліджень [79, 184].

Сполуки тваринного походження. Використання сполук тваринного походження для лікування корів з маститами останнім часом зосереджено на продуктах бджільництва. Бджолину отруту, що містить активний компонент меліттин, дослідники вводили до LPS-індукованих клітин для вивчення його протизапального ефекту [169]. Автори з'ясували, що бджолина отрута здатна

послабити експресію білка COG-2, індуковану LPS, а також експресію мРНК прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6 шляхом зниження фосфорилування ERK1/2 та ядерної транслокації NF- κ B [84].

Прополіс, смолиста речовина, що виробляється медоносними бджолами, також досліджувався на предмет його протизапальної дії на клітини MAC-T [252]. Попередня обробка клітин MAC-T китайським прополісом (15 мкг/см³) була здатна запобігти зниженню життєздатності клітин, а також зниженню рівня мРНК прозапальних цитокінів, таких як TNF- α та IL-6, при стимуляції різноманітними патогенними факторами, включаючи LPS, ліпoteйхоєву кислоту, TNF- α , інактивовану нагріванням *E. coli* та *S. aureus*. Крім того, китайський прополіс також посилив експресію мРНК антиоксидантного гена *HO-1*, *TXNRD1* та субодиниці модифікатора глутамат-цистеїн-лігази в клітинах, інфікованих маститом, що вказує на антиоксидантну дію китайського прополісу.

Навпаки, імуномодулятори, природно вироблені ссавцями, такі як лактоферин, виступали в переважній кількості як потенційні неантибіотичні антимікробні засоби для лікування та профілактики маститу корів [149]. Лактоферин – це багатофункціональний глікопротеїн, що містить залізо-хелат, що міститься в молоці, молозиві та інших екзокринних виділеннях, таких як слина та сльози [124]. Як імуномодулятор, він відіграє важливу роль у вродженій імунній системі, що включає опсонізацію мікроорганізму для фагоцитозу [224]. Повідомлялося, що він проявляє антимікробну дію проти *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Strep. agalactiae* і *S. aureus*, що пояснюється його здатністю до хелатоутворення заліза, що може пригнічувати виробництво біоплівки шляхом секвестрації заліза [124].

Інші. Крім продуктів бджільництва, які отримують безпосередньо від самих бджіл, молочнокислі бактерії, знайдені в меді, були новим джерелом антибактеріального засобу [209]. Молчнокислі бактерії відіграють важливу роль у виробництві меду та захищають медоносних бджіл від різних патогенів у вуликах та під час добування нектару [247]. Суміш 13 видів

молочнокислих бактерій виділених раніше з меду, з родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, показала антибактеріальну активність на випробуваних ізолятах зі збудників маститу корів [209]. Насправді, інфузія пробіотиків всередину молочної залози стала потенційною альтернативою для профілактики та лікування самок великої рогатої худоби від маститу, особливо в період сухостою. *Lactococcus lactis* підп. *Lactis* CRL 1655 та *L. Perolens* CRL 1724, виділені з молока корів, можуть інгібувати збудників маститу корів. Ці види були здатні прикріпитися до соскового каналу, тому припускається, що вони відіграють роль у запобіганні маститу корів під час сухостійного періоду [206]. Крім молока, молочнокислі мікроорганізми, виділені з мікробіоти молочної залози корів, також виявляють корисні властивості для вим'я. Дев'ять із виділених видів молочнокислих мікроорганізмів виявили протизапальну відповідь у bMЕС, стимульованому *E. coli*. Крім того, і *L. brevis* 1595, і 1597, і *L. plantarum* 1610 показали високу колонізаційну здатність до bMЕС, що свідчить про те, що вони можуть бути хорошими кандидатами для конкуренції з патогенами при колонізації молочних залоз [94].

Бактеріоцини, антимікробні пептиди, що виробляються бактеріями, з'явилися як потенційна альтернатива для лікування корів з маститами [99, 109]. Одним з найбільш вивчених бактеріоцинів при маститі корів є нізин, який є лантибіотиком, що містить 34-амінокислотні залишки, що продукується *L. lactis*. Нізин утворює комплекс з клітинною стінкою, пригнічуючи, таким чином, біосинтез клітинної стінки. Потім комплекс агрегується і далі вбудовується в клітинну стінку, нарешті утворюючи пору в бактеріальній мембрані [89]. Нізин використовується як активний агент у серветках для санації сосків під назвою Wipe Out [108], проте стафілококи, мають резистентність до низину, тому відкриття нових бактеріоцинів, окремо або в комбінації з низином, є дуже перспективним [108]. Field et al [136] повідомили, що похідні низину в комбінації з антибіотиками, а саме низин V та I4V, значно підвищують активність інгібування біоплівки проти *S. aureus* і

Strep. pseudintermedius, ніж комбінація польового типу та антибіотиків. Крім того, поєднання низину та наночасток диоктадецилдиметиламонію броміду підвищило чутливість стафілококів до низину [101]. Інший бактеріацин, лізостафін, виділений із *S. simulans*, оброблений окремо або в комбінації з низином, може інгібувати утворюючий біоплівку *S. aureus* [102]. У сукупності комбінація низину з іншими протимікробними засобами може подолати проблему резистентності до низину.

Бактеріофаги – це віруси, які специфічно вражають бактерії і нешкідливі для людей, тварин і рослин; таким чином, бактеріофаг та їх похідні (тобто ендолізін, екзолізін і деполімераза) розглядаються як цінні протимікробні альтернативи з потенціалом скоротити поточне використання антибіотиків у сільськогосподарському виробництві, підвищуючи продуктивність тварин і забезпечуючи захист навколишнього середовища [100]. Varela-Ortiz разом з співавторами [244] виділили 4 фагових лізати з апатогенного *S. aureus* штаму і протестований на 36 штаммах *S. aureus* виділені від тварин хворих на субклінічний мастит. Вони виявили, що всі випробувані штами були чутливі до всіх фагових лізатів. Крім *S. aureus*, повідомлялося про націлювання на бактеріофаг *E. coli* також Porter et al [210] відокремили бактеріофаги від 36 клінічних ізолятів коліформного маститу і відібрали 4 фаги в поєднанні з чітким широким діапазоном господарів, як кандидатів для оцінки його антибактеріальної активності проти *E. coli*, що викликає мастит. Коктейль бактеріофагів мав той самий ефект, що й цефтіофур (10 мкг/см³) щодо інгібування росту *E. coli*. Це також значно зменшило адгезивні та вірулентні властивості *E. coli*. Крім того, комбінація бактеріофага з неантибіотиком на основі вісмуту в складі герметика для сосків молочної залози пригнічувала ріст *E. coli*, тому було припущено, що фаговий коктейль має потенціал для контролю інфекцій викликаних *E. coli* на фермі [210]. Більше того, бактеріофаги також продемонстрували потенціал бути придатними для вакцинації, коли вони комбінуються з генами, що представляють інтерес, таким чином, можуть бути корисними проти бактеріальних та вірусних

інфекцій [100]. Наприклад, лікування корови, хворої клінічною формою маститу, викликаного *S. aureus*, з використанням рекомбінантного ендолізіну Trx-SA1 продемонстрували значне зниження рівня патогенів і кількості соматичних клітин [131].

Хітозан – це природний полісахарид, отриманий з хітину, який має широкий спектр антимікробної дії проти грибків і бактерій. В основному повідомлялося, що він пригнічує ріст та утворення біоплівки *Staphylococcus* spp. спричиняючи мастит корів [83, 134]. Хітозан у формі наночасток демонструє вищу антимікробну та антибіоплішкову здатність, ніж природний хітозан [202]. Інфузія хітозану всередину молочної залози може посилити інволюцію молочної залози та активувати вроджений імунітет господаря, пов'язаний із збільшенням кількості соматичних клітин, концентрації бичачого сироваткового альбуміну та лактоферину. Він також підвищує активність лактатдегідрогенази в секретах молочних залоз, що, отже, зменшує можливість отримання нових інфекцій молочної залози під час сухостійного періоду [182].

Цитокіни – це маломолекулярні білки, які відіграють важливу роль у міжклітинній комунікації. Існує безліч процесів, які стимулюються або пригнічуються цитокінами, наприклад клітинна диференціація, проліферація, ремоделювання, дегенерація, регенерація і навіть загибель клітин. Як експериментально індукований, так і природний мастит призводить до збільшення кількості соматичних клітин і рівнів вироблених цитокінів (інтерлейкіну (IL) IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL -8, IL-10 та IL-12) у молоці [84].

Підгостре запалення в різних периферичних органах часто виникає незадовго до або після отелення і пов'язане з підвищенням рівня прозапальних цитокінів. Ці цитокіни вивільняються в кровообіг і сприймаються нейронами, розташованими в гіпоталамусі, ключовій ділянці мозку, що регулює енергетичний баланс, щоб сигналізувати про зменшення споживання корму. Крім цих периферичних гуморальних сигналів, клітини

глії в мозку можуть виробляти прозапальні цитокіни незалежно від периферичного запалення [180].

На закінчення можна сказати, що ефективні програми боротьби з маститом більше покладаються на профілактику, а не на лікування. В даний час лікування антибіотиками все ще є впровадженим компонентом у програмах боротьби з маститом. Антибіотики часто поєднують з іншими методами лікування; але ефективність все ще не задовольняє. Тому необхідно шукати нові терапевтичні альтернативи.

1.4. Найбільш поширені лікарські засоби, що застосовуються для лікування та профілактики маститу

Для профілактики та лікування корів з маститами використовуються різні лікарські засоби, які поділяються на декілька груп. На ринку ветеринарних препаратів представлені, як вітчизняні, так і іноземні виробники [7, 9, 13, 55, 64].

1) Антисептичні засоби для обробки сосків вимені

Для проведення ефективної санації сосків вимені застосовують ветеринарні препарати на йодній основі, це такі як Кеностарт, Фортекс, ЙодоФенс; також застосовують препарати з такою діючою речовиною як молочна кислота, сюди відносяться препарати Мастіпротект, Дейрі Біоголд, ЛактіФенс, Скінлайф, Анкар Грін Еко; використовують препарати з такою діючою речовиною, як колоїдне срібло – Аргумістін, ЕлоБл; застосовують препарати з діючою речовиною хлоргексидин – Гікор-Д, Хамра Блу; а також препарати на основі полігексаніду та цетриміду під назвами Зорька - М'який захист Neo та Зорька - Надійний захист. Дані діючі речовини володіють широким спектром протимікробної активності, у тому числі щодо основних збудників маститу – *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*.

В антисептичних препаратах для санації вимені в якості діючої речовини мазь іхтіолова, в концентрації 10 %, а також застосовується мазь камфорна теж в концентрації 10 % [16].

Для санації вимені фармакологічна промисловість рекомендує використовувати лікарські засоби на основі перекису водню (ДеЛаваль Пріма, ОхуСіде Пре) [203].

Після доїння рекомендовано застосовувати ветеринарні препарати, що утворюють плівку на основі повідон-йоду, які виконують функцію запобігання потрапляння патогенної мікрофлори в вим'я. Препарати, на основі цієї речовини мають такі торгові назви Gralan Gel, Скінлайф-Йод Gralan PVP, Дейрі Біодип. До складу зазначених препаратів можливе додавання інших допоміжних речовин, які володіють регенеруючими властивостями (ланолін, алантоїн), пом'якшувальними властивостями (поліпропіленгліколь, гліцерин) а, також протизапальними властивостями (метилсаліцилат).

Деякі добавки до антисептичних засобів володіють репелентними властивостями. Сюди відносяться ефірні олії та хлоргексидин. Також такими властивостями володіє молочна кислота (Синодекс, Quat-Chem Ltd., а Neogen Company, Велика Британія) [58].

Для обробки вимені до і після доїння можуть використовуватися багаторазові і одноразові серветки, які стимулюють тварин на кращу молоковіддачу (KERBL) [55].

2) Препарати, що герметизують канал соска

Вважається, що підвищена сприйнятливість молочної залози до нових інтрамамарних інфекцій протягом раннього безводного періоду в основному пов'язана із затримкою формування повної кератинової пробки в сосковому каналі в ранній сухостійний період [258].

Занепокоєння з приводу широкого профілактичного використання антибіотиків призвело до пошуку альтернатив сухостійній терапії для профілактики інтрамамарних інфекцій. Популярною альтернативою є

герметизація каналу соска під час сухостою. Ущільнювач сосків – це в'язка неантибіотична речовина, яка вливається в канал сосків і пазуху сосків, і утворює внутрішнє ущільнення, яке створює фізичний бар'єр для інвазії патогенів, що викликають мастит. Поліпшення складів для ущільнення сосків можна досягти за допомогою неантибіотичних добавок, таких як бактеріоцини, потужні білки, що виробляються деякими бактеріями, які мають здатність вбивати інші мікроорганізми.

Teat seal (Boviseal, Bimeda, Cross VetPharm Group Ltd., Dublin, Ireland) – це неантибіотичний інтрамаммарний сухостійний продукт для корів, який зараз продається в багатьох країнах світу (Orbeseal, Pfizer Animal Health). Це в'язка речовина, яка при введенні в канал соска та пазуху соска створює фізичний бар'єр для інвазії збудників маститу. Композиція в основному складається з субнітрату вісмуту (65 %) і рідкого парафіну і представлена в шприці для інтрамаммарного застосування [200].

3) Вакцини

За даними колективу вчених зі Франції ефективні вакцини були б дуже корисними, але, на жаль, наразі вони неефективні, незважаючи на десятиліття досліджень. Автори стверджують, що жодна з наявних на ринку вакцин проти маститу не є задовільною. Існує кілька перешкод на шляху розробки ефективних вакцин проти патогенів молочної залози. Деякі є результатом фізіології молочної залози, особливо під час лактації, оскільки молочні корови були відібрані для виділення великої кількості молока, що послаблює імунний захист. Інші стосуються патогенів, таких як їх різноманітність та адаптація до організму корови. Складність взаємодії господар-патоген у молочній залозі корови є ще однією основною перешкодою для розробки ефективних вакцин проти маститу [212].

Проте інші дослідники стверджують, що при використанні вакцин можна знизити використання антибактеріальних препаратів у молочному скотарстві, що позитивно вплине на вирішення проблем з антибіотикорезистентністю [258].

Для використання в промисловому тваринництві є вакцини Старвак (Hirpa), вакцина Мастивак (Laboratorios Ovejero), інактивована вакцина Джей-Вак (Merial). Виробники зазначають ефективність вакцинації більше 70 %. Тварин не можна вакцинувати іншими біологічними препаратами протягом двох тижнів. Термін набутого імунітету при проведенні вакцинації визнається в межах 3-6 місяців [57].

4) Інтерферони

Про успішне використання γ -інтерферону при маститі корів викликаного кишковою паличкою повідомляють дослідники Sordillo L.M. & Peel J.E. [233]. Інтерферони виступають неспецифічним фактором імунітету, проявляючи бактерицидні та віруліцидні властивості. Зазвичай при лікуванні корів з маститами інтерферони входять до схеми лікування маститів можуть входити препарати фірми «ГамаВетФарм» Гамавіт Форте, який виконує функції імуномодулятору та противірусного препарату для тварин [20].

В Білорусі компанією Белагроген випускається препарат Мастоферон, який застосовується для лікування корів з клінічними та субклінічними формами маститів у період лактації. Діючою речовиною препарату є інтерферон, який повністю відповідає аналогічному білку в організмі корів. Він є індуктором лізоцимної та бактерицидної активності та виконує імуностимулюючу функцію у корів. Випускають Мастоферон у формі гелю, в шприці-дозаторі в кількості що дорівнює одній дозі [49].

5) Ферменти

Ферменти застосовують як у складі протимаститних препаратів, так і як окремі препарати. На застосування ферментів не існує обмежень і не розповсюджуються терміни каренції. Фермент хімотрипсин входить до складу протибактеріальних препаратів, які застосовуються при маститах корів. До діючих речовин складу протибактеріальних препаратів може входити фермент. Ці речовини сприяють кращому проникненню діючих речовин лікарського засобу в уражені тканини. Такі ферменти як

хімотрипсин трипсин, володіють властивостями відновлення залозистої тканини і розсмоктуваннями сполучної тканини вимені [62].

Компанія «Білекотехніка» (Республіка Білорусь) розробила препарат Мастізім на основі комбінації вітамінів та хімотрипсину для лікування корів з клінічним та субклінічним маститами у період лактації. Особливістю даного препарату є відсутність періоду каренції [45].

б) Тканинні препарати

Тканинні препарати можуть використовуватися для проведення лікування корів при субклінічній формі маститу. Використовується препарат ПДЕ (Плацента денатурована емульгована для ін'єкцій), що має лікувальні, загальнозміцнюючі, стимулюючі та профілактичні властивості [53]. Також на ринку ветеринарних препаратів представлений препарат АСД-2Ф (Антисептик Стимулятор Дорогова), що є продуктом переробки сировини тваринного походження [30].

7) Альтернативна ветеринарія

Фірмою-виробником «Хелвет» був запропонований препарат Альвесол, який використовується в ветеринарній медицині при використанні напрямку «терапія малих доз».

Дієтичні поживні речовини можуть не тільки безпосередньо впливати на імунну функцію та схильність до маститу, але вони можуть опосередковано підвищити сприйнятливість корів до маститу через вплив на метаболічні захворювання після отелення. Усі необхідні поживні речовини можуть спричинити одне або кілька метаболічних захворювань у разі їх дефіциту або надлишку в перехідній дієті. Так, наприклад, в дослідженнях було показано, що гіпокальціємія уповільнює закриття сфінктера сосків. У корів з гіпокальціємією в 8,1 рази більша ймовірність захворіти на мастит і в 9 разів більша ймовірність виникнення маститу коліформного типу. Мастит також був пов'язаний з кетозом і затримкою плаценти [123].

Для оптимізації раціону корів використовують різні кормові добавки, в тому числі гумінові кислоти які поглинають мікотоксини, оптимізують рН

рубця, стабілізують симбіотичну мікрофлору та збільшують використання поживних речовин [117, 141, 167]. Також як добавка до раціону застосовуються мінерально-вітамінні суміші, що містять вітаміни А, С, Е та мікроелементи Zn, Cu Se. Зазначені кормові добавки володіють антиоксидантними та імуностимулюючими властивостями та знижує ризик виникнення маститу в післяродовому періоді [111, 117, 230].

Вітамін Е і селен-Вітамін Е та сполуки селену (Se) є одними з найефективніших антиоксидантних поживних речовин, хоча їх часто не вистачає в комбікормах під час сухостійного та післяродового періоду [21, 84]. Селен є важливим компонентом антиоксидантного ферменту глутатіонпероксидази, необхідного для захисту клітин і тканин організму [86]. Стимулюючий вплив Se можна пояснити зменшення пошкодження клітин кисневими радикалами та пероксидазами з підвищенням ефективності ферментів, які беруть участь у внутрішньоклітинних механізмах знищення [268].

Частка Se в зерні або в кормах залежить від наявності цього елемента в ґрунті. Концентрація Se в ґрунті сильно змінюється навіть на відносно невеликих площах. Через це добавка Se рекомендована для підтримки мінімального рівня споживання та забезпечення ефективної імунної відповіді. За даними Національної дослідницької ради [194], рекомендації щодо вмісту Se для молочної рогатої худоби варіюються від 0,1 до 0,3 мг/кг, незалежно від віку та фізіологічного стану тварини, проте немає посилення на форму, в якій добавка Se повинні використовуватися, тобто органічна або неорганічна. Найбільш вживаними неорганічними формами Se є селеніт натрію та селенат натрію. У кормах загалом і в дріжджах Se міститься в органічній формі [246].

8) Протибактеріальні препарати

Для лікування корів з маститами як основний засіб використовуються протибактеріальні препарати [36]. Ітерцитернальні засоби, повинні володіти мінімальним подразнюючим ефектом на тканини вим'я. При лікуванні

тварин від маститів застосовуються одночасне інтрацистернальне та внутрішньо м'язове введення протибактеріальних засобів. Також разом з антибактеріальними препаратами використовують нестероїдні препарати, що володіють протизапальним ефектом [57].

Вибір протибактеріального засобу залежить від фізіологічного періоду тварини (лактація або сухостій). Як правило, схема лікування лактуючих корів повинна включати засоби з низьким терміном очікування по молоку (72-96 годин) та бути максимально короткою (від 1,5 доби до 3 діб). Великий діапазон збудників цих захворювань потребує комплексного підходу та вибору препаратів широкого спектра дії.

Для протимаститної обробки сухостійних корів важливим є тривалий захист. Існують препарати тривалої дії (у тому числі Боваклокс DC Екстра, який має обмеження щодо застосування за 49 діб до отелення). Однак при призначенні пролонгованих препаратів існує ризик того, що частина мікроорганізмів може бути резистентною або належати групі патогенів, на яких дія вибраного препарату може не поширюватися [40].

Профілактика та лікування маститів у сухостійний період

Застосування протибактеріальних препаратів у сухостійний період є найбільш ефективним та маловитратним методом боротьби з маститами [64]. Нелактуючі тканини вимені здатні зберігати високу концентрацію препарату тривалий час (до 30-40 діб і більше). Завдяки цьому факту можливо ефективно впливати на ряд збудників маститу, у тому числі на контагіозні стафілококи (*Staphylococcus aureus*).

Деякі протибактеріальні препарати для лікування та профілактики маститів у корів у сухостійному періоді використовують такі препарати: Байоклокс DC (клоксациліну бензатинова сіль); Боваклокс DC (ампіциліну тригідрат і клоксациліну бензатинова сіль); Боваклокс DC Екстра (ампіцилін, клоксацилін); Деполак (клоксацилін, неоміцин); Маміфорт Секадо (ампіциліну тригідрат, клоксациліну бензатин); Мультимаст DC (бензилпеніцилін, пенетамату гідройодид, неоміцин); Нафпензал DC

(прокаїну бензилпеніцилін, дигідрострептоміцину сульфат, нафцилін); Орбенін DC (клоксацилін); Орбенін EDC (клоксацилін); Орбесіл (вісмуту субнітрат); Рілексін 500 (цефалексин); Убростар (бенетамін пеніцилін, гідройодид пенетамату, фраміцетин), Убролексін (цефалексин, канаміцин); Цеправін DC (цефалоніум); Цефамакс (цефапірин).

Основними формами випуску препаратів для сухостійних корів є суспензія для інтрацистернального введення.

На ринку представлені протибактеріальні препарати для сухостійних корів наступних виробників: Bayer, Norbrook Laboratories Limited, Boehringer Ingelheim, Bimeda Chemicals Zoetis, MSD, Laboratorios SYVA, VIRBAC, Interchemie werken, De Adelaar та інші.

Залежно від діючої речовини терміни очікування з молока цих препаратів становлять 48-84 години. Мінімальні показники мають засоби на основі цефалексину, пеніциліну, стрептоміцину, сульфадимезину. Для тварин з підвищеною чутливістю до пеніцилінів, цефалоспоринів та йодовмісних препаратів рекомендуються ін'єкційні засоби на основі пенетамату гідройодиду (Мамізін).

Деякі протибактеріальні препарати для лікування та профілактики маститів у лактуючих корів: Ваккамаст (гідроксиметилхіноксаліндіоксид, лінкоміцин, преднізолон), Байоклав IMM LC (амоксициліну тригідрат, клавуланова кислота, преднізолон); Гамарет інтрамамарна суспензія (новобіоцин, пеніцилін прокаїн, неоміцин, дигідрострептоміцин, преднізолон); Дієномаст (гідроксиметилхіноксаліндіоксид, гентаміцин); Кобактан LC (цефкінома сульфат); Колимаст (неоміцин); Лактобай (ампіцилін, клоксацилін); Лактоклокс (ампіцилін, клоксацилін); Мамікур (клоксацилін, неоміцин, дексаметазон, трипсин); Мамізін (пенетамату гідройодид); Маміфорт (ампіцилін, клоксацилін); Мастивекс (клоксацилін, неоміцин, сульфадимидин, хімотрипсин); Мастієт Голд (цефапірин, преднізолон); Мастієт Форте (тетрациклін, неоміцин, бацитрацин, преднізолон); Мастісан-А (пеніцилін, стрептоміцин, сульфадимезин);

Мастоміцин (гентаміцин, кліндаміцин, лідокаїн); Мультибай ІММ (пеніциліну прокаїн, стрептоміцину сульфат, неоміцину сульфат, преднізолон); Мультимаст (бензилпеніцилін, окситетрациклін, неоміцин, преднізолон); Нороклав ІММ LC (амоксицилін, клавуланова кислота, преднізолон); Плацента денатурована емульгована для ін'єкцій (ПДЕ) (Плацента денатурована емульгована для ін'єкцій); Рілексін 200 (цефалексин); Синулокс LC (амоксицилін, клавуланова кислота, преднізолон); Тетрамаст (тетрациклін); Тетра-Дельта (новобіоцин, неоміцин, пеніцилін прокаїн, дигідрострептоміцин, преднізолон); Ерімаст (еритроміцин); Ероксімаст (еритроміцин, окситетрациклін).

Основні виробники протибактеріальних препаратів для лактуючих корів, препарати яких представлені на ринку України: Bayer, Bimeda Animal Health, Hipra, Zoetis, Boehringer Ingelheim, MSD, Laboratorios SYVA, VIRBAC та ін.

Крім протибактеріальних засобів, що призначаються окремо сухостійним або лактуючим коровам, існують універсальні препарати. Наприклад, препарат Фармоксидин® («Мосагроген»), що містить гідроксиметилхіноксіліндіоксид (діоксидин) і володіє широким спектром бактерицидної дії, рекомендується для профілактики та лікування корів з клінічними та прихованими формами маститу у лактуючих та сухостійних корів [32].

Для лікування корів з маститами використовуються ін'єкційні препарати проти широкого спектру збудників бактеріальних інфекцій, які мають малі терміни обмеження щодо реалізації м'яса і молока.

Препарати на основі макролідного антибіотика тилозину (наприклад Фармазин 200 виробництва Nuverpharma, Тілозін 200 від Nita-Farm) мають здатність накопичуватися в тканинах молочної залози і досить швидко виводяться з організму, тому з успіхом застосовуються для лікування сухостійних корів з маститами.

Дослідники з Сумського національного університету опублікували дані щодо ефективності використання препарату «Метрисан» для лікування корів з маститами [67, 68].

Останнім часом на ринку з'явилися препарати на основі вискоєфективних антибіотиків нового покоління цефалоспоринів. Одним із їхніх представників є цефтіофур, спеціально розроблений для застосування у корів при лікуванні бактеріальних інфекцій (Ексід від Zoetis та Цефтоніт від Nita-Farm). За умови застосування у рекомендованих дозах препарати на основі цефтіофура без обмежень призначають лактуючим тваринам.

Препарати з групи фторхінолонів 3 та 4-го покоління показали високу ефективність при лікуванні корів з гострими та хронічними маститами у країнах з інтенсивним тваринництвом. Марбофлоксацин (Марфлосин, KRKA) рекомендований для лікування лактуючих корів за гострого маститу, у тому числі спричиненого коліформною флорою; його відрізняє швидкий початок дії та короткий термін каренції молока – лише 24 години після останньої ін'єкції. У разі хронічних, рецидивуючих маститів доцільним є застосування препарату Енроксил Макс (енрофлоксацин з L -аргініном, KRKA). Його склад забезпечує проникнення препарату в тканини молочної залози, бактерицидний ефект щодо більшості патогенів та здатність руйнувати біоплівки бактерій. Енроксил Макс застосовується дворазово з інтервалом на добу і також має короткий термін очікування молока (всього 72 години) [32].

Великий інтерес представляють препарати з низьким терміном очікування з молока та м'яса, а також препарати для профілактики та ведення екологічно чистого тваринництва. Молоко з наявністю залишків антибактеріальних препаратів у вільну реалізацію не допускається [51, 66, 73].

1.5. Висновок з огляду літератури

Таким чином, і короткого огляду літератури досить для доказу важливості значення контролю за станом захворювання корів на мастит. Після діагностування маститу головним завданням для ветеринарного лікаря є лікування тварин згідно такого протоколу, щоб не погіршити стан і не стати економічним тягарем для виробничої системи [15]. Кілька терапевтичних стратегій, таких як антибіотики, вакцини, бактеріоцини, фітотерапія, імунотерапія та технологія наночастинок, були оцінені на предмет ефективності лікування корів з маститами, але жоден метод не був ефективним у контролі чи лікуванні захворювання через змінну реакцію етіологічних факторів до терапевтичних методик [70]. До цього часу антибіотики широко використовувалися як єдиний терапевтичний засіб у лікуванні корів з маститами, але з появою резистентності бактерій, яка сталася через неконтрольоване використання антибіотиків, досліджуються кілька інших варіантів лікування [25, 80, 81, 113]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Розробка універсального терапевтичного засобу або техніки, яка може розглядатися як заміна антибіотикотерапії, є потребою цього століття [5]. Такий терапевтичний засіб або техніка може вирішити виникаючу проблему резистентності бактерій [56]. Подальші дослідження мають бути спрямовані на передові терапевтичні стратегії, такі як бактеріоцини та технологія наночастинок, які можуть запропонувати вирішення поточної ситуації. Діагностичні методи та методи лікування повинні бути розроблені одночасно, щоб можна було точно поставити ранню діагностику на рівні ферми, яку потім можна поєднати разом із специфічною терапією проти діагностованого мікроорганізму, що забезпечить ефективний контроль і лікування тварин від маститу [60]. .

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Матеріали досліджень

Дослідження проводили в період з 2019 по 2022 р. на базі лабораторії «Інноваційні технології та безпеки і якості продуктів тваринництва» та «Ветеринарна фармація» кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва; кафедри терапії, фармакології та клінічної діагностики факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету; виробничої лабораторії НВФ «Бровафарма»; Сумської регіональної державної лабораторії державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів.

Виробничі дослідження проведено в молочнотоварних господарствах північно-східної частини України, а саме в Сумській, Чернігівській та Харківській області.

2.2. Методи досліджень

Матеріалом для досліджень були корови породи Голштин.

Дослідження за темою дисертації проводились у п'ять етапів відповідно до схеми, представленої на рис. 2.1.

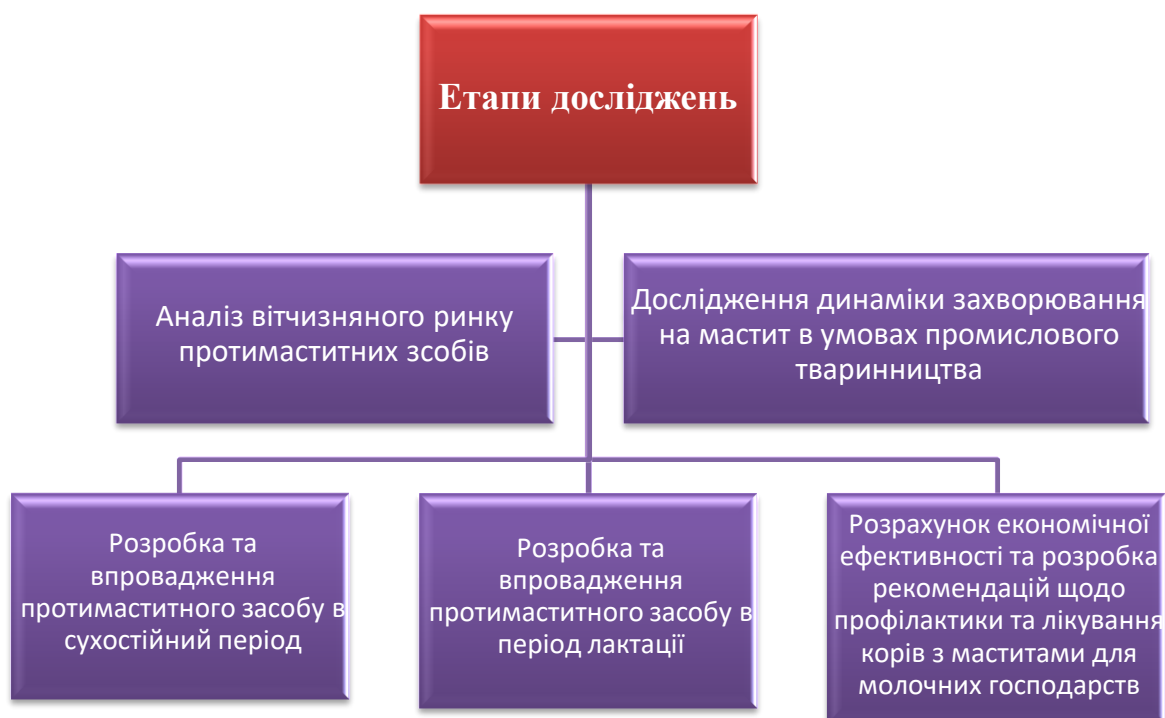


Рис. 2.1. Загальна схема проведення досліджень

На першому етапі досліджень проводили аналіз українського ринку ветеринарних інтрацистернальних протимаститних засобів вітчизняних і іноземних виробників. При цьому аналізували дані з інтернет-сторінок ветеринарних аптек, прайсів виробників ветеринарних препаратів, дані з офіційних сторінок виробників ветеринарних препаратів. Враховували інформацію наведену на офіційній інтернет-сторінці Держпродспоживслужби «Інформація щодо реєстраційних посвідчень готових кормів, преміксів та кормових добавок» [32]. Аналізували склад, діючу речовину, форму випуску, походження фірми-виробника.

На другому етапі дослідження провели дослідження динаміки розповсюдження маститів корів в господарствах молочного напрямлення північно-східної частини України. Визначали характерні особливості перебігу маститів у корів, абіотичні та біотичні фактори, що впливають на їх розвиток.

Спостереження за станом молочної залози молочних корів провели

продовж 2019 року в господарстві із промисловою технологією виробництва молока, що розташоване в степовій зоні України. Епізоотологічні, клінічні, серологічні, бактеріологічні, фармакологічні, токсикологічні, патологоанатомічні та органолептичні дослідження проводили за загальноновизнаними методиками [22, 39, 42, 43].

Визначення кількості мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів проводили за загальноновизнаними методиками МВ 15.2-5.3-004:2007 [48]. Бактерії групи кишкових паличок (коліформних бактерій) визначали за ДСТУ 30518-97 [46], бактерії роду *Salmonella* визначали за ДСТУ/ISO 6579:2006 [47].

При постановці діагнозу на мастит враховували наступні фактори: загальний стан організму корів, дату отелення, період лактації, тривалість сухостійного періоду, прояв маститу (клінічний чи субклінічний), технологію та кратність доїння [41].

Ідентифікацію виділених культур мікроорганізмів при дослідженнях проводили за довідником Берджі [69].

Для створення ефективної схеми лікування та профілактики маститів корів в умовах промислових комплексів проводилась розробка двох препаратів Йодомаст та Сульфациф.

Фармако-токсикологічні дослідження нових препаратів проводили відповідно до положень, викладених у посібнику «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (2006) [37]. Біохімічні методи досліджень відібраного матеріалу здійснювали за загальноприйнятими методиками [18, 34].

Тому на *третьому етапі* досліджень цього проводили доклінічні та клінічні дослідження та впровадження в виробництво протимаститного засобу без наявності антибіотика в своєму складі, який використовуються коровам в сухостійний період – Йодомаст. Препарат конструювали на основі повідон йоду. Досліджували гостру та хронічну токсичність при розробці цього препарату. Доклінічні та клінічні дослідження препарату Йодомаст

проводили в умовах віварію Сумського національного аграрного університету та господарства ТОВ «Агрофірми Лан».

Ефективність Йодомасту перевіряли у виробничому експерименті. Для цього були створені дві групи корів по 25 голів в кожній. Дослідну групу тварин обробляли препаратом Йодомаст. Для контрольної групи обробляли препаратом Бровамаст-С [61].

В подальшому *на четвертому етапі* досліджень проводили доклінічні та клінічні дослідження та впровадження протимаститного засобу для використання в післяродовий період при лактації тварини – Сульфацеф. Розробка цього засобу здійснювалась на основі преднізолону та цефквиному сульфату. Цефквином відноситься до антибіотиків IV покоління цефалоспоринів. Цефквином має бактерицидну дію проти G^+ та G^- , анаеробних аеробних, факультативно-анаеробних мікроорганізмів. Другою складовою препарату є преднізолон, який представляє з себе синтетичний глюкокортикоїд, що володіє протизапальними, протиалергійними, проти ексудативними, проти набряковими, десенсибілізуючими та антитоксичними властивостями.

У лабораторних дослідах використано 150 білих мишей, 70 лабораторних щурів.

Для проведення гематологічних досліджень відбирали дві проби крові від кожної дослідної тварини [44]. Одну пробу стабілізували гепарином і використовували для гематологічних досліджень. Другу пробірку з вмістом залишали в термостаті $+37^{\circ}C$ на 20-30 хв., потім центрифугували протягом 20 хв при 2000 об/хв. надосадову частина використовували для біохімічних досліджень.

Доклінічні та клінічні дослідження препарату Сульфацеф проводили в умовах віварію Сумського національного аграрного університету. В якості препарату для контрольної групи використовували Бровамаст 2Д [63].

Підрахунок лейкоцитів також здійснювався з використанням камери Горяєва. Принцип методу аналогічний як і для підрахунку еритроцитів, проте

в даному випадку певний обсяг крові змішували з 3 % -вим розчином оцтової кислоти, підфарбованим метиленовим синім [34].

Усі дослідження на тваринах проводилися відповідно до Директиви 2010/63/ЄС, зміненої Регламентом (ЄС) 2019/1010 [119] та затвердженої Висновком Комісії з етики та біоетики факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету (протокол № 3 від 21.12.2021 р.).

Дослідження проводились у молочному господарстві Північно-східного регіону України ТОВ «Агрофірми Лан» на коровах породи Голштин у період: лютий-серпень 2022 року відповідно до директиви 2010/63/ЄС [159], які затверджені висновком комісії з питань етики та біоетики факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету від 11.04.2022 року.

Дослідження корів на субклінічний мастит. Для переведення корів у запуск за два тижні до сухостою та після отелення протягом 4 тижнів проводили виявлення маститного молока. Отримували проби молока у стерильний посуд. Визначення проводили за допомогою каліфорнійського тесту [88], також у кожній корови визначали кількість соматичних клітин (КСК) та кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів (КМАФАНМ). Підрахунок загальної кількості соматичних клітин методом проточної цитометрії за допомогою приладу «SomaCount Flow Cytometer». КМАФАНМ у молоці корів визначали бактеріальним методом. Для ідентифікації мікроорганізмів використовували елективні середовища агар Ендо для *Salmonella* та *Escherichia*; на жовточно-сольовому агарі Чистовича – *Staphylococcus aureus*; на агарі Сабуро – плісняві гриби та дріжджі. В молоці також визначали *Mycoplasma spp.* за допомогою ПЛР. Визначали кількість колонієутворюючих одиниць в КУО/см³ згідно з ДСТУ 7357:2013 «Молоко та молочні продукти. Методи мікробіологічного контролювання».

Визначення чутливості мікрофлори до протимікробних засобів.

Попередньо ізольовані з молока хворих на мастит мікроорганізми досліджували на чутливість до протимікробних засобів методом дисків на агарі в чашках Петрі. Досліджували антибіотики різних груп та дослідні засоби на основі повідон-йоду та цефквіну сульфату [146].

Дослідження терапевтичного ефекту від застосування засобів на основі повідон-йоду та цефквіну сульфату. Дослідна група складала 10 голів. Корів в період сухостою (6 тижнів до отелення) після останнього доїння інтрацистернально вводили одноразово в кожен чверть вимені в дозі 10 г засіб на основі повідон-йоду. При цьому коровам контрольної групи (10 тварин) консервували вим'я желеподібною субстанцією без використання протимікробного засобу. Після отелення у контрольних та дослідних тварин визначали кількість соматичних клітин (КСК) у молоці, кількість мезофільних аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів (КМАФАНМ) та молочну продуктивність. Тваринам з підвищеними показниками КСК та КМАФАНМ, зі зниженою молоковіддачею застосовували засоби на основі цефквіну сульфату для лікування запалення вимені. Результати фіксували протягом 4 тижнів. При проведенні експериментів дотримувалися ДСТУ 3662:2018.

Статистичний аналіз. Усі експериментальні дослідження проведено згідно сучасних методологічних підходів та з дотриманням відповідних вимог і стандартів, зокрема відповідають вимогам ДСТУ ISO/IEC 17025:2005 [29]. Утримання тварин та всі маніпуляції здійснювали відповідно до положень Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах [54], Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [127].

Для розрахунку економічної ефективності застосування препаратів Сульфацил та Йодомаст використовували «Методику розрахунку

економічної ефективності ветеринарних заходів» [38]. Для розрахунку користувалися такими формулами:

1. Розрахунок збитків від зниження продуктивності тварин (Z_1) розраховували за формулою:

$$Z_1 = M \times (P_3 - P_{xв}) \times T \times Ц \quad (2.1);$$

де: M – кількість хворих тварин, голів;

P_3 і $P_{xв}$ – середньодобовий надій, що отриманий від однієї здорової і тварини, що перехворіли;

T – середня тривалість нагляду за зміною продуктивності тварин, діб;

$Ц$ – закупівельна ціна одиниці продукції, грн/кг.

2. Збиток від зниження якості продукції, що отримана від корів, що перехворіли (Z_2):

$$Z_2 = M \times (Ц_3 - Ц_п) \quad (2.2);$$

де: M – реалізованої продукції зниженої якості, кг;

$Ц_3$ - $Ц_п$ – ціни реалізації продукції, отриманої відповідно від здорових і перехворілих тварин, гол.

3. Економічний збиток, загальна сума (Z):

$$Z = Z_1 + Z_2 \quad (2.3)$$

4. Розрахунок витрат на проведення ветеринарних заходів:

Проведення розрахунку вартості ветеринарних препаратів ($B_п$):

$$B_п = Ц_п \times K_в \times M_{xв} \quad (2.4)$$

де: $Ц_п$ – закупівельна ціна одиниці препарату, що використані в досліді, грн;

$K_в$ – кількість використаних одиниць препарату, доз, шт.;

$M_{xв}$ – кількість хворих тварин, гол.

5. Сума збитків та витрат (ZB):

$$ZB = Z + B \quad (2.5)$$

де: Z – загальна сума збитків, грн;

B – загальна сума витрат, грн

6. Визначення економічного ефекту від проведення лікувально-профілактичних заходів (E_e):

$$E_e = ZB_{\text{(контр.)}} - ZB_{\text{(досл.)}} \quad (2.6)$$

де: ZB – сума збитків та витрат контрольної групи, грн;

ZB – сума збитків та витрат дослідної групи, грн

1.7. Економічний ефект на одну гривню витрат від проведення терапевтичних заходів ($E_{\text{грн}}$):

$$E_{\text{грн}} = E_e : V_{\text{п}} \quad (2.7)$$

де: E_e – економічний ефект від проведення лікувально-профілактичних заходів, грн;

$V_{\text{п}}$ – вартість препаратів, що були використані для лікування, грн

Для статистичної обробки результатів проведених досліджень використовували персональний комп'ютер з встановленим пакетом прикладних програм *Microsoft Excel for Windows 2019*. Первинні дані, що отримані в результаті досліджень оброблялися статистично за методом Фішера-Стьюдента з підрахунком середньоарифметичної величини і їх статистичних помилок, враховувалося визначення вірогідної різниці показників, що порівнювалися [187]. Для кожного показника, що досліджувався проводили визначення середнього арифметичного (M) та стандартної похибки середнього арифметичного числа (m). Відмінність з рівнем значимості більше 95 % ($P < 0,05$) вважали вірогідною.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Аналіз сучасного ринку протимаститних засобів для корів

На першому етапі досліджень був проведений аналіз асортименту протимаститних засобів представлених на ринку України. При проведенні аналізу використовували дані отримані з ветеринарних аптек, Інтернет ресурсів, що займаються реалізацією ветеринарних препаратів в оптово-роздрібному сегменті ринку. В результаті досліджень визначено, що асортимент інтрацистернальних протимаститних препаратів представлений 46 найменуваннями, що відображено на офіційній інтернет-сторінці Держпродспоживслужби «Інформація щодо реєстраційних посвідчень готових кормів, преміксів та кормових добавок» [32]. Аналіз препаратів по країні-виробнику показує, що на ринку представлені майже в однаковій кількості препарати вітчизняного виробництва 54,35 %, так і іноземного виробництва 45,65 %, що свідчить про суттєву присутність вітчизняних виробників на ринку протимаститних препаратів. В переважній більшості представлені інтрацистернальні препарати виробництва вітчизняних фірм: ТОВ «Бровафарма», ТОВ «АТ Біофарм», ТОВ «Ветсинтез», ПрАТ ВВП «Укрзооветпромстач», ТОВ «Укрветбіофарм», ТОВ ВФ «Базальт». Серед іноземних фірм-виробників визначено основні виробники інтрацистернальних лікарських препаратів, серед них представлені: німецька фірма «Bayer», бельгійська фірма «Kela», іспанська фірма «Invesa», ірландська фірма «Norbrook», нідерландська фірма «Intervet» та чеська фірма «Bioveta» (Рис. 3.1).

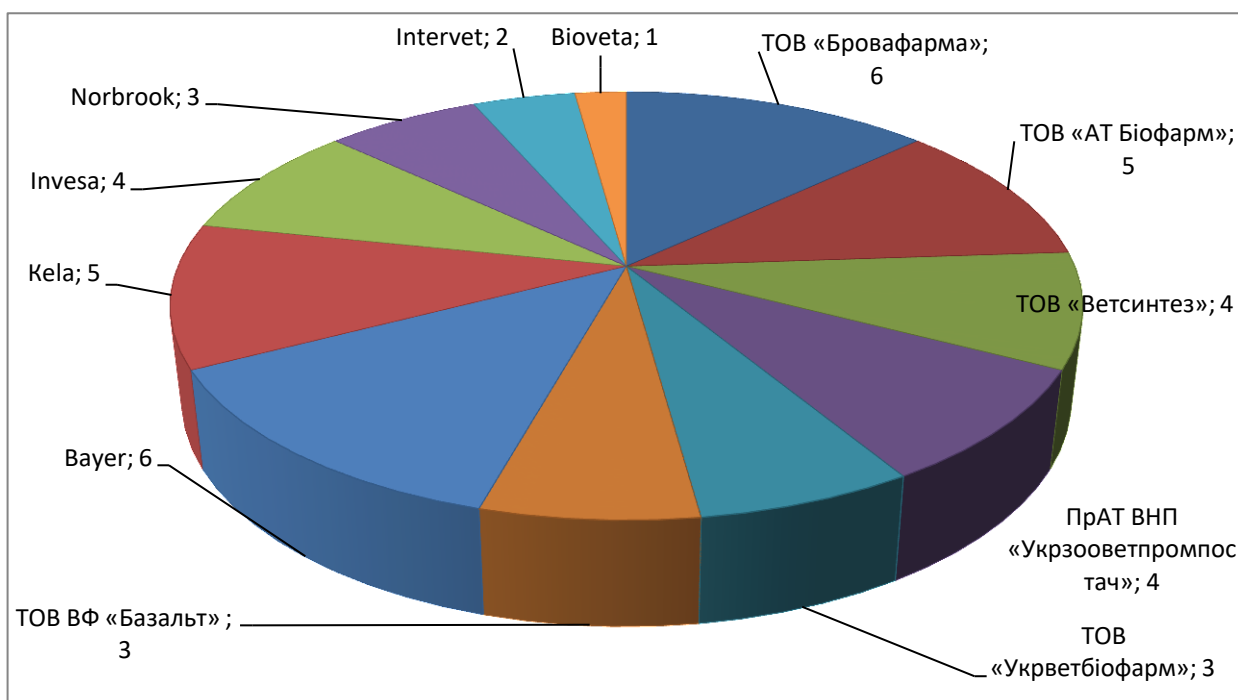


Рис. 3.1. Кількість інтрацистернальних препаратів для лікування корів з маститами, що представлені на ринку ветеринарних препаратів України фірмами-виробниками (назва фірми, кількість препаратів).

При аналізі складу препаратів визначили що інтрацистернальні препарати мають в переважній кількості мали комбінований склад – 80,4 %, однокомпонентні препарати мають незначний відсоток серед загальної кількості протимаститних препаратів 19,6 % (Рис. 3.2).

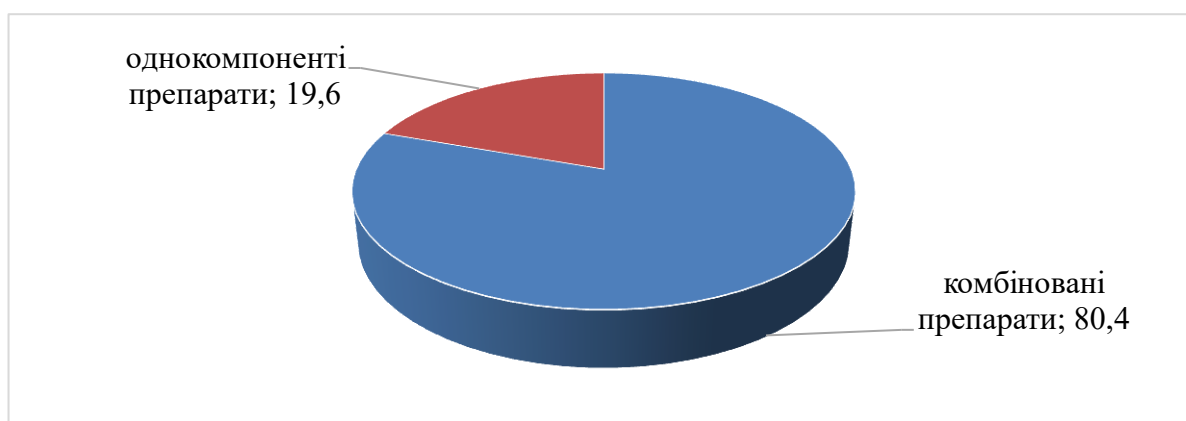


Рис. 3.2. Співвідношення однокомпонентних та комбінованих інтрацистернальних протимаститних препаратів, представлених на ринку ветеринарних препаратів України, %

Серед них провідну позицію займають препарати, діючою речовиною яких є антибіотики пеніцилінового ряду (клоксацилін, амоксицилін, ампіцилін, бензилпеніцилін). Аналіз ринку відносно пропозицій протимаститних засобів за окремою діючою речовиною свідчить про велику частку препаратів на основі клоксациліну – напівсинтетичного антибіотику з групи пеніцилінів, 29,2 %. В дещо меншій кількості представлені препарати, у складі яких є бензилпеніцилін – 22,9 %.

Таким чином, можна зробити висновок, що наявність на ринку продукції вітчизняного та іноземного виробництва приблизно в однаковій кількості, що створює конкурентне середовище, та дозволяє споживачу обирати потрібний для лікування інтецистернальний протимаститний препарат, з урахуванням чутливості мікроорганізмів до діючої речовини.

3.2. Дослідження динаміки захворювання корів на мастит, в умовах промислового виробництва молока

Дослідження динаміки захворювання корів на мастит проводили в ТОВ «Агрофірми Лан» Конотопського району Сумської області. Господарство благополучно щодо інфекційних захворювань. Основу стада в цьому господарстві складають корови голштинської породи. Їх постійно утримують безприв'язно при цеховій структурі виробництва, де функціонують підрозділи: дійне стадо, ранній сухостій, пізній сухостій і родильне відділення. Доїння проводиться триразово в доїльних залах на обладнанні компанії GEA Farm Technologies моделі «Ялинка» та «Паралель». Його розпочинають щоденно в такі години: перше – о 5:30 ранку, друге – о 13:30 дня та вечірнє – о 21:30. Запуск корів проводять переважно на 222–228-му добу тільності. Санітарну обробку доїльного обладнання проводять щоразу після доїння використовуючи для промивання гарячу воду та 0,25 % гарячий (не нижче 60°C) розчин дезмолу. Відбір проб для діагностики субклінічного

мастити (каліфорнійський тест) проводиться щопонеділка під час вранішнього доїння.

При проведенні спостереження за станом молочної залози молочних корів продовж 2019 року в господарстві із промисловою технологією виробництва молока, що розташоване в степовій зоні України, встановлено, що показник середньомісячної кількості лактуючих корів в даному господарстві досить стабільний впродовж календарного року (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Рівень і динаміка показників, що характеризують
репродуктивний стан корів**

Показники	Місяці року											
	січень	лютий	березень	квітень	травень	червень	липень	серпень	вересень	жовтень	листопад	грудень
Кількість дійних корів	1217	1262	1273	1282	1244	1205	1178	1181	1138	1089	1112	1164
Кількість сухостійних корів	181	143	129	123	145	187	209	207	225	218	207	200
% сухостійних	12,9	10,2	9,2	8,75	10,4	13,4	15,0	14,9	16,5	16,7	15,7	14,7
% тільних корів у стаді	54	56	58	62	64	64	64	60	57	49	44	55
Отелилось корів (гол)	105	83	63	58	44	53	87	85	95	104	99	87
Отелилось нетелів (гол)	83	31	30	25	33	30	41	39	52	36	73	57
% отелень (нетелі) від фуражних	5,9	2,2	2,1	1,8	2,4	2,15	2,95	2,8	3,8	2,75	5,3	4,1
Сервіс-період	132	131	126	123	119	118	119	117	119	124	136	134
Міжотельний період	407	417	404	420	426	415	404	408	413	407	406	406

Рівень його коливання від самого високого (квітень (1282 гол.)) до самого нижчого (жовтень (1089 гол.)) – не перевершував 15 %, що свідчить

про належний стан організаційно-зоотехнічного забезпечення. Пов'язані коливання були з сезонністю отелення, що в більшій мірі припадали на весняно-літній період. Проте помітно варіюючи середньо місячний відсоток сухостійних корів (min – 8,75, max – 16,7 %) може вказувати на періодичні проблеми із запліднювальною здатністю корів та не рівномірність процесу розтелень нетелів.

Виходячи з аналізу прояву захворювання корів на мастит по місяцям та сезонам року (табл. 3.2) слід відмітити стабільність в підтримці показника «кількість фуражних корів».

Таблиця 3.2

Аналізу прояву середньомісячної кількості захворювання корів на мастит за 2019 р.

Показники	Місяці року											
	січень	лютий	березень	квітень	травень	червень	липень	серпень	вересень	жовтень	листопад	грудень
Фуражне поголів'я	1398	1405	1402	1405	1389	1392	1387	1388	1363	1307	1319	1364
Випадки маститу вперше	54	66	71	43	45	58	61	43	67	58	42	42
% до поголів'я	3,86	4,7	5,06	3,06	3,23	4,16	4,39	3,09	4,91	4,43	3,18	3,08
Повторні випадки маститу	129	87	26	29	54	139	93	103	88	85	72	219
% до поголів'я	9,23	6,19	2,14	1,99	3,75	9,99	6,57	7,50	6,46	6,51	5,46	16,05
Випадки маститу всього	183	153	101	71	97	197	152	147	155	143	114	261
% до поголів'я	13,09	10,89	7,2	5,05	6,98	14,15	10,96	10,59	11,37	10,94	8,64	19,13
Добовий надій на лактуючу корову (л)	32,1	33,3	33,8	33,4	33,0	29,1	29,5	27,7	26,7	27,2	28,2	29,9

Разом з цим належить відзначити що наступні поняття: «вперше хворих» та «повторно хворих» стосуються не в цілому за весь період життя корови, а лише відносно поточного періоду 2019 року. На жаль існуюча програма статистики хвороб у корів до категорії «повторно хворих» відносила і тих тварин, які впродовж календарного року хворіли на мастит третій чи й четвертий раз.

Відсоток тварин, вперше хворих продовж року, корелював з сезонністю. В зимовий період (січень, лютий та грудень) загальна кількість корів хворих на мастит склала 627 голів. Цей же показник за весняні місяці (березень-травень) становив лише 269 голів, що у 2,3 рази нижче за попередню зиму. Наступне суттєве середньомісячне зростання відсотку хворих відзначалось в червні (до 14,15 %). Як найбільш вірогідним приводом його пояснення являлось те, що червень – це був самий спекотливіший місяць літа, так як більшість днів його денна температура була в межах 30-37° С. А уже в останні два літніх місяці та три – осені, кількість «вперше» були в близько рівних показниках (3,08-4,91 %) до наявного фуражного поголів'я.

Проте загалом, з врахуванням «повторно хворих», сумарний відсоток корів з патологією молочної залози суттєво різнився по сезонам року. Найбільш високим він був взимку 14,37 %; дещо нижчим – влітку та в осінній період (відповідно 12,16 та 10,32 %), і найнижчим (6,41 %) – у весняні місяці. При цьому, середнє добовий надій на лактуючу корову був досить високим впродовж всього року, що свідчить про хороше та рівномірне все сезонне забезпечення стада кормами. Але й на такому фоні за піврічний період (червень-листопад) відбулось зниження добових надоїв до попереднього періоду майже на 15 %, яке корелювало з ростом патології молочної залози у стаді, що відповідно спостерігалось.

Із аналізу показників захворювання корів на мастит по місяцях після отельної лактації (табл. 3.3) слідує, що найбільша кількість патологій молочної залози лактуючих корів, окрім першого місяця лактації (14,9 %), ще відзначали на четвертий і п'ятий місяці лактації (відповідно 13,7 та 11,4 %).

Показник «відсоток вперше» з першого по п'ятий місяць зростає – від 14,9 до 36,9 %. Водночас, повторні захворювання на рівні понад 90 % щомісячно відмічали безперервно з шостого по одинадцятий місяць лактації включно.

Таблиця 3.3

Рівень захворювання корів на мастит по місяцях

Показники	Місяці після отельної лактації корів											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	>11
Захворіли на мастит, всього, гол.	266	107	120	244	203	97	85	109	108	106	98	231
% маститу лактуючих	14,9	6,0	6,8	13,7	11,4	5,3	4,4	6,5	6,3	5,9	5,5	13,0
Мастит вперше, гол.	266	32	37	89	75	2	5	1	3	5	1	9,1
% маститу вперше	14,9	29,9	30,8	36,5	36,9	2,1	5,9	0,9	2,8	4,7	1,1	21
Повторний мастит, гол.	0	75	83	155	128	95	80	108	105	101	97	208
% повторного маститу	0	70,1	68,2	63,5	63,1	97,9	94,1	99,1	97,2	95,3	98,9	90,9

В процесі порівняння показників захворювання корів в залежності від кількості лактацій в даному господарстві в продовж поточного року спостережень, з'ясовано (табл. 3.4), що відносно загальної кількості хворих тварин, найбільш часто мастит спостерігали у молодих корів перших трьох лактації (відповідно 18,0; 26,4 та 20,7 %). Водночас в категорії «% маститу вперше» наростання проходило від корів-первісток (25,6 %) до третьої лактації (41,0 %). Починаючи з четвертої лактації – до восьмої, цей показник плавно знижувався.

Таблиця 3.4

**Рівень захворювання корів на мастит залежно від кількості
лактацій в господарстві**

Показники	Кількість лактацій						
	1	2	3	4	5	6	7+
Захворіло на мастит всього, гол.	320	469	368	264	235	83	35
% маститу лактуючих	18,0	26,4	20,7	14,9	13,2	4,7	1,9
Мастит вперше, гол.	82	150	151	88	56	17	6
% маститу вперше	25,6	32,0	41,0	33,3	23,8	20,5	17,2
Повторний мастит, гол.	238	319	217	176	179	66	29
% повторного маститу	74,4	68,0	59,0	66,7	76,2	79,5	82,8

Переміна місячного співвідношення кількості клінічних та субклінічних виявлених маститів також мінялась в залежності від сезону року (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Аналізу прояву середньомісячної кількості захворювання корів
на клінічний та субклінічний мастит за 2019 р.**

Показники	Місяць											
	січень	лютий	березень	квітень	травень	червень	липень	серпень	вересень	жовтень	листопад	грудень
Всього хворих на мастит (гол.)	183	153	101	71	97	197	152	147	155	143	114	261
Клінічний мастит (гол.)	171	136	83	47	71	185	121	111	74	68	62	246
Клінічний мастит до хворих (%)	93,4	88,9	82,1	60,9	73,6	93,9	79,8	75,7	47,6	47,6	54,4	94,1
Субклінічний мастит (гол.)	12	17	18	24	16	12	31	38	81	75	52	15
Субклінічний мастит до хворих (%)	6,6	11,1	7,9	39,1	26,4	6,1	20,2	24,3	52,4	52,4	45,6	5,9

При цьому показник «% клінічного маститу» найбільш часто діагностували в зимові місяці (від 94,1 до 89,9 %). Його середній відсоток помітно знижувався навесні (до 72,2 %), дещо зростав у літку – до 83,1 %. З настанням осені – він дуже знижувався (до 49,9 %), а відповідно зростала (до 45,6-52,4 %) доля субклінічних патологій. Це може свідчити про те, що менш тяжкий перебіг та зниження симптомів хвороби, може бути пов'язаними із підвищенням імунної резистентності у корів стада, внаслідок більш комфортних годівлі та погоди. Ця статистика також може демонструвати про досвідченість та ефективність роботи операторів машинного доїння, в обов'язки котрих входить виявлення та виділення корів із клінічним маститом.

При проведенні порівнянь частоти враження кожної з чотирьох долей вим'я (табл. 3.6), можна зробити висновок, що більшість патологій (57,1 %) припало на дві задні долі.

Таблиця 3.6

Аналіз порівнянь частоти враження кожної з чотирьох долей вим'я

Передня ліва		Передня права		Сумарно дві передні	
Випадки	406	Випадки	355	Випадки	761
Задня ліва		Задня права		Сумарно дві задні	
Випадки	543	Випадки всього	470	Випадки всього	1013
всього					

Частково це напевне можна пов'язати із їхнім допустимим травматизмом під час лежання, що буває заподіяним іншими тваринами, які всі є безприв'язними.

Таким чином, можемо зробити висновок, що сумарний відсоток корів з патологією молочної залози суттєво різнився по сезонам року. Найбільш високим він був взимку – 14,37 %; дещо нижчим – влітку та в осінній періоді (відповідно 12,16 та 10,32 %), і найнижчим (6,41 %) – у весняні місяці.

Найвищий відсоток патологій молочної залози лактуючих корів, окрім першого місяця лактації (14,9 %), ще відзначували на четвертий і п'ятий місяці лактації (відповідно 13,7 та 11,4 %). Показник «% маститу вперше» системно зростає з першого по п'ятий місяць – від 14,9 до 36,9 %. Водночас, повторні захворювання на рівні понад 90 % відмічали безперервно з шостого по одинадцятий місяць після лактації включно. Щодо загальної кількості хворих тварин, максимальний відсоток маститу спостерігали у молодих корів з першої по третю лактації (відповідно 18,0; 26,4 та 20,7 %). При цьому у категорії «% маститу вперше» наростання даного свідчення проходило від корів-первісток (25,6 %) до корів третьої лактації (41,0 %). Починаючи з четвертої до восьмої лактації, цей показник плавно знижувався. Клінічну форму маститу найбільш часто діагностували в зимові місяці (92,1 %). Його відсоток помітно знижувався навесні (до 72,2 %) та дещо знову зростає у літку (до 83,1 %). З настанням осені відбувався значне зменшення цієї форми патології (до 49,9 %), а відповідно зростала (до 45,6 – 52,4 %) доля субклінічних маститів. Аналіз порівнянь частоти враження кожної долі вим'я свідчить, що більшість цих патологій (57,1 %) припало на дві його задні долі.

Таким чином, можемо зробити висновок що мастити мають розповсюдження в молочно-товарних господарствах та потребують розробки новітніх лікарських засобів для лікування корів.

3.3. Проведення доклінічних та клінічних досліджень експериментального протимаститного препарату для сухостійних корів Йодомаст

На наступному етапі були проведені доклінічні та клінічні дослідження експериментального препарату на основі повідон йоду для лікування сухостійних з маститами.

Йодомаст представляє з себе розчин для місцевого застосування. Він містить йод, сіль вісмуту, преднізолон, тримекаїн і пролонгуючу основу.

За фармакологічними властивостями препарат відноситься до комбінованих антибактеріальних препаратів.

Йод у складі Йодомаста обумовлює виражений бактерицидний і бактериостатичний ефект відносно широкого спектра мікроорганізмів - збудників маститу і ендометриту, надає загальностимулюючу дію на імунну систему вимені і матки.

Вісмут в складі препарату чинить сильний знеболюючий, проти набрякову і в'язучу дію в патологічному вогнищі.

Гідрофільна основа Йодомаста фізіологічно індиферентна: в складі препарату усуває подразнюючу дію активних компонентів на слизові покриви залозистого епітелію молочної залози і ендометрія; адсорбує і нейтралізує мікробні і тканинні токсини.

Консистенція Йодомаста сприяє рівномірному розподілу препарату в патологічному вогнищі, змішування з ексудатом і максимальному контакту активних компонентів зі слизовою оболонкою в осередку ураження. Препарат змішується в будь-яких пропорціях з водою, утворюючи стійку суспензію.

Йодомаст застосовують для лікування та профілактики сухостійних корів за клінічних та субклінічних маститів.

3.3.1. Визначення гострої та субтоксичної токсичності препарату Йодомаст

На першому етапі для визначення діапазону доз експериментального протимаститного препарату було сформовано п'ять груп лабораторних тварин, кожна з яких містила по три голови. Для визначення орієнтованої дози експериментального протимаститного препарату застосували декілька

доз: 500, 1000, 2000, 3000, 4000 мг розчину препарату на 1 кг ваги (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Результати дослідження гострої токсичності експериментального протимаститного препарату при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

№ групи досліджу	Дози препарату, мг/кг маси	Загинуло / вижило, тварин
1	500,0	0/3
2	1000,0	0/3
3	2000,0	3/0
4	3000,0	3/0
5	4000,0	3/0

Враховуючи отримані результати, що дози експериментального протимаститного препарату між повним виживанням і повною загибеллю групи дослідних тварин коливалась в межах 1000-2000 мг/кг. Саме з цим діапазоном проводили більш детальні дослідження щодо визначення середньої летальної дози.

Для цього дослідним щурам (11 груп по 5 голів) вводили експериментальний протимаститний препарат з шагом 100 мг/кг починаючи з дози 1000 мг/кг до дози 2000 мг/кг маси тіла (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Визначення гострої токсичності експериментального протимаститного препарату при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

Показник	Група тварин										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Доза препарату, мг /кг	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Загинуло тварин, гол	0	0	0	0	1	1	2	3	3	4	5
Вижило тварин, гол.	5	5	5	5	4	4	3	2	2	1	0

Аналізуючи дані, що наведені в таблиці, визначили, що токсичний вплив експериментального протимаститного препарату на білих щурів відмічається при введенні в дозі від 1400 мг/кг. Зі збільшенням дози препарату збільшується загибель дослідних тварин, і коли дозування досягло 2000 мг/кг.

На першому етапі визначення параметрів гострої токсичності проводили за методом Г. Першина (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Визначення гострої токсичності експериментального протимаститного препарату при внутрішньошлунковому введенні щурам за Г. Першином

Дози засобу, мг/кг маси	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Результати, що спостерігалися, загинуло /вижило тварин	0/5	0/5	0/5	0/5	1/4	¼	2/3	3/2	3/2	4/1	5/0
Відсоток тварин, які загинули	0	0	0	0	20	20	40	60	60	80	100
a + b	1000	2100	2300	2500	2700	2900	3100	3300	3500	3700	3900
m - n	0	0	0	0	20	0	20	20	0	20	20
(a + b) • (m - n)	0	0	0	0	54000	0	62000	66000	0	74000	78000

[() ()]

Розрахунок середньосмертельної дози за методом Г. Першина дозволив отримати показники експериментального протимаститного препарату, що склали 1670 мг/кг ваги.

На другому етапі досліджень для визначення середньосмертельної дози експериментального протимаститного препарату використовували метод Г. Кербера (1931) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Визначення гострої токсичності експериментального протимаститного препарату при внутрішньошлунковому введенні білим щурам за Г. Кербером

Дози засобу, мг /кг	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Вижило тварин, гол	5	5	5	5	4	4	3	2	2	1	0
Загинуло тварин, гол	0	0	0	0	1	1	2	3	3	4	5
Z	0	0	0	0	0,5	1,0	1,5	2,5	3,0	3,5	4,5
D	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
z d	0	0	0	0	50	100	150	250	300	350	450

()

Виходячи з отриманих даних середньосмертельної дози експериментального протимаститного препарату при введенні в шлунок

білим щурам за Г. Кербером (1931), визначено, що DL_{50} становить 1670 мг препарату на 1 кг маси тварини.

При проведенні розтину білих щурів, які загинули від гострого отруєння, відмічали гіперемією та набряк слизової оболонки шлунку й кишечника, застійні явища в легенях серці та печінці, збільшення селезінки.

В подальшому проводили визначення субтоксичної дози експериментального протимаститного препарату. Спостереження за дослідними тваринами дозволили встановити, що через три години після введення експериментального протимаститного препарату через зонд у шлунок в субтоксичній дозі відмічали явища задухи та пригнічення центральної нервової системи. Задавання експериментального протимаститного препарату в субтоксичній дозі спричиняла загибель більшості дослідних тварин протягом першої доби.

У тварин, що залишилися живими, відмічали явища пригнічення рухової активності протягом наступних 24-72 год. Дослідні тварини змінювали свої поведінкові реакції, які проявлялися зниженням агресивності та реактивності, збудженості, рухової активності, зменшенням частоти дихання, зниженням реакції на дотик і больові подразнення (табл. 3.11).

Після розтину загиблих білих щурів були встановлені наступні зміни: печінка мала гладеньку й блискучу поверхню, черевна порожнина – гладенькі, блискучі, дещо зволожені стінки; парієнтальна та вісцеральна плевра має гіперемійований вигляд, спайок та випотів на ній не виявлено; легенева тканина рожевого кольору, кровонаповнена, потовщення відсутні, еластичної консистенції; зміни в навколосерцевій сумці й серці не відмічались. Крім цього, відмічали розширення венозних синусів та коронарних судин, їх гіперемію, розширення піальних судин головного мозку, що відповідає гіпоксичному стану.

При проведенні подальших спостережень протягом 14 діб за лабораторними тваринами, що в них відмічали ознаки загальної інтоксикації (загальне пригнічення, тремор м'язів, скупченість).

Таблиця 3.11

Вплив субтоксичної дози експериментального протимаститного препарату при внутрішньошлунковому введенні на загальні функціональні показники дослідних щурів

Показники	Час спостереження, год.		
	6	24	72
Реакції в поведінці:			
агресивність	-2	-1	0
збудженість	-1	-1	0
реактивність	-1	-0	0
рухова активність	-2	-1	0
Нервово-м'язові реакції:			
реакція на больові подразнення	-1	0	0
сила хватки	-1	0	0
судоми при ході	-1	0	0
тремор	0	0	0
Вегетативні реакції:			
кількість фекальних мас	незначне збільшення		
колір сечі	без змін		
колір слизових оболонок	без змін		
консистенція фекальних мас	напіврідка		
розмір зіниці	без змін		
стан шерстяного покриву	без змін		
частота дихання	сповільнена		
частота сечовиділення	без змін		
частота скорочення серця	без змін		

Примітки: 0 – ефект відсутній; «-» – гальмування ефекту

Таким чином, при розрахунку середньосмертельної дози експериментального протимаститного препарату за допомогою методами Г. Першина та Г.Кербера отримані однакові результати – 1670 мг/кг ваги. Згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 за класом токсичності експериментальний протимаститний препарат при введенні в шлунок білим щурам відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

3.3.2. Визначення впливу препарату Йодомаст на показники гомеостазу корів в експериментальних умовах

Дослідження препарату Йодомаст проводили в умовах господарства «Лан». Для цього було сформовано дві групи корів (дослідна та контрольна) по 5 голів кожна, корови входили в період сухостою. Дослідженнями за допомогою каліфорнійського тесту встановлено, що всі десять тварин мали ознаки серозно-катарального маститу. При цьому використовували для лікування дослідної групи препарат Йодомаст, а для контрольної – препарат Бровамаст С.

Препарат Бровамаст С застосовували коровам контрольної групи у перший день запуску після проведення ретельного здоювання та асептичної обробки дійок. Перед внесенням суспензії підігрівали до температури тіла корови та ретельно збовтували до набуття однорідної консистенції. Потім Бровамаст С повільно вводили у молочний канал, використовуючи шприць-тубу та масажували дійку знизу догори для рівномірного розподілу лікувального засобу в молочній цистерні вимені. Препарат вводили в кількість 5 мл препарату Бровамаст С в кожную долю вимені.

Препарат Йодомаст вводили коровам дослідної групи одноразово в кожную чверть вимені в дозі 10 г засобу на основі повідон-йоду – Йодомаст. Препарат нагрівали до температури тіла та збовтували до однорідної консистенції. Потім вводили у сосковий канал, із застосуванням масажу для рівномірного розподілу Йодомасту по молочній цистерні.

На початку проведення експериментальних досліджень та під час проведення експерименту визначали показники крові, що відображали стан організму тварини. Дані результатів біохімічних досліджень крові корів наведені в табл. 3.12.

В результаті досліджень встановлено, що препарати Бровамаст-С та Йодомаст показали високу лікувальну ефективність при застосуванні тваринам, хворим на мастит, в сухостійний період. При проведенні лікування

під дією препаратів вірогідно збільшилася кількість білку в середньому в контрольній (на 11,79 г/л) та дослідній групі (на 24,36 г/л). Також збільшувалася кількості альбумінів, проте в контрольній групі різниця між показниками до лікування та після хоч і склала в середньому 0,44 г/л, але не мала вірогідності. В дослідній групі, де застосовувався препарат Йодомаст, різниця між показниками початку та закінчення лікування склала в середньому 3,12 г/л та була вірогідною, що свідчить про більшу ефективність нового препарату Йодомаст.

Таблиця 3.12

Результати біохімічних досліджень сироватки крові корів, (n=5)

Показник	Контроль-на група (Бровамаст С), початок дослідження	Контрольна група (Бровамаст С), закінчення дослідження	Дослідна група (Йодомаст), початок дослідження	Дослідна група (Йодомаст), закінчення дослідження	Референтні значення для корів
Загальний білок, г/л	62,38±0,26	74,17±0,24*	61,67±0,18	86,03±0,23*	59-85
Альбуміни, г/л	30,63±0,19	31,07±0,12	29,96±0,23	33,08±0,22*	27-43
Глобуліни, г/л	32,07±0,16	47,9±0,23*	32,14±0,35	52,96±0,22*	25-45
Альбуміни, %	48,34±0,18	37,14±0,24*	48,83±0,25	35,73±0,31*	38-50
Глобуліни, %	51,66±0,21	62,83±0,27*	51,17±0,24	64,27±0,28*	50-62
(А/Г), од	0,93±0,06	0,59±0,02*	0,95±0,05	0,55±0,06*	0,6-1,1
Сечовина, ммоль/л	5,12±0,03	4,93±0,04*	5,16±0,03	4,26±0,06*	3,30-6,70
Азот сечовина, мг/дл	22,85±0,10	13,63±0,12*	22,78±0,12	10,35±0,06*	8-20

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно до дослідних тварин на початку дослідження.

В обох групах тварин під дією препаратів вірогідно збільшувалося альбуміново-глобулінове співвідношення і в контрольній групі в середньому

воно було більше на 0,34 од., а в дослідній – на 0,40 од., що свідчить про ефективність обох препаратів.

Одним з найважливіших показників гомеостазу організму є концентрація сечовини та азот-сечовини в сироватці крові. Підвищений вміст цих речовин свідчить про порушення балансу в організмі. Під дією препаратів, які використовувалися в досліді, кількість сечовини вірогідно знижувалась в середньому на 0,19 ммоль/л в контрольній групі та 0,90 ммоль/л – в дослідній групі. Також знижувався показник азот сечовини в контрольній групі – в середньому на 9,22 мг/дл, а в дослідній зниження було на 12,43 мг/дл.

Важливим показником, що відображає стан гомеостазу організму корів, є показники імунітету (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Результати досліджень показників імунітету корів, (n=5)

Показник		Контрольна група (Бровамаст С), початок дослідження	Контрольна група (Бровамаст С), закінчення дослідження	Дослідна група (Йодомаст), початок дослідження	Дослідна група (Йодомаст), закінчення дослідження	Неуражені корови
Ig G, мг/мл		22,91±1,32	20,32±1,40	23,11±0,73	19,71±0,58	19,01±1,4
Ig M, мг/мл		1,35±0,11	1,52±0,21	1,44±0,31	1,64±0,15	1,74±0,32
Ig A, мг/мл		0,55±0,11	0,57±0,09	0,49±0,12	0,52±0,14	0,60±0,11
Циркулюючі імунні комплекси, од	крупні	283,35±8,24*	53,71±9,35	278,45±5,13*	28,34±8,32	12,38±2,35
	середні	535,87±9,97*	131,28±8,27	521,23±17,51*	87,32±9,36	73,98±6,92
	дрібні	348,24±15,12*	198,28±14,36	375,58±25,51*	189,69±14,32	183,36±21,77
БАСК, %		54,12±1,17*	63,47±1,89	53,41±1,91*	65,39±2,03	68,62±1,17
ЛАСК, %		10,32±1,24*	18,56±1,36	11,13±1,52*	21,36±1,36	26,1±1,6

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно до показників неуражених тварин.

Аналізуючи отримані дані можемо стверджувати, що концентрація Ig G, на початку лікування в дослідній та контрольній групі була вище. Що свідчить про розвиток запалення. Кількість імуноглобулінів G в дослідній та контрольній групі з лікуванням знизилася, проте була невірогідною.

Показники рівня Ig M та Ig A на початку захворювання були нижче рівня, що спостерігались у неуражених тварин, проте їх рівень підвищився в результаті застосування препаратів Йодомаст та Бровамаст С і їх рівні вірогідно не відрізнялись від показників здорових тварин.

В результаті досліджень концентрації циркулюючих імунних комплексів у крові корів, хворих на мастит, в сироватці крові було встановлено, що їх кількість в більш ніж в 20 разів перевищує показники у здорових тварин. Це вказує на пригніченням захисних сил організму тварин, хворих на мастит. Препарати Йодомаст та Бровамаст С стимулюють захисні сили організму та сприяють їх відновленню. Препарати стимулюють збільшення показників БАСК (на 9,35 % (Бровамаст С) та на 11,98 % (Йодомаст)) та ЛАСК (на 8,24 % (Бровамаст С) та на 10,23 % (Йодомаст)) і підвищують їх до показників, характерних для неуражених тварин, таким чином, що вірогідної різниці між ними нема.

Також досліджували показники лейкограми дослідних корів після застосування препаратів Бровамаст С та Йодомаст (табл. 3.14).

Отримані результати свідчать про те, що кількість лейкоцитів збільшується після застосування препаратів Бровамаст С та Йодомаст, вони виступають стимуляторами. Вірогідно зростала кількість еозинофілів в групах, де застосовували препарати. В групі, де застосовували препарат Бровамаст С, на відміну від групи, де застосовували Йодомаст, збільшилась кількість паличкоядерних нейтрофілів на 2,63 %. Кількість лімфоцитів та моноцитів в групі, де застосовувався препарат Йодомаст, не має вірогідної різниці з аналогічними показниками у групі неуражених тварин, що свідчить про його ефективність.

**Показники лейкограми корів, після проведення курсу лікування (M ± m,
n = 5)**

Показники		Бровамаст С	Йодомаст	Неуражені корови
Кількість лейкоцитів, Г/л		8,84±0,63	8,93±0,35	5,87±0,34
Базофіли		<u>1,42±0,12</u> 147,10	<u>1,75±0,16</u> 159,32	<u>1,37±0,12</u> 84,20
Еозинофіли		<u>5,91±0,39*</u> 563,26	<u>4,27±1,21*</u> 373,61	<u>3,28±0,93</u> 204,14
Нейтрофіли	паличкоядерні	<u>6,12±0,31*</u> 588,82	<u>5,56±0,91</u> 495,9	<u>4,45±0,47</u> 274,36
	сегментоядерні	<u>33,47±0,8*</u> 3371,2	<u>28,61±1,9*</u> 2488,2	<u>22,45±1,31</u> 1348,14
Лімфоцити		<u>47,41±1,14*</u> 4635,44	<u>54,32±2,41</u> 4749,12	<u>65,8±1,47</u> 3861,03
Моноцити		<u>4,91±0,22*</u> 458,3	<u>4,89±0,47</u> 432	<u>4,23±0,12</u> 263,03

Примітка: в чисельнику %; в знаменнику – абсолютна кількість.

** P<0,05 у відношенні до неуражених корів*

Таким чином, при дослідженні біохімічних показників крові, показників імунітету, лейкограми корів, можемо стверджувати, що препарат Йодомаст показав себе як ефективний лікувальний засіб для лікування корів з маститом під час сухостійного періоду.

3.4. Проведення доклінічних та клінічних досліджень експериментального протимаститного препарату для корів в післяродовий період Сульфацеф

Для проведення досліджень був використаний експериментальний препарат Сульфацеф, що представляє з себе суспензію білого кольору з ледь жовтуватим відтінком. Препарат в своєму складі містить активно діючу речовину (мг): цефквіному сульфат – 88,92 (еквівалентно 75 мг цефквіному)

та преднізолон – 10,0, а також містить допоміжні речовини: вазелін білий, вазелінову олію. За своїми фармакологічними властивостями відноситься до: АТС vet класифікаційний код QJ51R – комбінації антибактерійних ветеринарних препаратів для інтрацистернального застосування. QJ51RV01 – Протимікробні та кортикостероїди.

Діючою речовиною препарату є цефквіном, який відноситься до антибіотиків групи цефалоспоринів четвертого покоління. Проявляє бактерицидну дію проти грампозитивних та грамнегативних бактерій: *E. coli*, *St. aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Proteus spp.*, *Fusobacterium necrophorum*.

Дія антибіотику базується на пригніченні синтезу оболонки клітини бактерій. Для цефквіному, як і інших цефалоспоринів четвертого покоління, завдяки своїй цвіттерній структурі, характерне швидке поєднання проникливості в бактеріальну клітину з високою стійкістю до бета-лактамаз. Діюча речовина препарату Сульфацеф цефквіном при інтрацистернальному введенні володіє властивістю слабо всмоктуватися в кров, в результаті чого досягається висока концентрація препарату в тканині вимені. Частково Приблизно 5 % препарату зв'язується з білками сироватки крові та протягом 2-2,5 години виводиться з організму тварини в незміненому вигляді із сечею та молоком.

Друга складова препарату преднізолон, що відноситься до синтетичних глюкокортикоїдів. Він володіє протизапальною, антиалергічною, антиексудативною, проти набряковою, десенсибілізуючою та антитоксичною дією.

Інтрацистернальне введення преднізолону забезпечує швидке проникання в паренхіму вимені та в незначна його кількість надходить в кров. Напіввиведення преднізолону з плазми крові становить близько 3,3 год, а період напіврозпаду складає 18-36 год. 70-90 % преднізолону зв'язується в плазмі з транскортином та альбуміном. В основному процес метаболізму

відбувається у печінці. Виведення преднізолону відбувається з молоком та сечею переважно у вигляді неактивних метаболітів (до 80%).

Сульфацил застосовують для лікування дійних корів за клінічних та субклінічних маститів.

3.4.1. Визначення гострої та субтоксичної токсичності препарату Сульфацил

Для визначення орієнтовної токсичної дози препарату використали широкий діапазон для перорального задавання білим щурам. Для цього було сформовано 5 груп щурів по 3 голови в кожній з діапазоном доз від 500 до 4000 мг на 1 кг ваги (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Результати дослідження гострої токсичності препарату Сульфацил при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

Показник	№ групи досліду				
	1	2	3	4	5
Дози препарату Сульфацил, мг/кг маси	500,0	1000,0	2000,0	3000,0	4000,0
Загинуло	0	0	3	3	3
Вижило	3	3	0	0	0

При проведенні подальших досліджень враховували той факт, що тварини залишались живими при дозі 1000 мг/кг, проте доза препарату 2000 мг/кг спричиняла загибель 100 % дослідних тварин. Зважаючи на вище викладене проводили введення тваринам препарату Сульфацил з інтервалом 100 мг/кг.

Введення проводили починаючи з дози 1000 мг/кг групам по 5 щурів, враховуючи їх загибель. Дані щодо кількості загиблих та щурів, що вижили, в залежності від дозування препарату наведені в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

**Визначення гострої токсичності препарату Сульфацил при
внутрішньошлунковому введенні білим щурам**

Група щурів	Доза препарату, мг /кг	Загинуло щурів	Вижило щурів
1	1000	0	5
2	1100	0	5
3	1200	1	4
4	1300	1	4
5	1400	1	4
6	1500	2	3
7	1600	2	3
8	1700	3	2
9	1800	3	2
10	1900	4	1
11	2000	5	0

Аналіз даних, що наведені в таблиці, показує, що токсичний вплив препарату Сульфацил на дослідних щурів починається в дозі від 1200 мг/кг. При дозі препарату 1000-1100 мг/кг токсична дія не спричиняла загибелі тварин. Доза препарату 2000 мг/кг призводила до загибелі усіх дослідних тварин.

Спираючись на отримані дані по загибелі тварин від дози препарату провели розрахунок за методом Г. Першина (1939, 1950) (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

**Визначення гострої токсичності препарату Сульфацеф при
внутрішньошлунковому введенні щурам за Г. Першиним**

Дози засобу, мг/кг маси	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Результати, що спостерігалися, загинуло /вижило тварин	0/5	0/5	1/4	¼	1/4	2/3	2/3	3/2	3/2	4/1	5/0
Відсоток тварин, які загинули	0	0	20	20	20	40	40	60	60	80	100
a + b	1000	2100	2300	2500	2700	2900	3100	3300	3500	3700	3900
m – n	0	0	20	0	0	20	0	20	0	20	20
(a + b) • (m – n)	0	0	46000	0	0	58000	0	66000	0	74000	78000

$$\frac{[(\quad) (\quad)]}{ \quad }$$

Таким чином, в результаті розрахунку за методом Г. Першина гостра токсичність препарату Сульфацеф при внутрішньошлунковому введенні щурам склала 1610 мг на кг ваги.

Для підтвердження отриманих даних провели розрахунок середньосмертельних доз препарату Сульфацеф користувалися методом Г. Кербером (1931) (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

**Визначення гострої токсичності препарату Сульфацил при
внутрішньошлунковому введенні білим щурам за Г. Кербером**

Дози засобу, мг /кг	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Вижило тварин	5	5	4	4	4	3	3	2	2	1	0
Загинуло тварин	0	0	1	1	1	2	2	3	3	4	5
Z	0	0	0,5	1,0	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,5
D	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
z d	0	0	50	100	100	150	200	250	300	350	450

()

Для білих щурів середньосмертельна доза препарату Сульфацил розрахована за методом Г. Кербера (1931) становить 1610 мг препарату на 1 кг маси тварини.

Проведення розтину щурів, які загинули від гострого отруєння препаратом Сульфацил, відмічали застійні явища в печінці, гіперемією та набряк слизової оболонки шлунку й кишечника, застійну гіперемію легень та серця, відмічено збільшення об'єму селезінки.

В подальшому нами було визначено субтоксичну дозу препарату Сульфацил. Спостереження за лабораторними тваринами дозволили встановити, що після введення препарату Сульфацил після 2-х годин в шлунок відмічали ознаки пригнічення дихальної діяльності і центральної нервової системи. Більшість лабораторних тварин впродовж першої доби гинула. Спостереження за живими тваринами, які залишились після

задавання препарату Сульфацеф, відзначено пригнічення рухової активності протягом наступних 1-3 діб. Також, відмічали у лабораторних тварин зниження рухової активності, зменшення частоти дихання, зменшення реакції на дотик і больові подразнення реактивності та агресивності (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Вплив субтоксичної дози препарату Сульфацеф на показники дослідних щурів

Реакції в поведінці								
час спостереження, годин	показник							
	агресивність	Збудженість	реактивність	рухома активність				
6	-1	-2	-1	-2				
24	-1	-1	-1	-1				
72	0	0	0	0				
Нервово-м'язові реакції								
час спостереження, годин	Показник							
	реакція на больові подразнення	сила хватки	судоми при ході	Тремор				
6	-2	-1	-1	-1				
24	-1	0	0	0				
72	0	0	0	0				
Вегетативні реакції								
час спостереження, годин	Показник							
	кількість фекальних мас	колір сечі	колір слизових оболонок	розмір зіниць	стан шерстяного покриву	частота дихання	частота сечовиділення	частота скорочення серця
6	0	0	0	0	0	-1	0	0
24	0	0	0	0	0	-1	0	0
72	+1	0	0	0	0	0	0	0

Примітки: 0 – ефект відсутній; «-» – гальмування ефекту

Після загибелі дослідних білих щурів при розтині були встановлені наступні зміни: печінка мала гладеньку й блискучу поверхню, черевна порожнина має гладенькі, блискучі, дещо зволожені стінки; парієтальна та вісцеральна плевра має гіперемійований вигляд; спайок та випотів на ній не виявлено; легенева тканина рожевого кольору, кровонаповнена, потовщення

відсутні, еластичної консистенції; зміни в навколосерцевій сумці й серці не відмічались. Крім цього, відмічали розширення венозних синусів та коронарних судин, їх гіперемію; також відмічали розширення піальних судин головного мозку, що відповідає гіпоксичному стану.

При проведенні подальших спостережень протягом 14 діб відмічали загальний тремор м'язів, пригнічення, скупченість, що зникали вже через добу.

Таким чином, згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 за класом токсичності препарат Сульфацеф у концентрації 2,5 % при введенні в шлунок білим щурам відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

3.4.2. Визначення впливу препарату Сульфацеф на показники гомеостазу корів та молока в експериментальних умовах

Перевірка ефективності препарату Сульфацеф проводилась в умовах господарства ТОВ «Лан» Конотопського району Сумської області. За результатами каліфорнійського тесту та аналізів молока було створено дві групи корів по десять голів, які мали захворювання на субклінічний мастит. Першій дослідній групі було застосовано препарат Сульфацеф, а другу дослідну групу тварин лікували за допомогою препарату Бровамаст 1Д, який застосовується в господарстві згідно схеми лікування.

Перед введенням препарату Сульфацеф здоювали молоко з ураженої чверті вимені і дезінфікували сосок. Шприц-тубу підігрівали до температури +30-35°C, знімали ковпачок і вводили канюлю в просвіт молочного каналу соска. Вміст шприца-туби повністю видавлювали в уражену чверть вимені, потім пережимали верхівку соска і масажували. Для лікування застосовували трьохкратне введення з інтервалом 12 годин.

Препарат Бровамаст 1Д застосовували хворим тваринам двічі на день після ретельного здоювання молока хворої долі вимені та проведення асептичної обробки. Перед введенням препарату підігрівали його до фізіологічної температури тіла тварини та ретельно збовтували до утворення однорідної консистенції. Потім 10 мл препарату Бровамаст 1Д повільно вводили у молочний канал використовуючи шприца-туби та масажували дійку в напрямку знизу догори для рівномірного розподілу препарату в молочній цистерні вимені. Курс лікування складав 3 доби. Молоко, що отримане від тварин хворих на мастит та в період каренції після застосування препаратів зливалося в окрему ємність і в подальшому після термічної обробки використовувалося для відгодівлі тварин.

Перед початком проведення лікування досліджували показники молока, та на основі отриманих показників були сформовані дві групи тварин (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

Результати аналізу молока до початку лікування

№	Корова, №	Жир, %	СОМО, г/л	Густина, °А	% доданої води	Т замерзання, °С	Білок, г/л	Субкліні чний мастит
1	Гучка, 6217	5,34	8,14	24,4	0,10	-0,541	2,95	+
2	Прем'єра 3828	5,66	8,85	27,8	0	-0,571	3,20	+
3	Гімнастка 6026	6,52	8,16	26,3	0	-0,532	2,95	+
4	Квітка 6021	4,70	9,51	28,3	0	-0,588	3,43	+
5	Чирва 0091	4,81	9,06	29,4	0	-0,588	3,27	+
6	Розалінда 6025	4,03	8,04	26,0	1,8	-0,529	2,88	+
7	Песочка 6028	5,75	9,34	29,7	0	-0,597	3,38	+
8	Роза 9092	5,34	8,99	28,7	0	-0,581	3,25	+
9	Зірка 9003	5,09	8,65	27,5	0	-0,563	3,12	+
10	Кульбаба 5233	5,19	7,96	26,7	1,9	-0,524	2,87	+

Перша дослідна - тварини хворі на мастит № 1-5, друга дослідна - тварини хворі на мастит № 6-10.

На початку проведення експериментальних досліджень та під час проведення експерименту визначали показники крові, що відображали стан організму тварини. Дані результатів біохімічних досліджень крові корів наведені в табл. 3.21.

Таблиця 3.21

Результати біохімічних досліджень сироватки крові корів, (n=5)

Показник	Дослідна група 1 (Сульфацеф), початок дослідження	Дослідна група 1 (Сульфацеф), закінчення дослідження	Дослідна група 2 (Бровамаст 1Д), початок дослідження	Дослідна група 2 (Бровамаст 1Д), закінчення дослідження	Референтні значення
Загальний білок, г/л	62,35±0,28	78,17±0,24*	63,62±0,18	76,06±0,25*	59-85
Альбуміни, г/л	27,86±0,23	36,07±0,14*	27,18±0,22	32,08±0,29*	27-43
Глобуліни, г/л	30,25±0,21	42,9±0,20*	30,06±0,33	43,69±0,27*	25-45
Альбуміни, %	49,35±0,18	38,12±0,24*	48,64±0,27	36,73±0,35*	38-50
Глобуліни, %	50,65±0,27	61,88±0,28*	51,36±0,28	63,27±0,22*	50-62
(А/Г), од	0,97±0,08	0,61±0,07*	0,94±0,06	0,57±0,08*	0,6-1,1
Сечовина, ммоль/л	5,42±0,09	4,22±0,06*	5,32±0,08	4,18±0,12*	3,30-6,70
Азот сечовина, мг/дл	23,16±0,09	11,23±0,23*	23,18±0,12	13,37±0,12*	8-20

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно до дослідних тварин на початку дослідження.

Дослідженнями встановлено, що застосування препаратів Сульфацеф та Бровамаст-1Д мало лікувальну ефективність при застосуванні тваринам, хворим на мастит, в лактаційний період. Застосування препарату Сульфацеф сприяло вірогідному збільшенню кількості білку в групі (на 15,82 г/л), а в другій дослідній групі – Бровамаст 1Д (на 12,44 г/л).

Кількість альбумінів вірогідно зросла в першій дослідній групі 8,27 г/л., а в другій дослідній групі 4,9 г/л.

Альбуміново-глобулінове співвідношення в обох групах тварин під дією препаратів вірогідно збільшувалося в групі, де застосовували Сульфацеф, в середньому воно було більше на 0,36 од., а в дослідній групі, де застосовували Бровамаст 1Д, – на 0,37 од., що свідчить про ефективність обох препаратів.

Крім того, препарат Сульфацеф впливав на кількість сечовини, яка знижувалася на 1,22 ммоль/л; в другій дослідній групі зниження склало 1,14 ммоль/л. Також знижувався показник азот сечовини в контрольній групі в середньому на 9,22 мг/дл, а в дослідній зниження було на 12,43 мг/дл.

Після закінчення курсу лікування були проведені повторні дослідження молока від корів (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Результати аналізу молока після закінчення лікування

№	Корова, №	Жир, %	СОМО, г/л	Густина, °А	% доданої води	Т замерзання, °С	Білок, г/л	Субкліній Мастит
1	Тучка, 6217	5,93	8,84	27,1	0	-0,542	3,05	-
2	Прем'єра 3828	5,68	8,87	27,3	0	-0,563	3,16	-
3	Гімнастка 6026	6,03	8,23	26,9	0	-0,542	2,99	-
4	Квітка 6021	4,03	8,04	27,0	0	-0,531	2,88	-
5	Чирва 0091	4,42	8,96	29,4	0	-0,578	3,21	-
6	Розалінда 6025	3,62	7,91	26,1	0	-0,514	2,41	+
7	Песочка 6028	5,78	9,32	28,7	0	-0,596	3,31	-
8	Роза 9092	5,34	8,92	28,7	0	-0,583	3,25	-
9	Зірка 9003	5,09	8,65	27,5	0	-0,563	3,12	-
10	Кульбаба 5233	5,19	7,96	26,7	0	-0,514	2,87	-

В результаті досліджень встановлено, що застосування для першої групи препарату Сульфацеф призвело до одужання всіх тварин дослідної групи. В

другій дослідній групі, де застосовувався Бровамаст 1Д, ефективність лікування була гірша та склала 4 тварини з 5, що свідчить про більшу ефективність препарату Сульфацеф для лікування корів з маститами.

Молоко після одужання тварин та спливу термінів каренції допускається до реалізації на загальних підставах.

3.5. Обґрунтування схеми профілактики та лікування маститів на виробництві з використанням препаратів Сульфацеф та Йодомаст

3.5.1. Результати досліджень корів на субклінічний мастит

Корів готували до сухостійного періоду після ретельного дослідження на мастит, оскільки переводити тварин у запуск необхідно із здоровим вим'ям. Тому на початку експерименту були перевірені всі корови, які готувались в запуск. В молоці тварин визначали КСК та КМАФАНМ (Рис. 3.3).

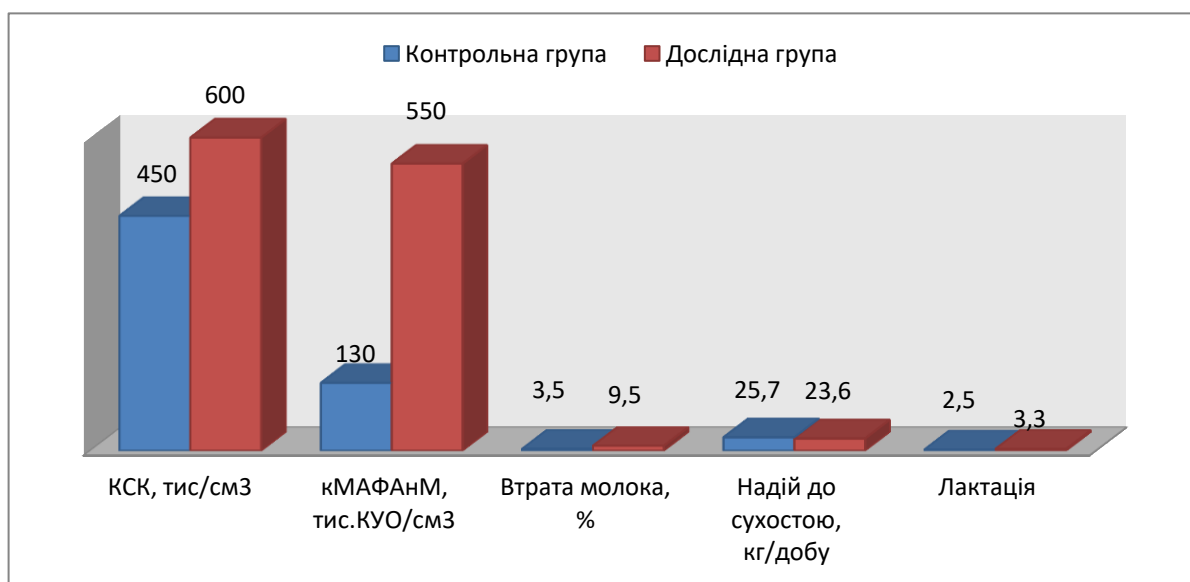


Рис. 3.3. Результати (в середньому) дослідження корів на мастит перед постановкою на сухостій

Тварини були поділені за результатами перевірки на контрольну та дослідну групи. Всього до дослідження було залучено 65 тварин. У контрольній групі кількість соматичних клітин в середньому склала

450 тис/см³, КМАФАнМ – 130 тис.КУО/см³, орієнтовна втрата молока при таких показниках – 3,5 %, надій – 25,7 кг/добу. Основну частку контрольної групи склали корови другої лактації. До дослідної групи увійшли тварини в основному третьої лактації з молочною продуктивністю до сухостою 23,6 %. В середньому в дослідній групі КСК було 600 тис/см³, КМАФАнМ – 550 тис.КУО/см³.

Була сформована група контролю з десяти корів, в молоці яких виявляли низький вміст соматичних клітин та мікроорганізмів. Здоровим коровам консервацію вимені проводили желеподібним герметиком без антимікробного засобу, для профілактики потрапляння мікроорганізмів у дійковий канал в період сухостою.

3.5.2. Результати досліджень чутливості ізолятів збудників маститу до протимікробних засобів

Під час дослідження корів на мастит був проведений моніторинг на ізольовані патогенні мікроорганізми (Рис. 3.4).



Рис. 3.4. Моніторинг збудників маститу у корів перед періодом запуску

Як було встановлено проведеними дослідженнями, переважну кількість виділених збудників склали *S. aureus* (22 %), *S. agalactiae* (18 %), *E. coli* (16 %), *S. epidermidis* (15 %) та *S. uberis* (14 %).

Тварин з деформованим вим'ям та дійками у досліді не використовували, через можливі індивідуальні проблеми зі здоров'ям, які можуть вплинути на загальний результат експерименту.

У корів дослідної групи, де КСК і КМАФАНМ мало завищені показники, герметизацію вимені проводили засобом, до якого ізолювана мікрофлора проявила чутливість (Рис. 3.5).

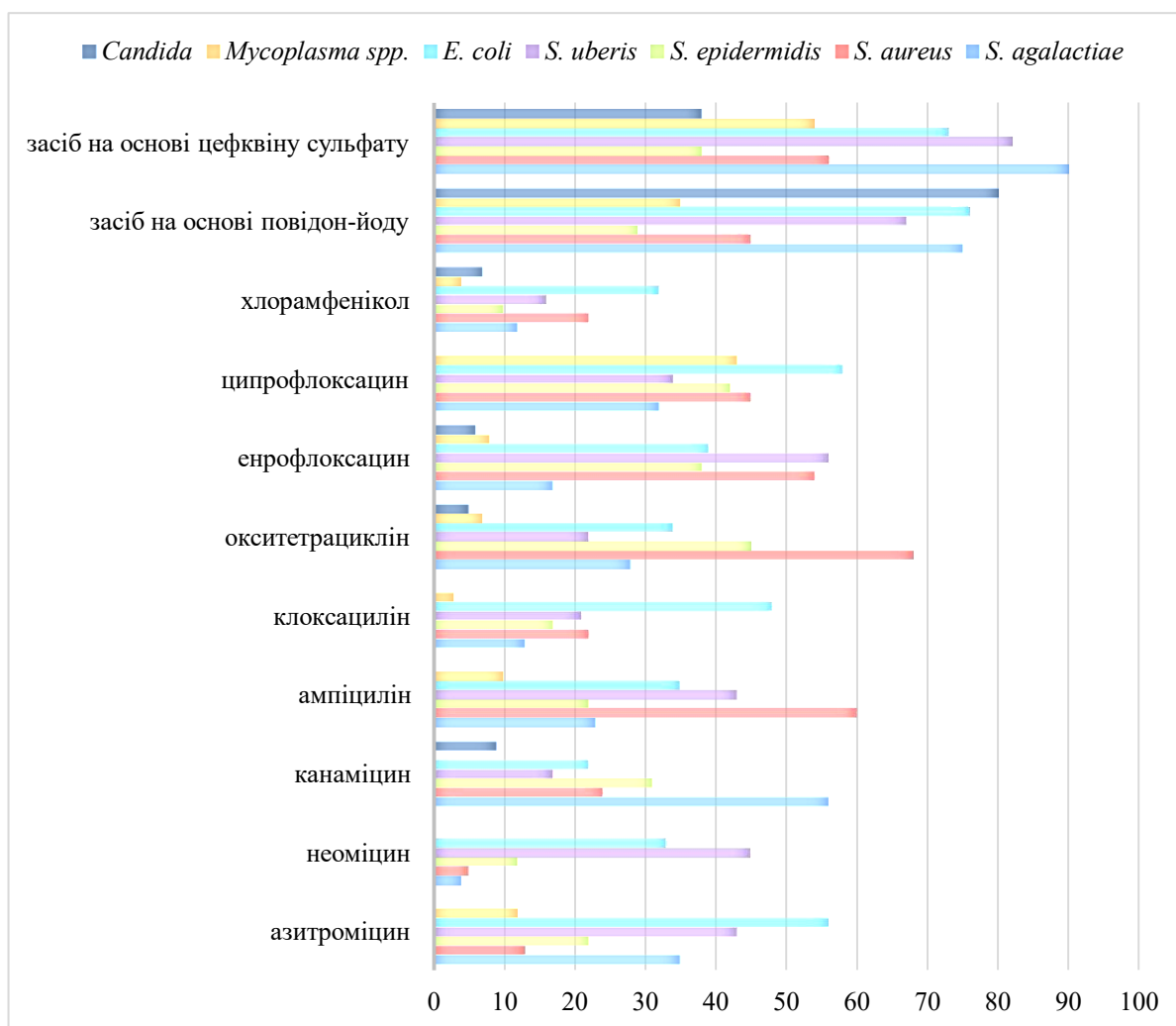


Рис. 3.5. Чутливість ізолятів збудників маститу до протимікробних засобів (%)

За результатами проведених досліджень було встановлено, що високу чутливість виділена мікрофлора проявляла до засобу на основі повідон-йоду та цефквіну сульфату. Найбільш резистентні були бактерії роду *Mycoplasma spp.* та дріжджові грибки роду *Candida*.

Гігієна вимені дуже важлива і впливає на ризик розвитку субклінічного маститу спричиненого стафілококами та стрептококами, які у великій кількості знаходяться на шкірі вимені. Тому тваринам дослідної групи, у яких був підвищений вміст КСК та КМАФАНМ, консервацію вимені проводили засобом на основі повідон-йоду для попередження розвитку інтрамамарної інфекції.

3.5.3. Результати визначення лікувального ефекту засобів на основі повідон-йоду та цефквіну сульфату за використання коровам хворим на мастит

Після проведення консервації вимені в контрольній та дослідній групах проводили спостереження весь період тільності за коровами. Після отелення проводили повторне дослідження корів на мастит та контролювали продуктивність (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

Показники продуктивності корів

№	Продуктивність до сухостою		Продуктивність після отелення			
	кг/добу		кг/добу			
	ідентифікаційний номер тварини		I тиждень	II тиждень	III тиждень	гатунок
Контрольна група						
1	4520	25	27	30	30	екстра
	кМАФАНМ, тис.КУО/см ³	195	287	134	100	
	КСК, тис/см ³	360	489	430	387	
2	8023	24	18	24	28	перший
	кМАФАНМ, тис.КУО/см ³	196	1020	800	480	
	КСК, тис/см ³	254	986	550	395	
3	3645	26	20	25	29	перший
	кМАФАНМ, тис.КУО/см ³	120	1123	870	500	
	КСК, тис/см ³	347	1045	956	460	

Продовження табл. 3.23

4	0123	28	22	25	30	вищий
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	145	350	300	215	
	КСК, тис/см ³	420	480	420	400	
5	6231	31	25	31	35	вищий
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	150	450	300	280	
	КСК, тис/см ³	419	467	412	400	
6	6045	25	26	29	32	перший
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	245	480	430	378	
	КСК, тис/см ³	456	440	423	356	
7	7630	24	26	28	31	вищий
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	234	369	350	240	
	КСК, тис/см ³	350	420	345	304	
8	7656	25	25	25	27	перший
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	206	506	480	403	
	КСК, тис/см ³	436	490	380	354	
9	7659	22	20	25	30	вищий
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	156	320	300	300	
	КСК, тис/см ³	340	400	456	380	
10	0355	24	28	32	34	перший
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	120	320	300	360	
	КСК, тис/см ³	350	456	400	490	
Дослідна група						
11	0348	28	29	30	30	екстра
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	500	316	300	100	
	КСК, тис/см ³	610	400	368	350	
12	0944	24	27	29	31	вищий
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	523	290	312	300	
	КСК, тис/см ³	515	450	380	345	
13	0956	26	29	29	30	перший
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	515	438	400	325	
	КСК, тис/см ³	645	450	433	400	
14	6269	27	29	29	32	екстра
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	527	345	307	100	
	КСК, тис/см ³	644	419	400	370	
15	6735	25	26	27	29	вищий
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	513	250	245	234	
	КСК, тис/см ³	512	456	380	382	
16	6957	24	29	30	30	екстра
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	556	300	218	98	
	КСК, тис/см ³	550	420	400	385	
17	7645	25	29	30	32	вищий
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	540	420	360	250	
	КСК, тис/см ³	660	500	430	400	
18	7823	24	26	29	30	вищий
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	557	320	300	250	
	КСК, тис/см ³	680	450	435	390	
19	0368	23	25	26	29	вищий
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	690	357	360	280	
	КСК, тис/см ³	700	510	480	445	
20	0657	25	27	29	30	вищий
	кМАФАнМ, тис.КУО/см ³	670	420	320	240	
	КСК, тис/см ³	720	538	470	398	

В контрольну групу були відібрані тварини, які готувались до сухостійного періоду, і їх показники (соматичні клітини та кількість

мікроорганізмів в молоці) були в межах норми, тобто відповідали гатунку не нижче першого. Перед запуском кожній корові був введений герметик у всі чотири долі вимені. Для здорових корів контрольної групи використовували желеподібний герметик без антимікробного засобу. Тваринам дослідних груп застосовували консервант на основі повідон-йоду для лікування існуючого субклінічного маститу та профілактики виникнення нової інфекції під час сухостійного періоду. Крім того, тваринам, у яких показники молока не відповідали гатунку і мали тенденцію до погіршення, проводили окремий курс лікування.

Як показують результати таблиці, у корів контрольної групи до сухостійного періоду КСК та КМАФАНМ були у межах норми та відповідали гатунку не нижче вищого. Надій на цей період був низьким у корів контрольної та дослідної груп, що відповідає продуктивності перед запуском. Тому продуктивність перед запуском не брали до уваги. У корів, які були відібрані до дослідної групи, були завищені показники КСК та КМАФАНМ перед запуском, що є ознакою розвитку субклінічного маститу.

Після отелення у корів контрольної групи з десяти голів – дві мали завищені показники КСК та КМАФАНМ, що складає 20 %. У корів, хворих на субклінічний мастит, були відсутні клінічні ознаки запалення вимені. У корів контрольної групи для консервації вимені був використаний звичайний герметик без протимікробного засобу.

У корови № 8023 надій зменшився на 25 %, порівняно з періодом до запуску. В перший тиждень збільшились КМАФАНМ на 420,3 %, КСК – на 288,2 %, що вказує на запалення вимені. У корови № 3645 в перший тиждень після отелення погіршилася продуктивність на 23,0 %, підвищилися показники КМАФАНМ на 835,8 %, КСК – на 201,1 %, в порівнянні зі сухостійним періодом. Коровам № 8023 та № 3645 було проведене лікування засобом на основі цефквіну сульфату, який вводили в уражену чверть вимені інтрацистернально по 8 г зі шприця-туба кожні дванадцять годин триразово.

Раніше дослідженнями було встановлено, що ізолювана мікрофлора була чутлива до засобу на основі цефквіну сульфату.

Після проведеного лікування на другий тиждень у корови № 8023 продуктивність збільшилась на 33,0 %, зменшилися показники КМАФАнМ на 22,0 %, КСК – на 44,2 %, порівняно з першим тижнем. Тварина № 3645 також після лікування мала покращені показники продуктивності на 25 %, КМАФАнМ – на 22,5 %, КСК – на 9,3 %, порівняно періодом до лікування.

На третій тиждень у корови № 8023 продуктивність збільшилась на 16,6 %, зменшились КМАФАнМ – на 40,0 %, КСК – на 28,2 %, порівняно з другим тижнем після отелення. У корови № 3645 протягом третього тижня збільшився надій на 16,0 %, КМАФАнМ – на 42,5 %, КСК – на 51,9 %, порівняно з другим тижнем.

В результаті корови № 8023 та № 3645, які мали ознаки маститу після отелення, були проліковані засобом на основі цефквіну сульфату та на третій тиждень мали показники продуктивності та якості молока, що відповідала гатунку «перший», згідно ДСТУ 3662:2018 «Молоко-сировина коров'яче» (2018). У корови № 4520 збільшилася лактація в перший тиждень після отелення на 8,0 %, у другий та третій – на 20,0 %. При цьому показники КМАФАнМ та КСК змінювалися протягом періоду дослідження, однак на третій тиждень якість молока відповідала гатунку «екстра».

Після родів корови № 0123 продуктивність змінювалась протягом дослідного періоду. В перший тиждень надій за лактацію зменшився на 21,4 %, на другий – на 10,7 %, збільшився на третій тиждень – на 7,1 %, порівняно до запуску. Якість молока відповідала гатунку «вищий».

Корова № 6231 після отелення мала продуктивність на першому тижні – на 19,4 % менше, на другому – показники відповідали початковим значенням до запуску. По завершенню експерименту, надій за лактацію збільшився на 12,9 %, і якість молока відповідала гатунку «вищий». Після отелення у тварини № 6045 відбулось підвищення лактації на 4,0 %, на другому тижні на

16,0 %, на третьому на 28,0 %. При цьому критерії молока відповідали гатунку «перший».

У корови №7630 молоковіддача збільшилась на першому тижні на 8,3 %, на другому – на 16,6 %, на третьому – на 29,2 %, порівняно до сухостою. Якість молока була вищого гатунку. Корова №7656 після отелення мала продуктивність на першому та другому тижні аналогічну до періоду запуску. На третьому тижні надій за лактацію збільшився на 8,0 % і якість молока була першого гатунку.

На перший тиждень після отелення у корови № 7659 продуктивність зменшилась на 9,0 %, на другому збільшилась – на 13,6 %, на третьому – на 36,4 %. Гатунок молока був вищий. У корови № 0355 лактація після отелення збільшилась в перший тиждень на 16,6 %, на другий – на 33,3 %, на третій – на 41,6 % і відповідала першому гатунку. Загалом за весь період дослідження у корів контрольної групи якість молока відповідала гатунку «екстра» – 10 %, «вищий» – 40 %, «перший» – 50 %. Відповідно господарство втратило кошти через погіршення якості продукції.

Після отелення у всіх корів дослідної групи рівень КСК та КМАФАНМ був у межах норми і не мав тенденції до збільшення. До запуску у корів цієї групи були ознаки субклінічного маститу і тому консервація вимені була проведена з використанням засобу на основі повідон-йоду. В період сухостою відбулось лікування вимені і показники якості молока та продуктивність повернулись до норми. Так у корови № 0348 продуктивність на перший тиждень після отелення збільшилася на 3,5 %, на другий та третій – на 7,1 %. Якість молока відповідала гатунку «екстра».

Після отелення корова №0944 в перший тиждень збільшила лактацію на 12,5 %, в другий – на 20,8 %, в третій – на 29,1 %, порівняно з періодом до запуску. Якість продукції відповідала гатунку «вищий». У корови № 0956 продуктивність на першому та другому тижні збільшилась на 11,5 %, на третьому – на 15,3 %, показники молока відповідали гатунку «перший». На першому та другому тижні після родів у корови № 6269 лактація збільшилась

на 7,4 %, на третьому – на 18,5 %. Якість молока відповідала гатунку «екстра».

У корови №6735 лактація збільшилась на 4,0 % на першому тижні, на другому – на 8,0 % та на третьому – на 16,0 %, порівняно до сухостою. За критеріями молоко відповідало вищому гатунку. Перший тиждень після отелення для корови № 6957 був сприятливим, і продуктивність збільшилась на 20,8 %, на другому та третьому – на 25,0 %. Якість молока була гатунку «екстра». Для тварини № 7645 перший тиждень почався зі збільшення надою на 16,0 %, другий – на 20,0 %, третій – на 28,0 %. Гатунок молока відповідав критеріям «вищий».

Корова № 7823 після отелення мала продуктивність вищу на 8,3 %, на другий тиждень – на 20,8 %, на третій – на 25,0 %, порівняно до періоду сухостою. Якість продукції відповідала гатунку «вищий». На перший тиждень корова № 0368 мала збільшення лактації на 8,6 %, на другий – на 13,0 %, на третій – на 26,0 %. При цьому якість молока була гатунку «вищий». У корови № 0657 молочна продуктивність після отелення збільшилась на перший тиждень на 8,0 %, на другий – на 16,0 %, на третій – на 20,0 %. Отримана продукція відповідала гатунку «вищий». На період завершення експерименту у корів дослідної групи загальна продуктивність була високою та відповідала якості гатунку «екстра» – 30 %, «вищий» – 60 %, «перший» – 10 %.

3.5.4. Розрахунок економічної ефективності запропонованої схеми лікування та профілактики маститів у корів

Для здійснення розрахунку економічної ефективності запропонованих засобів в господарстві для лікування та профілактики маститу у корів визначали наступні показники: збиток від зниження продуктивності тварин, збитки від зниження якості продукції (молока), сума загального

економічного збитку, сума витрат на проведення лікувально-профілактичних заходів, економічний ефект від проведення лікувальних заходів та економічний ефект на 1 грн витрат.

На першому етапі розраховували економічний збитки від захворювання корів на субклінічний мастит, в сухостійний період:

1.1 Проведення розрахунку вартості ветеринарних препаратів, які були застосовані для лікування:

$$V_{\text{п}} = \text{Ц}_{\text{п}} \times K_{\text{в}} \times M_{\text{хв}};$$

$$V_{\text{п (контр.)}} = 59,10 \times 4 \times 20 = 4728 \text{ грн};$$

$$V_{\text{п (досл.)}} = 48,20 \times 4 \times 20 = 3856 \text{ грн}$$

1.2 Розрахунок економічного ефекту від проведення профілактичних заходів:

$$E_{\text{е}} = 3\text{В (контр.)} - 3\text{В (досл.)}; E_{\text{е}} = 4728 - 3856 = 872 \text{ грн}$$

1.3. Розрахунок економічного ефекту на одну гривню витрат від проведення лікувальних заходів:

$$E_{\text{грн}} = E_{\text{е}} : V_{\text{в}} = 872 : 3856 = 3,81 \text{ грн}$$

2. На другому етапі здійснювали розрахунок збитку від перебігу захворювання на клінічний серозний мастит:

2.1 Розрахунок збитку від захворювань на клінічний серозний мастит, що спричинило зниження продуктивності корів (Z_1):

$$Z_1 = M \times (\text{П}_3 - \text{П}_{\text{хв}}) \times T \times \text{Ц};$$

$$Z_{1 \text{ (контр.)}} = 20 \times (16-8) \times 8 \times 12 = 15\,360 \text{ грн};$$

$$Z_{1 \text{ (досл.)}} = 20 \times (16-8) \times 3 \times 12 = 5\,760 \text{ грн}$$

2.2 Розрахунок збитку від погіршення якості молока, що отримано від перехворілих корів (Z_2):

$$Z_2 = M \times (\text{Ц}_3 - \text{Ц}_{\text{п}});$$

$$Z_{2 \text{ (контр.)}} = 3800 \times (12-6) = 22800 \text{ грн};$$

$$Z_{2 \text{ (досл.)}} = 1450 \times (12-6) = 8700 \text{ грн}$$

2.3 Розрахунок загальної суми економічних збитків (3):

$$З = З_1 + З_2;$$

$$З_{\text{(контр.)}} = 15360 + 22800 = 38160 \text{ грн};$$

$$З_{\text{(досл.)}} = 5760 + 8700 = 14460 \text{ грн}$$

2.4 Проведення розрахунку витрат на ветеринарні заходи:

2.4.1 Проведення розрахунку вартості ветеринарних препаратів, які були використані для лікування корів:

$$В_{\text{п}} = Ц_{\text{п}} \times K_{\text{в}} \times M_{\text{хв}};$$

$$В_{\text{п (контр.)}} = 54,0 \times 6 \times 20 = 6480 \text{ грн};$$

$$В_{\text{п (досл.)}} = 60,30 \times 3 \times 20 = 3618 \text{ грн}$$

2.5. Розрахунок суми збитків та витрат:

$$ЗВ = З + В;$$

$$ЗВ_{\text{(контр.)}} = 38160 + 6480 = 44640 \text{ грн};$$

$$ЗВ_{\text{(досл.)}} = 14460 + 3618 = 18078 \text{ грн}$$

2.6. Розрахунок економічного ефекту від проведення лікувальних заходів:

$$Е_{\text{е}} = ЗВ_{\text{(контр.)}} - ЗВ_{\text{(досл.)}};$$

$$Е_{\text{е}} = 44640 - 18078 = 26562 \text{ грн}$$

2.7. Розрахунок економічного ефекту на одну гривню витрат від проведення лікувальних заходів:

$$Е_{\text{грн}} = Е_{\text{е}} : В_{\text{п}};$$

$$Е_{\text{грн}} = 26562 : 3618 = 7,34 \text{ грн}$$

Таким чином, в результаті досліджень встановлено, що економічний ефект на одну гривню витрат при проведенні лікувальних заходів, направлених на лікування корів від маститу в сухостійний період, становило 3,81 грн, а в лактаційний – 7,34 грн на гривню витрат.

РОЗДІЛ 4

УЗАГАЛЬНЕННЯ, АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Інтенсифікація виробничих процесів в нашій країні забезпечила розвиток молочного скотарства, що забезпечує процес посиленого виробництва молока в умовах промислової технології [14]. Але, спираючись на дані, надані Державною службою статистики України, з початку вересня 2019 року, чисельність великої рогатої худоби складає 1,9 млн, при цьому 448,5 тис. голів складає дійне промислове стадо. Водночас, за даними наданими аналітиками Асоціації виробників молока, посилюється тенденція до зменшення кількості корів щомісяця, а найбільш високі темпи скорочення відмічається в промисловому поголів'ї [71]. Кількість поголів'я ВРХ в Україні за рік російської агресії, на період 1 березня 2023 року, зменшилась кількість на 15,6%, і загальна кількість поголів'я склала 2000409100 гол., зокрема корів - на 15 %, до 1000347300 гол. [17]. Тому завдання збереження та відтворення поголів'я ВРХ для нашої країни є одним з пріоритетних.

Відомо, що одною з провідних причин передчасного вибракування корів являються захворювання репродуктивних органів та молочної залози [35, 60, 242]. Встановлено, що серед хвороб молочних корів особливе місце посідає мастит – це запалення молочної залози. Розвиток маститу відбувається під дією фізичних, хімічних, термічних, а також біологічних чинників [181]. При цьому ця проблема характерна не лише для скотарства України, але й набула поширення у всьому світі, а саме там, де займаються молочним скотарством [91]. Незважаючи на багаторічний досвід та розробку численних лікувальних схем, мастит являється найпоширенішим захворюванням молочного стада у багатьох країнах [6, 15, 26, 166].

Найбільш часто мастити викликаються бактеріальною мікрофлорою в

різних асоціаціях [88]. Ключовим фактором у виникненні і розвитку маститів корів, є умови утримання, тобто відповідність їх зоогігієнічним нормативам [23, 24]. Науковці приділяють значну увагу розробкам засобів профілактики та лікування маститів [268]. Захворювання спричиняється переважно бактеріальними збудниками та класифікується на два типи, а саме контагіозний мастит та мастит середовища [144]. Перший викликається в тому числі контагіозними бактеріями *S. aureus*, *S. agalactiae* і *Mycoplasma spp.* які поширюються від інфікованої корови до здорової корови, як правило, під час доїння через руки, рушники та/або доїльний апарат, який є резервуаром бактерій. Проте, екологічний мастит викликають бактерії, які поширюються переважно за межами доїльного залу, тобто бактерії-збудники походять із середовища корови, такого як підстилка, ґрунт, гній, фекалії та стояча вода [144]. Мастит корів спричиняє збільшення витрат на вирощування, та також негативно впливає на виробництва молока, а саме на його склад та цінність [156, 172]. Екологічний мастит значною мірою залежить від практики управління [144] і, таким чином, вимагає кращих технічних і біологічних інструментів, а також належного заохочення та стимулів [35].

Мастити є однією з головних економічно значущих проблем молочного скотарства, що негативно впливають на якість молока [151, 181, 204] На сьогоднішній день одним з перспективних напрямків розвитку протимаститних препаратів є розробка новітніх засобів на основі сполук йоду [163], так як питання антибіотикорезистентності викликає постійне занепокоєння споживачів [80, 81, 155].

Окремі евентуальні технічні неполадки доїльного обладнання можуть провокувати, на думку ряду авторів, виникнення маститу [4, 33, 241]. На думку інших авторів, велика частина ураження клінічним маститом задніх чвертей вим'я має зв'язок з високою, в порівнянні з передніми чвертями вим'я, продуктивністю, і в свою чергу підвищеною чутливістю до несприятливих чинників довкілля [3].

На сьогодні проблема виникнення антибіотикорезистентності набуває світового масштабу, та може вже розглядатися як загроза національній безпеці [87]. Темпи формування на території України поширення стійких до антибіотиків мікроорганізмів мають тенденцію до суттєвого збільшення, що в подальшому може призвести до рівня доантибіотичного періоду лікування тварин [56].

Неправильне використання даних препаратів сприяє набуття та розвитку явища антибіотикорезистентності, а недотримання термінів каренції застосування препаратів може нести потенційну загрозу здоров'ю споживачів, що враховується в концепції «Єдине здоров'я» [80, 81, 257].

На першому етапі досліджень був проведений аналіз асортименту протимаститних засобів, представлених на ринку України. В результаті досліджень визначено, що асортимент інтрацистернальних протимаститних препаратів представлений 46 найменуваннями, що відображено на офіційній інтернет-сторінці Держпродспоживслужби «Інформація щодо реєстраційних посвідчень готових кормів, преміксів та кормових добавок» [32]. Аналіз препаратів по країні-виробнику показує, що на ринку представлені майже в однаковій кількості препарати вітчизняного виробництва 54,35 %, так і іноземного виробництва 45,65 %, що свідчить про суттєву присутність вітчизняних виробників на ринку протимаститних препаратів. При аналізі складу препаратів визначили що інтрацистернальні препарати в переважній кількості мали комбінований склад – 80,4 %, тоді як однокомпонентні – незначний відсоток серед загальної кількості протимаститних препаратів – 19,6 %.

На нашу думку, доцільним є створення спеціальних умов для стимулювання вітчизняних виробників з метою сприяння розвитку асортименту препаратів даного сегменту ринку.

Дослідження інших авторів з Національного фармацевтичного університету в попередні роки також підтверджують результати наших досліджень [50]. Серед вітчизняних компаній лідерами є НВФ Бровафарма, у

якій зареєстровано десять найменувань лікарських засобів; ХГБФ та O.L.KAR. – по п'ять торгових найменувань. Серед препаратів іноземного виробництва відмічали 6 фірм-виробників, серед них лідерами є: Norbrook (Ірландія), Bioveta (Чехія), Bayer (Німеччина) та Kela (Бельгія), Intervet (Нідерланди), Invesa (Іспанія).

На другому етапі були проведені дослідження динаміки захворювання корів на мастит в умовах ТОВ «Агрофірми Лан» Конотопського району Сумської області. Встановлено, що доїння в господарстві проводиться триразово в доїльних залах на обладнанні компанії GEA Farm Technologies моделі «Ялинка» та «Паралель».

На думку вчених багато факторів сприяють високій поширеності маститу у молочних корів як у господарствах, так і на приватних фермах. До таких складових належать спосіб утримання (прив'язний або безприв'язний), гігієна приміщення та кормів, якість підлоги, якість доїльного обладнання, санація вимені тощо [196]. Травмування вимені та дійок сприяють проникненню мікроорганізмів у дійкові канали та можуть бути причиною субклінічного маститу [227]. Ретельна механічна мийка вимені перед доїнням спеціальними щітками очищує та стимулює дійки, що дає можливість зменшити мікробну контамінацію та запобігти інфікуванню дійкових каналів [204].

При проведенні спостереження за станом молочної залози молочних корів в господарстві із промисловою технологією виробництва молока, встановлено, що показник середньомісячна кількість лактуючих корів в даному господарстві досить стабільний впродовж календарного року. Рівень його коливання від самого високого (квітень) до самого нижчого (жовтень) – не перевершував 15 %, що свідчить про належний стан організаційно-зоотехнічного забезпечення. Проте помітно варіюючий середньомісячний відсоток сухостійних корів (min – 8,75, max – 16,7 %) може вказувати на періодичні проблеми із запліднювальною здатністю корів та не рівномірність процесу розтелення нетелів.

Для боротьби з маститами важливим є вчасна діагностика. Науковцями розроблений інноваційний метод термографічної діагностики та її контроль на мікроскопічному рівні [52, 59].

Відсоток тварин, вперше хворих продовж року, корелював з сезонністю. В зимовий період (січень, лютий та грудень) загальна кількість корів хворих на мастит склала 627 голів. Цей же показник за весняні місяці (березень-травень) становив лише 269 голів, що 2,3 рази нижче за попередню зиму. Наступне суттєве середньо місячне зростання відсотку хворих відзначалось в червні (до 14,15 %). Як найбільш вірогідним приводом його пояснення являлось те, що червень – це був самий спекотливіший місяць літа, так як більшість днів його денна температура була в межах 30-37° С. А уже в останні два літніх місяці та три – осені, кількість «вперше» були в близько рівних показниках (3,08-4,91 %) до наявного фуражного поголів'я.

Отримані показники сезонності маститів дещо нижчі, чим раніше спостерігали іноземні науковці [14], в яких вони варіювали в межах від 6,8 до 21,3 %.

Особливо важливий період для молочних корів – це термін за три тижні до отелення та три тижні після [266]. У цей період можуть виникнути проблеми зі здоров'ям. Створення умов для своєчасної адаптації тварин до нового фізіологічного стану вимагає відповідного збалансованого харчування та дотримання санітарних умов утримання [104].

Дослідники Kovačević *et al.* (2022) визначили, що не зважаючи на тільність, вибіркоче лікування корів з маститом до запуску дає можливість зменшити загальне застосування антибіотиків у молочному стаді [177].

В процесі порівняння показників захворювання корів в залежності від кількості лактацій в даному господарстві в продовж поточного року спостережень, з'ясовано, що відносно загальної кількості хворих тварин, найбільш часто мастит спостерігали у молодих корів перших трьох лактацій (відповідно 18,0; 26,4 та 20,7 %). Найвищі рівні захворювання на мастит

корів в різний час відмічали й зарубіжні дослідники в перші тижні після отелення [92, 126].

При цьому показник «% клінічного маститу» найбільш часто діагностували в зимові місяці (від 94,1 до 89,9 %). Його середній відсоток помітно знижувався навесні (до 72,2 %), дещо зростав у літку – до 83,1 %. З настанням осені – він дуже знижувався (до 49,9 %), а відповідно зростала (до 45,6–52,4 %) доля субклінічних патологій. Це може свідчити про те, що менш тяжкий перебіг та зниження симптомів хвороби, скоріше за все були пов'язаними із підвищенням імунної резистентності у корів стада, внаслідок більш комфортних годівлі та погоди. Ця статистика також може демонструвати досвідченість та ефективність роботи операторів машинного доїння, в обов'язки котрих входить виявлення та виділення корів із клінічним маститом.

Частково це напевне можна пов'язати із їхнім допустимим травматизмом під час лежання, що буває заподіяним іншими тваринами, які всі є безприв'язними.

Таким чином, можемо зробити висновок, що сумарний відсоток корів з патологією молочної залози суттєво різнився по сезонам року. Найбільш високим він був взимку – 14,37 %; дещо нижчим – влітку та в осінній періоді (відповідно 12,16 та 10,32 %), і найнижчим (6,41 %) – у весняні місяці.

Проведеними дослідженнями доведено, що профілактика маститу у корів в період сухостою базується на своєчасному вибракуванні хворих тварин та їх лікуванню перед запуском [216]. Також необхідно застосовувати для консервації вимені герметик з антимікробними властивостями. Крім того, після отелення корів потрібно продовжувати контролювати прояви субклінічного маститу та своєчасно застосовувати проводити ротацію протимікробними засобами, до яких ізольована мікрофлора проявляє найбільшу чутливість.

За даними дослідників Hasan *et al.*, 2022, близько 137 видів мікроорганізмів можуть викликати запалення молочної залози у корів.

Основною причиною субклінічного маститу у корів та інших видів тварин вважаються бактерії [160].

Дослідження Tomanić *et al.*, (2023) показують, що за припинення використання консервантів на основі протимікробного засобу, здоров'я вимені погіршується [239]. Протягом періоду сухостою у вимені розвинулась інтрамамарна інфекція і після отелення, який є фактором стресу, у корів проявились ознаки маститу [195].

На ринку України представлені препарати на основі сполук йоду іноземного виробництва, які вже використовуються в молочному скотарстві, тому перспективним є створення вітчизняного препарату. В результаті проведених досліджень визначена гостра та хронічна токсичність експериментального протимаститного препарату, яка склала 1670 мг/кг ваги. Розрахунок середньосмертельної дози був проведений двома методами за Г.Першиним та Г. Кербером, результати цих розрахунків співпали, що свідчить про достовірність отриманого результату. Використання даного препарату дозволить забезпечити ефективні профілактику і лікування при маститах корів в післяродовий період. Отримані нами дані свідчать, що досліджений препарат відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

Дослідження препарату Йодомаст проводили в умовах віварію Сумського національного аграрного університету. Для цього було сформовано дві групи корів (дослідна та контрольна) по 5 голів кожна, корови входили в період сухостою. При цьому використовували для дослідної групи препарат Йодомаст, а для контрольної - препарат Бровамаст С.

В результаті досліджень встановлено, що препарати Бровамаст-С та Йодомаст показали високу лікувальну ефективність при застосуванні тваринам, хворим на мастит, в сухостійний період. При проведенні лікування під дією препаратів вірогідно збільшилася кількість білку в середньому в контрольній (на 11,79 г/л) та дослідній групі (на 24,36 г/л). Також

збільшувалася кількості альбумінів, проте в контрольній групі різниця між показниками до лікування та після хоч і склала в середньому 0,44 г/л, але не мала вірогідності. В дослідній групі, де застосовувався препарат Йодомаст, різниця між показниками початку та закінчення лікування склала в середньому 3,12 г/л та була вірогідною, що свідчить про більшу ефективність нового препарату Йодомаст.

В обох групах тварин під дією препаратів вірогідно збільшувалося альбуміново-глобулінове співвідношення і в контрольній групі в середньому воно було більше на 0,34 од., а в дослідній на 0,40 од., що свідчить про ефективність обох препаратів.

Одним з найважливіших показників гомеостазу організму є концентрація сечовини та азот-сечовини в сироватці крові. Підвищений вміст цих речовин свідчить про порушення балансу в організмі. Під дією препаратів, які використовувалися в досліді, кількість сечовини вірогідно знижувалась в середньому на 0,19 ммоль/л в контрольній групі та 0,90 ммоль/л – в дослідній групі. Також знижувався показник азот сечовини в контрольній групі в середньому на 9,22 мг/дл, а в дослідній зниження було на 12,43 мг/дл.

Аналізуючи отримані дані можемо стверджувати, що концентрація Ig G, на початку лікування в дослідній та контрольній групі була вище, що свідчить про розвиток запалення. Кількість імуноглобулінів G в дослідній та контрольній групі з лікуванням знизилася, проте була невірогідною.

Показники рівня Ig M та Ig A на початку захворювання були нижче рівня, що спостерігались у неуражених тварин, проте їх рівень підвищився в результаті застосування препаратів Йодомаст та Бровамаст С і їх рівні вірогідно не відрізнялись від показників здорових тварин.

В результаті досліджень концентрації циркулюючих імунних комплексів у крові корів, хворих на мастит, в сироватці крові було встановлено, що їх кількість в більш ніж в 20 разів перевищує показники у здорових тварин. Це вказує на пригніченням захисних сил організму тварин, хворих на мастит.

Препарати Йодомаст та Бровамаст С стимулюють захисні сили організму та сприяють їх відновленню. Препарати стимулюють збільшення показників БАСК (на 9,35 % (Бровамаст С) та на 11,98 % (Йодомаст)) та ЛАСК (на 8,24 % (Бровамаст С) та на 10,23 % (Йодомаст)) і підвищують їх до показників, характерних для неуражених тварин, таким чином, що вірогідної різниці між ними нема.

Також досліджували показники лейкограми дослідних корів після застосування препаратів Бровамаст С та Йодомаст. Отримані результати свідчать про те, що кількість лейкоцитів збільшується після застосування препаратів Бровамаст С та Йодомаст, вони виступають стимуляторами. Вірогідно зростала кількість еозинофілів в групах, де застосовували препарати. В групі, де застосовували препарат Бровамаст С, на відміну від групи, де застосовували Йодомаст, збільшилась кількість паличкоядерних нейтрофілів на 2,63 %. Кількість лімфоцитів та моноцитів в групі, де застосовувався препарат Йодомаст, не має вірогідної різниці з аналогічними показниками у групі неуражених тварин, що свідчить про його ефективність.

Таким чином, при дослідженні біохімічних показників крові, показників імунітету, лейкограми корів, можемо стверджувати, що препарат Йодомаст показав себе як ефективний лікувальний засіб для лікування корів під час сухостійного періоду.

На наступному етапі досліджували властивості препарату Сульфацил. Токсичний вплив препарату Сульфацил на дослідних щурів починається в дозі від 1200 мг/кг. В результаті розрахунку за методом Г. Першина гостра токсичність препарату Сульфацил при внутрішньошлунковому введенні щурам склала 1610 мг на кг ваги. Для білих щурів середньосмертельна доза препарату Сульфацил розрахована за методом Г. Кербера (1931) становить 1610 мг препарату на 1 кг маси тварини.

Таким чином, згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 за класом токсичності препарат Сульфацил у концентрації 2,5 %

при введенні в шлунок білим щурам відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

Перевірка ефективності препарату Сульфацеф проводилась в умовах господарства «Лан». За результатами каліфорнійського тесту та аналізів молока було створено дві групи корів по десять голів. Першій дослідній групі було застосовано дослідній групі препарат Сульфацеф, а другу дослідну групу тварин лікували за допомогою препарату Бровамаст 1Д, препарату який застосовується в господарстві згідно схеми лікування.

Дослідженнями встановлено, що застосування препаратів Сульфацеф та Бровамаст-1Д мали лікувальну ефективність при застосуванні тваринам хворих на мастит, в лактаційний період. Застосування препарату Сульфацеф сприяло вірогідному збільшенню кількості білку групі (на 15,82 г/л), а в другій дослідній групі – Бровамаст 1Д (на 12,44 г/л).

Кількість альбумінів вірогідно зросла в першій дослідній групі 8,27 г/л., а в другій дослідній групі 4,9 г/л.

Альбуміново-глобулінове співвідношення в обох групах тварин під дією препаратів вірогідно збільшувалося в групі, де застосовували Сульфацеф в середньому воно було більше на 0,36 од., а в дослідній групі, де застосовували Бровамаст 1Д, – на 0,37 од., що свідчить про ефективність обох препаратів.

Крім того, препарат Сульфацеф впливав на кількість сечовини, яка знижувалася на 1,22 ммоль/л; в другій дослідній групі зниження склало 1,14 ммоль/л. Також знижувався показник азот сечовини в контрольній групі в середньому на 9,22 мг/дл, а в дослідній зниження було на 12,43 мг/дл.

В результаті досліджень встановлено, що застосування для першої групи препарату Сульфацеф призвело до одужання всіх тварин дослідної групи. В другій дослідній групі, де застосовувався Бровамаст 1Д, ефективність лікування була гірша та склала 4 тварини з 5, що свідчить про більшу ефективність препарату Сульфацеф для лікування корів з маститом.

Корів готували до сухостійного періоду після ретельного дослідження на мастит, оскільки переводити тварин у запуск необхідно із здоровим вим'ям. Тому на початку експерименту були перевірені всі корови, які готувались в запуск. В молоці тварин визначали КСК та КМАФАНМ.

Тварини були поділені за результатами перевірки на контрольну та дослідну групи. Всього до дослідження було залучено 65 тварин. У контрольній групі кількість соматичних клітин в середньому склала 450 тис/см³, КМАФАНМ – 130 тис.КУО/см³, орієтовна втрата молока при таких показниках – 3,5 %, надій – 25,7 кг/добу. Основну частку контрольної групи склали корови другої лактації. До дослідної групи увійшли тварини в основному третьої лактації з молочною продуктивністю до сухостою 23,6 %. В середньому в дослідній групі КСК було 600 тис/см³, КМАФАНМ – 550 тис.КУО/см³.

Була сформована група контролю з десяти корів, в молоці яких виявляли низький вміст соматичних клітин та мікроорганізмів. Здоровим коровам консервацію вимені проводили желеподібним герметиком без антимікробного засобу, для профілактики потрапляння мікроорганізмів у дійковий канал в період сухостою.

Під час дослідження корів на мастит був проведений моніторинг на ізольовані патогенні мікроорганізми, переважну кількість виділених збудників склали *S. aureus* (22 %), *S. agalactiae* (18 %), *E. coli* (16 %), *S. epidermidis* (15 %) та *S. uberis* (14 %).

За результатами проведених досліджень було встановлено, що високу чутливість виділена мікрофлора проявляла до засобу на основі повідон-йоду та цефквіну сульфату [143]. Найбільш резистентні були бактерії роду *Mycoplasma spp.* та дріжджові грибки роду *Candida*.

Гігієна вимені дуже важлива і впливає на ризик розвитку субклінічного маститу спричиненого стафілококами та стрептококами, які у великій кількості знаходяться на шкірі вимені [204]. Тому тваринам дослідної групи, у яких був підвищений вміст КСК та КМАФАНМ, консервацію вимені

проводили засобом на основі повідон-йоду для попередження розвитку інтрамамарної інфекції.

Після проведення консервації вимені в контрольній та дослідній групах проводили спостереження весь період тільності за коровами. Після отелення проводили повторне дослідження корів на мастит та контролювали продуктивність.

В контрольну групу були відібрані тварини, які готувались до сухостійного періоду, і їх показники (соматичні клітини та кількість мікроорганізмів в молоці) були в межах норми, тобто відповідали гатунку не нижче першого. Перед запуском кожній корові був введений герметик у всі чотири долі вимені. Для здорових корів контрольної групи використовували желеподібний герметик без антимікробного засобу. Тваринам дослідних груп застосовували консервант на основі повідон-йоду для лікування існуючого субклінічного маститу та профілактики виникнення нової інфекції під час сухостійного періоду. Крім того, тваринам, у яких показники молока не відповідали гатунку і мали тенденцію до погіршення, проводили окремий курс лікування. Як показують результати таблиці, у корів контрольної групи до сухостійного періоду КСК та КМАФАНМ були у межах норми та відповідали гатунку не нижче вищого. Надій на цей період був низьким у корів контрольної та дослідної груп, що відповідає продуктивності перед запуском. Тому продуктивність перед запуском не брали до уваги. У корів, які були відібрані до дослідної групи, були завищені показники КСК та КМАФАНМ перед запуском, що є ознакою розвитку субклінічного маститу.

Після отелення у корів контрольної групи з десяти голів – дві мали завищені показники КСК та КМАФАНМ, що складає 20 %. У корів контрольної групи для консервації вимені був використаний звичайний герметик без протимікробного засобу.

Після отелення у всіх корів дослідної групи рівень КСК та КМАФАНМ був у межах норми і не мав тенденції до збільшення. До запуску у корів цієї групи були ознаки субклінічного маститу і тому консервація вимені була

проведена з використанням засобу на основі повідон-йоду. В період сухостою відбулось лікування вимені і показники якості молока та продуктивність повернулись до норми.

Для здійснення розрахунку економічної ефективності запропонованих засобів в господарстві для лікування та профілактики маститу у корів визначали наступні показниками: збиток від зниження продуктивності тварин, збитки від зниження якості продукції (молока), сума загального економічного збитку, сума витрат на проведення лікувально-профілактичних заходів, економічний ефект від проведення лікувальних заходів та економічний ефект на 1 грн витрат.

Таким чином, в результаті досліджень встановлено, що економічний ефект на одну гривню витрат при проведенні лікувальних заходів, направлених на лікування корів від маститу в сухостійний період, становило 3,81 грн, а в лактаційний – 7,34 грн на гривню витрат.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі досліджень обґрунтовані методи профілактики маститів корів. Запропоновані та впроваджені у виробництво новітні лікувальні антимаститні інтерцистернальні препарати Йодомаст та Сульфацил.

1. При аналізі структури ринку препаратів встановлено, що вітчизняне виробництво складає 54,35 %, а іноземне – 45,65 %, що свідчить про суттєву присутність вітчизняних виробників на ринку протимаститних препаратів. Інтрацистернальні препарати в переважній кількості мали комбінований склад – 80,4 %, тоді як однокомпонентні – незначний відсоток серед загальної кількості протимаститних препаратів – 19,6 %.

2. Сумарний відсоток корів з патологією молочної залози суттєво різнився по сезонам року. Найбільш високим він був взимку – 14,37 %; дещо нижчим – влітку та в осінній періоді (відповідно 12,16 та 10,32 %), і найнижчим (6,41 %) – у весняні місяці. Найвищий відсоток патологій молочної залози лактуючих корів, окрім першого місяця лактації (14,9 %), ще відзначували на четвертий і п'ятий місяці лактації (відповідно 13,7 та 11,4 %). Показник «% маститу вперше» системно зростав з першого по п'ятий місяць – від 14,9 до 36,9 %. Водночас, повторні захворювання на рівні понад 90 % відмічали безперервно з шостого по одинадцятий місяць після лактації включно.

3. При розрахунку середньосмертельної дози протимаститного препарату Йодомасту отриманий результат – 1670 мг/кг ваги, препарат Сульфацил - 1610 мг/кг ваги. Згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 за класом токсичності два протимаститні препарати при введенні в шлунок білим щурам відносяться до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

4. Лікування тварин від маститу засобом на основі цефквіну сульфату (Сульфацеф) інтрацистернально в уражену чверть вимені по 8 г зі шприця-туба кожні дванадцять годин триразово мало позитивний ефект. Застосування препарату Сульфацеф сприяло вірогідному збільшенню кількості білку в групі (на 15,82 г/л); кількість альбумінів на 8,27 г/л; альбуміново-глобулінове співвідношення на 0,36 од., кількість сечовини знижувалася на 1,22 ммоль/л; показник азот сечовини зниження було на 12,43 мг/дл порівняно з контролем. Через тиждень відбулось відновлення продуктивності та якості молока до гатунку «перший».

5. При проведенні лікування під дією препарату Йодомаст вірогідно збільшилася кількість білку в середньому дослідній групі на 24,36 г/л; кількість альбумінів на 3,12 г/л. порівняно з контролем. Корови дослідної групи, з наявністю субклінічного маститу, яким для обробки вимені був застосований засіб на основі повідон-йоду (Йодомаст), після отелення мали здорове вим'я і якість молока, яка відповідала гатунку «екстра» – 30 %, «вищий» – 60 %, «перший» – 10 %.

6. Застосування препаратів Йодомаст та Сульфацеф мали економічний ефект на одну гривню витрат при проведенні лікувальних заходів, направлених на лікування корів з маститом в сухостійний період, становило 3,81грн, а в лактаційний становило 7,34 грн на гривню витрат.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. На основі матеріалів дисертації розроблені науково-методичні рекомендації «Розробка ефективних методів лікування дійних корів за клінічного та субклінічного маститу». Суми. 24 с. (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 12 від 25.04.2022 року).
2. Розроблені препарати Сульфацеф та Йодомаст пропонуємо використовувати в виробничих умовах для лікування та профілактики маститів корів в умовах промислових комплексів.
3. Матеріали дисертаційної роботи рекомендуємо використовувати при вивченні курсів «Ветеринарне акушерство» для магістрів факультету ветеринарної медицини Сумського НАУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антибиотики в молоке: в чем их опасность и как обнаружить (2021). Режим доступа: <http://surl.li/cmaqf>.
2. Апатенко, В.М., Стегній, Б.Т. & Головка, В.О. (2009). Загальна ветеринарна мікробіологія: *навч. посібник*. Харків : РВВ ХДЗВА. 294 с.
3. Байдевятов, Ю.А. & Байдевятова, Ю.В. (2019). Поширення маститу та особливості ураження чвертей молочної залози у корів різних порід у господарствах Сумської області. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. № 2, С. 227-231. Режим доступу: <https://doi.org/10.31210/visnyk2019.02.30>
4. Баркова, А. С. (2018). Влияние современных технологий машинного доения на состояние молочной железы коров. *Ветеринария*. № 6. С. 41-45.
5. Бащенко, М.І., Мандигра, М.С., Стегній Б.Т. & Герілович, А.П. (2015) Актуальні проблеми продовольчої безпеки (біологічна безпека, якість та безпечність продукції АПК). *Ветеринарна медицина*. № 100. С. 12–16
6. Березовський, А. В., Фотіна, Т. І. & Хомутов, С. Л. (2010). Методичні рекомендації щодо альтернативних методів корекції та запобігання маститу у корів. Київ. 16с.
7. Березовський, А.В. (1995). Препарати для ветеринарної медицини. К.: Урожай. 208 с.
8. Березовський, А.В., Ображей, А.Ф. & Ситнік, В.А. (2017). Законодавчі та практичні аспекти дослідження молока сирого на вміст антибіотиків при його закупівлі. *Тваринництво сьогодні*. №3. С. 64-67.
9. Березовський, А.В., Фотіна, Т.І., Левченко, А.Г. & Максименко, П.М. (2015). Сучасні засоби для санації шкіри вимені корів і санітарної обробки доїльного обладнання на молочно-товарних фермах: Методичні рекомендації. Суми. 12 с.

10. Березовський, А.В., Фотіна, Т.І., Улько, Л.Г. & Хомутов, С.Л. (2011). Поширення бактеріозів корів та визначення основного спектру бактеріальної мікрофлори, яка бере участь у виникненні і розвитку маститу, метриту та хвороб кінцівок. *Технічний бюлетень*, Львів. №1, (2). С. 101-106.
11. Березовський, А.В., Фотіна, Т.І. & Хомутов, С.Л. (2010). Методичні рекомендації щодо альтернативних методів корекції та запобігання маститу у корів. Київ. 16 с.
12. Березовський, А.В., Харенко, М.І. & Любецький, В.І. (2018). Фізіологія та патологія молочної залози у тварин: Навчальний посібник. К.: ДІА. 474 с.
13. Березовський, А.В. & Хомутов, С.Л. (2009). Визначення терапевтичної ефективності препарату «ВетОкс-1000» при маститах у корів. *Науково-технічний бюлетень*. Львів. Вип.10 (№3). С. 57-61.
14. Богуш, А.А., Иванов В.И. & Голынец В.Г. (2001). Заболеваемость коров маститами на животноводческих фермах. *Ветеринарная медицина Беларуси*. № 1. С. 41-42.
15. Богуш, А.А., Иванов, В.И. & Бородия, Л.В. (2009). Мастит коров и меры его профилактики. Минск: Белпринт. 160 с.
16. Бровафарма: Ветеринарні препарати для свійських і домашніх тварин Режим доступу: <http://brovafarma.com.ua/media/katalogs/Brovapharma.Ltd-%D1%81atalogue-UA-web.pdf>
17. В Україні поголів'я великої рогатої худоби за рік скоротилося на 15,6% (2019). - Асоціація виробників молока. Режим доступу: <https://interfax.com.ua/news/economic/900290.html>
18. Влізло, В.В. (2004). Фізіологічно-біохімічні методи досліджень у біології тваринництва та вет. медицини. *Довідник*. Львів : Ін-т біології тварин. 399 с.
19. Влізло, В.В. & Левченко, В.І. (2004). Клінічна діагностика внутрішніх хвороб тварин. К. : Урожай. 256 с.
20. Гамавит Форте иммуномодулятор и противовирусный препарат для

животных (2021). Режим доступу: <https://zoodom.kiev.ua/ru/gamavetfarm-gamavit-forte-immunomoduljator-i-protivovirusnyj-preparat-dlja-zhivotnyh.html>.

21. Георгиевский, В.И. (1990). Физиология сельскохозяйственных животных: учебное пособие М.: Агропромиздат. 511 с

22. Головки, А.Н., Ушкалов, В.А. & Скрипник, В.Г. (2007). Микробиологические и вирусологические методы исследования в ветеринарной медицине. Справочное пособие. Под редак. А.Н. Головки. Х.: НТМТ. 435 с.

23. Демчук, М.В., Андрусин, Й.В. & Гаврилец, Є.С. (1994). Гігієна тварин: Практикум. К.: Сільгоспосвіта. 328 с.

24. Демчук, М.В., Чорний, М.В., Високос, М.П. & Павлюк, Я. С. (1996). Гігієна тварин. К. : Урожай. 384 с.

25. Довбня, А.О., Березовський, А.В. & Фотіна, Г.А. (2019). Динаміка захворювання корів на мастит в умовах промислового виробництва молока. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Т. 21, № 96. С. 171-176.

26. Дойтц А. В. & Обритцхаузер В. (2010). Здоровье вымени и качество молока: Практическое пособие. Пер. с немецкого. Киев: Артур Медиен Украина, 174 с.

27. ДСТУ 3662:2018 Молоко-сировина коров'яче. Технічні умови. Режим доступу: http://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=77350

28. ДСТУ 7357:2013 Молоко та молочні продукти. Методи мікробіологічного контролювання. Режим доступу: http://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page?id_doc=84675

29. ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій (ISO/IEC 17025:2005, IDT). Режим доступу: http://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=50873

30. Евглевская, Е. П., Швец, М. И., Скребнева, Е. Н., Евглевский, А.А., Воробьева, Н. В. & Кудряшова, Ж. А. (2009). Новые подходы в лечении острого послеродового эндометрита и мастита коров. *Вестник аграрной науки*. № 17 (2). С. 45-47.

31. Імплементацийний регламент комісії (ЄС) 2018/150 від 30 січня 2018 року про внесення змін до Імплементацийного регламенту (ЄС) 2016/1240 стосовно методів дослідження та оцінювання якості молока і молочних продуктів, що підпадають під дію державних інтервенцій та відповідають критеріям для надання допомоги на зберігання на складах приватного користування. Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_035-18#Text

32. Інформація щодо реєстраційних посвідчень готових кормів, преміксів та кормових добавок. Режим доступу: <https://dpss.gov.ua/bezpechnist-harchovih-produktiv-ta-veterinarna-medicina/informaciya-shchodo-reyestracijnih-posvidchen>

33. Климов, Н. Т., Михалёв, В. И., Нежданов, А. Г. & Першин, С. С. (2013). Технологические параметры машинного доения и заболеваемость коров маститами. *Ветеринария*. №8. С. 37-39.

34. Кондрахин, И.П., Архипов, А.В. & Левченко, В.И. (2004). Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник; под ред. В. Н. Сайтаниди. М. : КолосС. 520 с.

35. Король, С.А. (2013). Основні захворювання ВРХ на молочних фермах України. Ч. 2. Профілактика маститу корів. *Сучасна ветеринарна медицина*. № 6. С. 56-58.

36. Косенко, М.В., Достоєвський, П.П. & Березовський, А.В. (1999). Довідник ветеринарних препаратів і кормових добавок зарубіжного виробництва. К.: Ветінформ. 352 с.

37. Коцюмбас, І.Я. (2006). Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. Львів: Тріада плюс. 360 с.

38. Крижанівський, Я.Й. (2002). Оцінка ефективності

протимаститних заходів на молочній фермі *Наук. вісник Львівської держ. академії вет. медицини ім. С.З. Гжицького*. Т. 4, №5. С. 119–121.

39. Лабораторные исследования в ветеринарии: биохимические и иммунологические. Справочник (1991). Москва : Агропромиздат. 63 с.

40. Левицька, В.А., Мушинський, А.Б. & Березовський, А.В. (2020). Визначення параметрів дипропілату у молоці корів, після застосування їм терапевтичних доз препарату Імкар-120. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. №4. С. 170-175. doi: 10.31210/visnyk2020.04.21

41. Левченко, В. І., Влізло, В. В. & Кондрахін, І. П. (2004). Клінічна діагностика внутрішніх хвороб тварин; за ред. В.І. Шевченка. Біла Церква. С. 452–472.

42. Левченко, В.І., Влізло, В.В. & Кондрахін, І.П. (2002). Ветеринарна клінічна біохімія. Біла Церква: БДАУ. 400 с.

43. Левченко, В.І., Головаха, В. І. & Кондрахін, І. П. (2010). Методи лабораторної клінічної діагностики хвороб тварин; за ред. В.І. Левченка. Київ: Аграрна освіта. 424 с.

44. Левченко, В.І., Новожицький, Ю. М. & Сахнюк, В.В. (2004). Біохімічні методи дослідження крові тварин : метод. реком. Київ. 104 с.

45. Мастизим. Режим доступу: <https://beleka.by/catalog/veterinary/udder/mastizim/>

46. Метод визначення бактерій групи кишкових паличок (коліформних бактерій) ГОСТ 30518-97. Міждержавний стандарт України, 1998. 47 с.

47. Метод визначення бактерій роду *Salmonella*. ДСТУ/ISO 6579:2006. К.: Держспоживстандарт України, 2007. 80 с.

48. Метод визначення кількості мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів. МВ 15.2-5.3-004:2007 К.: Держспоживстандарт України, 2008. 220 с.

49. Методики діагностики и лечения маститов. Режим доступу: <https://www.belagrogen.by/inform/blog/79-metodiki-diagnostiki-i-lecheniya-mastitov.html>

50. Немченко А. С., Полова Ж. М., Назаркіна В. М. & Сімонян Л. С. (2017). Маркетингові дослідження ринку ветеринарних лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні маститу великої рогатої худоби. *Upravlînnâ, ekonomîka ta zabezpečennâ âkosti v farmacii*, No. 2 (50). С. 93-97.

51. Обов'язковий мінімальний перелік досліджень сировини, продукції тваринного та рослинного походження, комбікормової сировини, комбікормів, вітамінних препаратів та ін., які слід проводити в державних лабораторіях ветеринарної медицини і за результатами яких видається ветеринарне свідоцтво (Ф-2). К., 2004. 30с. (Нормативні директивні правові документи).

52. Пастернак, А., Склярів, П. & Жигалова, О. (2017). Термографічна діагностика маститу та контроль його на мікроскопічному рівні. *Науковий вісник ЛНУ ветеринарної медицини та біотехнологій. Серія: Ветеринарні науки.* № 19 Вип. 82. С. 159-165. Режим доступу: <https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/1357>

53. Плацента денатурована емульгована (ПДЕ) - унікальний препарат для лікування широкого спектру хвороб. Режим доступу: <http://usnasuperbio.com.ua/page/placenta-denaturovana-emulsovana-pde-ta-ii-vplyv-na-zdorovja-tvaryn>

54. Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>.

55. Протимаститні препарати. Для корів без обмеження і не впливають на якість молока. Режим доступу: <https://violli.kiev.ua/protimastitni-preparati-dlya-koriv-bez-obmezheniya-i-ne-vplivayut-na-yakist-moloka/>

56. Салманов А. Г. & Вернер О. М. (2017). Резистентність мікроорганізмів до антибіотиків глобальна проблема, яка загрожує національній безпеці України. *Інфекційний контроль та антимікробна резистентність у галузі громадського здоров'я і ветеринарії: матеріали Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю. м. Київ, 01 черв. 2017 р. С. 9–*

12.

57. Свіржевська Є.Л. Практичні аспекти вирішення проблем маститу у корів. Режим доступу: <https://www.biotestlab.ua/ua/articles/praktichni-aspekti-virishennia-problem-mastitu-u-koriv/>

58. Синодекс. Засіб для очищення сосків до та після доїння із вмістом репеленту. Режим доступу: <https://iskofita.com.ua/product/sinodeks-zasib-dlya-ochishennya-soskiv-do-ta-pislya-doyinnya-iz-vmistom-repelentu/>

59. Склярів П., Федоренко С., Науменко С., Онищенко О., Білий Д., Милостивий Р., Вакулик В. & Кураксіна Л. (2023). Інфрачервона термографія як метод діагностики репродуктивних патологій у тварин. *Multidisciplinary Reviews*. Vol. 6. Is. 2, e2023007. <https://doi.org/10.31893/multirev.2023007>

60. Стефаник, В. Ю. & Шпак, М. О. (2012). Мастит у нетелів і корів-первісток. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького*. Т.14. № 2 (1). С. 318-329. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnu_2012_14_2\(1\)_61](http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnu_2012_14_2(1)_61)

61. Тирпак, І.А. & Березовський, А.В. (1997). Препарат ветеринарний БРОВАМАСТ - С. Технічні умови ТУ У 46.15.264-1997. 15 с.

62. У корови мастит: чим лікувати, антибіотики, препарати, мазь
Режим доступу: <http://poradum.com/poradi-dlya-domu/gospodarstvo/u-korovi-mastit-chim-likuvati-antibiotiki-preparati-maz.html>

63. Фляк, Л.І. & Березовський, А.В. (1997). Препарат ветеринарний БРОВАМАСТ 2Д. Технічні умови ТУ У 46.15.266-1997. 23 с.

64. Харенко, М.І., Березовський, А.В. & Краєвський, А.Й. (2011). Довідник по застосуванню фармакологічних засобів в акушерстві, гінекології, андрології та біотехнології відтворення тварин. Київ: ДІА. 255 с.

65. Хоменко В. І. (1998). Практикум з ветеринарно-санітарної експертизи з основами технології та стандартизації продуктів тваринництва та рослинництва. К.: Ветінформ. 240 с.

66. Хоменко, В.І., Ковбасенко, В.М. & Оксамитний, М.К. (1995). Ветеринарно-санітарна експертиза з основами технології і стандартизації продукції тваринництва. К. : Сільгоспосвіта. 711с.
67. Хомутов С.Л. & Березовський А.В. (2009). Определение терапевтической эффективности препарата «Метрисан» при маститах коров. *Инновационное развитие аграрного сектора экономики: взгляд молодых ученых* : Сб. докл. Междунар. научно-практ. конф. (г. Курск, 9-11 декабря 2009 г). Курск: Из-во КГСХА, 2010. С. 164-169.
68. Хомутов, С.Л. & Березовський, А.В. (2010). З'ясування впливу протимаститних препаратів на показники крові корів. *Науковий збірник Сум. НАУ*. Суми. №8(27). С. 142-145.
69. Хоулт, Дж., Криг, Н., Снит, П., Стейли, Дж. & Уилльямс С. (1997). *Определитель бактерий Берджи*. М.: Мир. Т.1. 585 с.
70. Черепахина, Л. А. (2009). Комплексный подход к профилактике мастита у коров. *Вестник аграрной науки*. № 17 (2). С. 44-45.
71. Чисельність дійних корів в Україні продовжує скорочуватися. Режим доступу: <https://avm-ua.org/uk/post/ciselnist-dijnih-koriv-v-ukraini-prodovzue-skorocuvatisa>
72. Якубчак О.М. (2008). Збірник науково-методичних рекомендацій з ветеринарно-санітарної експертизи. К.: «Біопром.» 256 с.
73. Якубчак, О.М. & Хоменко, В.І. (2005). Ветеринарно-санітарна експертиза з основами технології і стандартизації продукції тваринництва. К.: ТОВ Біопром. 2005. 799 с.
74. Abureema, S., Smooker, P., Malmo, J., & Deighton, M. (2014). Molecular epidemiology of recurrent clinical mastitis due to *Streptococcus uberis*: evidence of both an environmental source and recurring infection with the same strain. *Journal of dairy science*. Vol. 97. Is.1. P. 285–290. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7074>

75. Adkins, P.R.F. & Middleton, J.R. (2018). Methods for diagnosing mastitis. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* Vol.34. P. 479–91. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2018.07.003>
76. Aghamohammadi, M., Haine, D., Kelton, D.F., Barkema, H.W., Hogeveen, H., Keefe, G.P. & Dufour S. (2018). Herd-level mastitis-associated costs on Canadian dairy farms. *Front Vet Sci.* Vol.5. P.100.
77. Amini, B., Baghchesaraie, H. & Faghihi, M.H.O. (2009). Effect of different sub MIC concentrations of penicillin, vancomycin and ceftazidime on morphology and some biochemical properties of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Iranian J Microbiol.* Vol.1. Is.43. P.7.
78. Ammer, M.R., Zaman, S., Khalid, M., Bilal, M., Erum, S., Huang, D. & Che, S. (2016). Optimization of antibacterial activity of Eucalyptus tereticornis leaf extracts against Escherichia coli through response surface methodology. *J. Radiation Res Appl Sc.* Vol. 9. P. 376–385. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2016.05.001>.
79. Anantasook, N., Wanapat, M., Cherdthong, A. & Gunun, P. (2013). Effect of plants containing secondary compounds with palm oil on feed intake, digestibility, microbial protein synthesis and microbial population in dairy cows. *Asian-Australas J Anim.* Vol.26. Is. 820. P. 6. <https://doi.org/10.5713/ajas.2012.12689>.
80. Antimicrobial resistance. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>
81. Antimicrobial Resistance. Codex alimentarius FAO-WHO. Home Food and Agriculture Organization of the United Nations. <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/thematic-areas/antimicrobial-resistance/en>
82. Arslan, S. & Özkardes, F. (2007). Slime production and antibiotic susceptibility in *Staphylococci* isolated from clinical samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* Vol. 102. P. 29–33. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762007000100004>.
83. Asli, A., Brouillette, E. & Ster, C. (2017). Antibiofilm and antibacterial effects of specific chitosan molecules on *Staphylococcus aureus* isolates associated

with bovine mastitis. *PloS One*. Vol. 12. e0176988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176988>.

84. Bannerman, D.D. (2009). Pathogen-Dependent Induction of Cytokines and Other Soluble Inflammatory Mediators during Intramammary Infection of Dairy Cows. *J. Anim. Sci.* Vol. 87. P. 10–25. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1187>.

85. Bardhan, D. (2013). Estimates of economic losses due to clinical mastitis in organized dairy farms. *Indian J Dairy Sci.* Vol. 66. P 168–172.

86. Bayril, T., Yildiz, A.S., Akdemir, F., Yalcin C., Köse, M. & Yilmaz, O. (2015). The technical and financial effects of parenteral supplementation with selenium and vitamin E during late pregnancy and the early lactation period on the productivity of dairy cattle. *Asian-Australas J Anim Sci.* Vol.28. Is. 1133. P. 9. <https://doi.org/10.5713/ajas.14.0960>.

87. Beceiro A., Tomás M. & Bou G. (2013). Antimicrobial resistance and virulence: A successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin. Microbiol. Rev.* Vol. 26. Is.2. P. 185–230.

88. Bhutto, A., Murray, R. & Woldehiwet, Z. (2012). California mastitis test scores as indicators of subclinical intra-mammary infections at the end of lactation in dairy cows. *Res Vet Sci.* Vol. 92. Is.13. P.7. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.10.006>.

89. Bierbaum, G. & Sahl, H-G. (2009). Lantibiotics: mode of action, biosynthesis and bioengineering. *Curr Pharm Biotechnol.* Vol.10. P. 2–18. <https://doi.org/10.2174/138920109787048616>.

90. Biggs, A. (2017). Update on dry cow therapy 1. antibiotic v non-antibiotic approaches. *In Practice.* Vol.39. P. 255–72.

91. Blowey, R.W. & Edmondson, P. (2010). Mastitis control in dairy herds. 2nd ed. Oxfordshire, UK: CAB International. 266 p.

92. Blum, S. E., Heller, E. D., Jacoby, S., Krifucks, O. & Leitner, G. (2017). Comparison of the immune responses associated with experimental bovine mastitis

caused by different strains of *Escherichia coli*. *Journal of Dairy Research*. Vol. 84 (2). P. 190-197. <https://doi.org/10.1017/S0022029917000206>.

93. Bogni, C., Odierno, L. & Raspanti, C. (2011). War against mastitis: current concepts on controlling bovine mastitis pathogens. In: Méndez-Vilas A, editor. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*. Badajoz, Spain: Formatex Research Center. P. 94-483.

94. Bouchard, D. S., Seridan, B., Saraoui, T., Rault, L., Germon, P., Gonzalez-Moreno, C., Nader-Macias, F. M., Baud, D., François, P., Chuat, V., Chain, F., Langella, P., Nicoli, J., Le Loir, Y., & Even, S. (2015). Lactic Acid Bacteria Isolated from Bovine Mammary Microbiota: Potential Allies against Bovine Mastitis. *PloS one*. Vol. 10(12). e0144831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144831>

95. Bradley, A. (2002). Bovine mastitis: an evolving disease. *Vet J*. Vol. 164. P 116–28. <https://doi.org/10.1053/tvj.2002.0724>

96. Bradley, A.J., Breen, J., Payne, B., White, V. & Green M.J. (2015). An investigation of the efficacy of a polyvalent mastitis vaccine using different vaccination regimens under field conditions in the United Kingdom. *J Dairy Sci*. Vol. 98:1706–20. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8332>.

97. Breen, J. (2019). The importance of teat disinfection in mastitis control. *Livestock*. Vol. 24:122–8. <https://doi.org/10.12968/live.2019.24.3.122>.

98. Burmølle, M., Thomsen, T. R., Fazli, M., Dige, I., Christensen, L., Homøe, P., Tvede, M., Nyvad, B., Tolker-Nielsen, T., Givskov, M., Moser, C., Kirketerp-Møller, K., Johansen, H. K., Høiby, N., Jensen, P. Ø., Sørensen, S. J., & Bjarnsholt, T. (2010). Biofilms in chronic infections - a matter of opportunity - monospecies biofilms in multispecies infections. *FEMS immunology and medical microbiology*. Vol. 59(3). P. 324–336. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00714.x>

99. Cao, L., Wu, J., Xie, F., Hu, S., & Mo Y. (2007). Efficacy of nisin in treatment of clinical mastitis in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*. Vol. 90:3980–5. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0153>.

100. Carvalho, C., Costa, A.R., Silva, F., & Oliveira, A. (2017). Bacteriophages and their derivatives for the treatment and control of food-producing animal infections. *Crit Rev Microbiol.* Vol. 43. P. 583–601. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1271309>.
101. Castelani, L., Arcaro, J. R. P., Braga, J. E. P., Bosso, A. S., Moura, Q., Esposito, F., Sauter, I. P., Cortez, M., & Lincopan, N. (2019). Short communication: Activity of nisin, lipid bilayer fragments and cationic nisin-lipid nanoparticles against multidrug-resistant *Staphylococcus* spp. isolated from bovine mastitis. *Journal of dairy science.* Vol. 102 (1). P. 678–683. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15171>
102. Ceotto-Vigoder, H., Marques, S. L., Santos, I. N., Alves, M. D., Barrias, E. S., Potter, A., Alviano, D. S., & Bastos, M. C. (2016). Nisin and lysostaphin activity against preformed biofilm of *Staphylococcus aureus* involved in bovine mastitis. *Journal of applied microbiology.* Vol. 121 (1). P. 101–114. <https://doi.org/10.1111/jam.13136>
103. Chandra, G., Aggarwal, A., Singh, A.K., Kumar, M., & Upadhyay, R.C. (2013). Effect of vitamin E and zinc supplementation on energy metabolites, lipid peroxidation, and milk production in peripartum sahiwal cows. *Asian-Australas J Anim Sci.* Vol. 26:1569–76. <https://doi.org/10.5713/ajas.2012.12682>.
104. Cheng, Z., Meng, Z., Tan, D., Datsomor, O., Zhan, K., Lin, M., & Zhao, G. (2022). Effects of supplementation of sodium acetate on rumen fermentation and microbiota in postpartum dairy cows. *Frontiers in microbiology.* Vol. 13, article number 1053503. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1053503>.
105. Cho, B.-W., Cha, C.-N., Lee, S.-M., et al. (2015). Therapeutic effect of oregano essential oil on subclinical bovine mastitis caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Korean J Vet Res.* Vol. 55:253–7. <https://doi.org/10.14405/kjvr.2015.55.4.253>.
106. Chow, J.C., Young, D.W., Golenbock, D.T., Christ, W.J., & Gusovsky, F. (1999). Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced

- signal transduction. *J Biol Chem.* Vol. 274:10689–92.
<https://doi.org/10.1074/jbc.274.16.10689>.
107. Cobirka, M., Tancin, V., & Slama, P. (2020). Epidemiology and classification of mastitis. *Animals.* Vol. 10:2212.
<https://doi.org/10.3390/ani10122212>
108. Cotter, P.D., Hill, C., & Ross, R.P. (2005). Food microbiology: bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol.* Vol. 3:777–88. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1273>.
109. Cotter, P.D., Ross, R.P., & Hill, C. (2013). Bacteriocins – a viable alternative to antibiotics? *Nat Rev Microbiol.* Vol. 11. P. 95–105. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2937>.
110. Curone, G., Filipe, J., Cremonesi, P., Trevisi, E., Amadori, M., Pollera, C., Castiglioni, B., Turin, L., Tedde, V., Vigo, D., Moroni, P., Minuti, A., Bronzo, V., Addis, M. F., & Riva, F. (2018). What we have lost: Mastitis resistance in Holstein Friesians and in a local cattle breed. *Research in veterinary science.* Vol. 116. P. 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.11.020>
111. Dang, A.K., Prasad, S., De, K., Pal, S., Mukherjee, J., & Sandeep, I.V.R.(2013). Effect of supplementation of vitamin E, copper and zinc on the in vitro phagocytic activity and lymphocyte proliferation index of peripartum Sahiwal (*Bos indicus*) cows. *J Anim Physiol Anim Nutr.* Vol. 97:315–32. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2011.01272.x>
112. Das, D., Panda, S.K., Jena, B., & Sahoo, A.K. (2018). Economic impact of subclinical and clinical mastitis in Odisha, India. *Int J Curr Microbiol App Sci.* Vol.7 (03). P. 3651–3654.
113. Bastos, M.doC., Coelho, M. L., & Santos, O. C. (2015). Resistance to bacteriocins produced by Gram-positive bacteria. *Microbiology (Reading, England).* Vol. 161.(Pt 4). P. 683–700. <https://doi.org/10.1099/mic.0.082289-0>
114. De Visscher, A., Piepers, S., Haesebrouck, F., & De Vlieghe, S. (2016). Intramammary infection with coagulase-negative staphylococci at

parturition: Species-specific prevalence, risk factors, and effect on udder health. *J Dairy Sci.* Vol. 99:6457–69. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10458>.

115. De Vliegher, S., Fox, L., Piepers, S., McDougall, S., & Barkema, H. (2012). Invited review: Mastitis in dairy heifers: nature of the disease, potential impact, prevention, and control. *J Dairy Sci.* Vol. 95:1025–40. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-4074>.

116. Deb, R., Kumar, A., Chakraborty, S., et al. (2013). Trends in diagnosis and control of bovine mastitis: a review. *Pak J Biol Sci.* Vol. 16:1653–61. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2013.1653.1661>.

117. Dhingra, S., Rahman, N. A. A., Peile, E., Rahman, M., Sartelli, M., Hassali, M. A., Islam, T., Islam, S., & Haque, M. (2020). Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. *Frontiers in public health.* Vol. 8. 535668. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.535668>

118. Dias, R.S., López, S., Montanholi, Smith B., Haas, L.S., Miller, S.P., & France, J. (2013). A meta-analysis of the effects of dietary copper, molybdenum, and sulfur on plasma and liver copper, weight gain, and feed conversion in growing-finishing cattle. *J Anim Sci.* Vol. 91:5714–23. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-6195>

119. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>

120. Down, P., Bradley, A.J., Breen, J., Hudson, C. & Green, M.J. (2016). Current management practices and interventions prioritised as part of a nationwide mastitis control plan. *Vet Rec.* Vol. 178. P. 449. <https://doi.org/10.1136/vr.103203>.

121. Drackley, J.K. (1999). Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *J Dairy Sci.* Vol.82:2259–73. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(99\)75474-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(99)75474-3).

122. Du Preez, J. (2000). Bovine mastitis therapy and why it fails: continuing education. *J South Afr Vet Assoc.* Vol. 71:a714. <https://doi.org/10.4102/jsava.v71i3.714>.
123. Eastridge, M.L. (2006). Major advances in applied dairy cattle nutrition. *J Dairy Sci.* Vol.89:1311–23. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72199-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72199-3)
124. El Hafez, S.M.A., Ismael, A.B., Mahmoud, M.B., & Elaraby, A-KA. (2013). Development of new strategy for non-antibiotic therapy: bovine lactoferrin has a potent antimicrobial and immunomodulator effects. *Adv Infect Dis.* Vol. 3:185–92. <https://doi.org/10.4236/aid.2013.33027>.
125. Elhadidy, M. & Zahran, E. (2014). Biofilm mediates *Enterococcus faecalis* adhesion, invasion and survival into bovine mammary epithelial cells. *Lett Appl Microbiol.* Vol. 58:248–54. <https://doi.org/10.1111/lam.12184>.
126. Erskine, R. J., Bartlett, P. C., Van Lente, J. L., & Phipps C. R. (2002). Efficacy of Systemic Ceftiofur as a Therapy for Severe Clinical Mastitis in Daily Cattle. *Journal of Dairy Science.* Vol. 85 (10). P. 2571-2575.
127. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. (1986). Retrieved from <https://rm.coe.int/168007a67b>.
128. Ezzat Alnakip, M., Quintela-Baluja, M., Böhme, K., Fernández-No, I., Caamaño-Antelo, S., Calo-Mata, P., & Barros-Velázquez, J. (2014). The Immunology of Mammary Gland of Dairy Ruminants between Healthy and Inflammatory Conditions. *Journal of veterinary medicine.* № 659801. <https://doi.org/10.1155/2014/659801>
129. Fadlelmula, A., Al Dughaym, A.M., Mohamed, G.E., Al Deib, M.K., & Al Zubaidy, A.J. (2009). Bovine mastitis: epidemiological, clinical and etiological study in a Saudi Arabian large dairy farm. *Bulg J Vet Med.* Vol. 12. P. 199–206.

130. Fair, R.J. & Tor, Y. (2014). Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspect Medicin Chem* 6:25–64. *Perspect Medicin Chem*. Vol. 6:25–64. <https://doi.org/10.4137/PMC.S14459>.
131. Fan, J., Zeng, Z., Mai, K., Yang, Y., Feng, J., Bai, Y., Sun, B., Xie, Q., Tong, Y., & Ma, J. (2016). Preliminary treatment of bovine mastitis caused by *Staphylococcus aureus*, with trx-SA1, recombinant endolysin of *S. aureus* bacteriophage IME-SA1. *Veterinary microbiology*. Vol. 191. P. 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.06.001>.
132. Federman, C., Joo, J., Almario, J., Salaheen, S., & Biswas, D. (2016). Citrus-derived oil inhibits *Staphylococcus aureus* growth and alters its interactions with bovine mammary cells. *J Dairy Sci*. Vol. 99:3667–74. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10538>.
133. Federman, C., Ma, C., & Biswas, D. (2016). Major components of orange oil inhibit *Staphylococcus aureus* growth and biofilm formation, and alter its virulence factors. *J Med Microbiol*. Vol. 65:688–95. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000286>.
134. Felipe, V., Breser, M. L., Bohl, L. P., Rodrigues da Silva, E., Morgante, C. A., Correa, S. G., & Porporatto, C. (2019). Chitosan disrupts biofilm formation and promotes biofilm eradication in *Staphylococcus* species isolated from bovine mastitis. *International journal of biological macromolecules*. Vol. 126. P. 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.159>
135. Fernandes, J.B.C., Zanardo, L.G., Galvão, N.N., Carvalho, I.A., Nero, L.A., & Moreira, M.A.S. (2011). *Escherichia coli* from clinical mastitis: serotypes and virulence factors. *J Vet Diagn Invest*. Vol. 23:1146–52. <https://doi.org/10.1177/1040638711425581>.
136. Field, D., O'Connor, R., Cotter, P.D., Ross, R.P., & Hill, C. (2016). *In vitro* activities of nisin and nisin derivatives alone and in combination with antibiotics against *Staphylococcus* biofilms. *Front Microbiol*. Vol. 7:508. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00508>.

137. Fratini, F., Casella, S., Leonardi, M., Pisseri, F., Ebani, V. V., Pistelli, L., & Pistelli, L. (2014). Antibacterial activity of essential oils, their blends and mixtures of their main constituents against some strains supporting livestock mastitis. *Fitoterapia*. Vol. 96. P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.04.003>
138. Fratini, F., Mancini, S., Turchi, B., Friscia, E., Pistelli, L., Giusti, G., & Cerri, D. (2017). A novel interpretation of the Fractional Inhibitory Concentration Index: The case *Origanum vulgare* L. and *Leptospermum scoparium* J. R. et G. Forst essential oils against *Staphylococcus aureus* strains. *Microbiological research*. Vol. 195. P. 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2016.11.005>
139. Freick, M., Frank, Y., Steinert, K., Hamedy, A., Passarge, O., & Sobiraj, A. (2016). Mastitis vaccination using a commercial polyvalent vaccine or a herd-specific *Staphylococcus aureus* vaccine. Results of a controlled field trial on a dairy farm. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 44(4), 219–229. <https://doi.org/10.15653/TPG-150912>
140. Fu, Y., Gao, R., Cao, Y., Guo, M., Wei, Z., Zhou, E., Li, Y., Yao, M., Yang, Z., & Zhang, N. (2014). Curcumin attenuates inflammatory responses by suppressing TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice. *International immunopharmacology*, 20(1), 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.01.024>
141. Galip, N., Polat, U., & Biricik, H. (2010). Effects of supplemental humic acid on ruminal fermentation and blood variables in rans. *Ital J Anim Sci*. 9:390–3. <https://doi.org/10.4081/ijas.2010.e74>
142. Gao, X. J., Guo, M. Y., Zhang, Z. C., Wang, T. C., Cao, Y. G., & Zhang, N. S. (2015). Bergenin Plays an Anti-Inflammatory Role via the Modulation of MAPK and NF- κ B Signaling Pathways in a Mouse Model of LPS-Induced Mastitis. *Inflammation*, 38(3), 1142–1150. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-0079-8>
143. Garch, F., Youala, M., Simjee, S., Moyaert, H., Klee, R., Truszkowska, B., Rose, M., Hocquet, D., Valot, B., Morrissey, I., de Jong, A., &

VetPath Study Group (2020). Antimicrobial susceptibility of nine udder pathogens recovered from bovine clinical mastitis milk in Europe 2015-2016: VetPath results. *Veterinary microbiology*, 245, article number 108644. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108644>.

144. Garcia, A. (2004). Contagious vs. environmental mastitis. Extension Extra. Paper 126. http://openprairie.sdstate.edu/extension_extra/126.

145. Garcia, M., Elsasser, T.H., Biswas, D., & Moyes, K.M. (2015). The effect of citrus-derived oil on bovine blood neutrophil function and gene expression *in vitro*. *J Dairy Sci.* 98:918–26. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8450>.

146. Garkavenko, T.O., Gorbatyuk, O.I., Kozytska, T.G., Anriashchuk, V.O., Garkavenko, V.M., Dybkova, S.M., & Azirkina, I.M. (2021). Methodical recommendations for determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs, K.: DNDILVSE, 101.

147. Garrett, T.R., Bhakoo, M., & Zhang, Z. (2008). Bacterial adhesion and biofilms on surfaces. *Prog Nat Sci.* ;18:1049–56. <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2008.04.001>.

148. Gilbert, F.B., Cunha, P., Jensen K., et al. (2013). Differential response of bovine mammary epithelial cells to *Staphylococcus aureus* or *Escherichia coli* agonists of the innate immune system. *Vet Res.*44:40. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-40>.

149. Gomes, F., & Henriques, M. (2016). Control of bovine mastitis: old and recent therapeutic approaches. *Curr Microbiol.* 72:377–82. <https://doi.org/10.1007/s00284-015-0958-8>

150. Gomes, F., Saavedra, M.J., & Henriques, M. (2016). Bovine Mastitis Disease/Pathogenicity: Evidence of the Potential Role of Microbial Biofilms. *Pathog. Dis.* 74:ftw006. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw006>.

151. Gonçalves, J.L., Kamphuis, C., Martins, C.M.M.R., Barreiro, J.R., Tomazi, T., Gameiro, A.H., Hogeveen, H., & dos Santos M.V. (2018). Bovine subclinical mastitis reduces milk yield and economic return. *Livest. Sci.*; 210:25–32. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2018.01.016>.

152. Guo, M., Cao, Y., Wang, T., Song, X., Liu, Z., Zhou, E., Deng, X., Zhang, N., & Yang, Z. (2014). Baicalin inhibits *Staphylococcus aureus*-induced apoptosis by regulating TLR2 and TLR2-related apoptotic factors in the mouse mammary glands. *European journal of pharmacology*, 723, 481–488. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.032>
153. Guo, M., Zhang, N., Li, D., Liang, D., Liu, Z., Li, F., Fu, Y., Cao, Y., Deng, X., & Yang, Z. (2013). Baicalin plays an anti-inflammatory role through reducing nuclear factor- κ B and p38 phosphorylation in *S. aureus*-induced mastitis. *International immunopharmacology*, 16(2), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.03.006>
154. Guo, Y.F., Xu, N.N., Sun, W., Zhao, Y., Li, C., & Guo, M. (2017). Luteolin reduces inflammation in *Staphylococcus aureus*-induced mastitis by inhibiting NF- κ B activation and MMPs expression. *Oncotarget*. 8:28481–93. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16092>.
155. Hadzevych, O.V., Paliy, A.P., Kinash, O.V., Petrov, R.V., & Paliy, A.P. (2019). Antibiotic resistance of microorganisms isolated from milk. *World of medicine and biology*, 3(69), 2245-250 <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-3-69-245-250>.
156. Halasa, T., Huijps, K., Østerås, O., & Hogeveen, H.. (2007). Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: a review. *Vet Q*. 29(1):18–31.
157. Hamel, J., Zhang, Y., Wentz, N., & Krömker, V. (2020). Non-*S. aureus* staphylococci (NAS) in milk samples: Infection or contamination? *Vet Microbiol*. 242:108594. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108594>
158. Hamid, S., Bhat, M. A., Mir, I. A., Taku, A., Badroo, G. A., Nazki, S., & Malik, A. (2017). Phenotypic and genotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis. *Veterinary world*, 10(3), 363–367. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.363-367>
159. Hartung, T. (2010). Comparative analysis of the revised Directive 2010/63/EU for the protection of laboratory animals with its predecessor

- 86/609/EEC – a t4 report. *Altex – Alternatives to animal experimentation*, 27(4), 285-303. <https://doi.org/10.14573/altex.2010.4.285>.
160. Hasan, M.S., Kober, A.K.M.H., Rana, E.A., & Bari, M.S. (2022). Association of udder lesions with subclinical mastitis in dairy cows of Chattogram, Bangladesh. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 10(2), 226-235. <https://doi.org/10.17582/journal.aavs/2022/10.2.226.235>.
161. Hashemzadeh-Cigari, F., Khorvash, M., Ghorbani, G. R., Kadivar, M., Riasi, A., & Zebeli, Q. (2014). Effects of supplementation with a phytobiotics-rich herbal mixture on performance, udder health, and metabolic status of Holstein cows with various levels of milk somatic cell counts. *Journal of dairy science*, 97(12), 7487–7497. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-7989>
162. He, X., Wei, Z., Zhou, E., Chen, L., Kou, J., Wang, J., & Yang, Z. (2015). Baicalein attenuates inflammatory responses by suppressing TLR4 mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways in LPS-induced mastitis in mice. *International immunopharmacology*, 28(1), 470–476. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.07.012>
163. Heikkilä, A.M., Liski, E., Pyörälä, S., & Taponen, S. (2018). Pathogen-specific production losses in bovine mastitis. *J. Dairy Sci.* 101:9493–9504. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14824>.
164. Hossain, M., Paul, S., Hossain M., Islam, M., & Alam M. (2017). Bovine mastitis and its therapeutic strategy doing antibiotic sensitivity test. *Austin J Vet Sci Anim Husb.* 4:1030.
165. Hu, J., Shi, J., Chang, H., Li, D., Yang, M., & Kamagata, Y. (2008). Phenotyping and genotyping of antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from a natural river basin. *Environmental science & technology*, 42(9), 3415–3420. <https://doi.org/10.1021/es7026746>
166. Hulps, K., Lam, T. J., & Hogeveen H. (2010). Costs of mastitis: facts and perception. *S. Dairy Res.* (75), 113-120.

167. Islam, K.M.S., Schumacher, A., & Gropp, J.M. (2005). Humic acid substances in animal agriculture. *Pak J Nutr.* 4:126–34. <https://doi.org/10.3923/pjn.2005.126.134>
168. Ismail, Z.B. (2017). Mastitis vaccines in dairy cows: Recent developments and recommendations of application. *Vet World.* 10:1057–62. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.1057-1062>.
169. Jeong, C. H., Cheng, W. N., Bae, H., Lee, K. W., Han, S. M., Petriello, M. C., Lee, H. G., Seo, H. G., & Han, S. G. (2017). Bee Venom Decreases LPS-Induced Inflammatory Responses in Bovine Mammary Epithelial Cells. *Journal of microbiology and biotechnology*, 27(10), 1827–1836. <https://doi.org/10.4014/jmb.1706.06003>
170. Jin, X., Wang, K., Liu, H., Hu, F., Zhao, F., & Liu, J. (2016). Protection of bovine mammary epithelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative cell damage by resveratrol. *Oxid Med Cell Longev.* <https://doi.org/10.1155/2016/2572175>. 2572175.
171. Jørgensen, H. J., Nordstoga, A. B., Sviland, S., Zadoks, R. N., Sølverød, L., Kvitle, B., & Mørk, T. (2016). Streptococcus agalactiae in the environment of bovine dairy herds--rewriting the textbooks?. *Veterinary microbiology*, 184, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.12.014>
172. Kalinska, A., Gołębiowski, M., & Wójcik, A.. (2017). Mastitis pathogens in dairy cattle – a review. *World Sci News.* 89:22–31.
173. Kaper, J.B., Nataro, J.P., & Mobley, H.L. (2004). Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol.* 2:123–40. <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>.
174. Kawai, T. & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 11:373–84. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>.
175. Kibebew, K. (2017). Bovine mastitis: A review of causes and epidemiological point of view. *J Biol Agric Healthc.* 7:1–14.

176. Klaas, I.C. & Zadoks, R.N. (2018). An update on environmental mastitis: Challenging perceptions. *Transbound Emerg Dis.* 65 (Suppl 1):166–85. <https://doi.org/10.1111/tbed.12704>.
177. Kovačević, Z., Mihajlović, J., Mugoša, S., Horvat, O., Tomanić, D., Kladar, N., & Samardžija, M. (2022). Pharmacoeconomic Analysis of the Different Therapeutic Approaches in Control of Bovine Mastitis: Phytotherapy and Antimicrobial Treatment. *Antibiotics*, 12(1), 11. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010011>.
178. Król, J., Brodziak, A., Litwińczuk, Z., & Litwińczuk, A. (2013). Effect of age and stage of lactation on whey protein content in milk of cows of different breeds. *Pol J Vet Sci.* 16:395–7. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2013-0055>.
179. Krömker, V., Reinecke, F., Paduch, J-H., & Grabowski, N. (2014). Bovine *Streptococcus uberis* intramammary infections and mastitis. *Clin Microbial.* 3:4. <https://doi.org/10.4172/2327-5073.1000157>.
180. Kuhla, B. (2020). Review: Pro-inflammatory cytokines and hypothalamic inflammation: implications for insufficient feed intake of transition dairy cows. *Animal.* Mar. 14(S1):s65-s77. <https://doi.org/10.1017/S1751731119003124>.
181. Lakew, B.T., Fayera, T. & Ali, Y.M. (2019). Risk factors for bovine mastitis with the isolation and identification of *Streptococcus agalactiae* from farms in and around Haramaya district, eastern Ethiopia. *Trop Anim Health Prod.* 51:1507–13. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01838-w>.
182. Lanctôt, S., Fustier, P., Taherian, A.R., Bisakowski, B., Zhao, X., & Lacasse, P. (2017). Effect of intramammary infusion of chitosan hydrogels at drying-off on bovine mammary gland involution. *J Dairy Sci.* 100:2269–81. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12087>.
183. Landin, H., Mörk, M.J., Larsson, M., & Waller, K.P. (2015). Vaccination against *Staphylococcus aureus* mastitis in two Swedish dairy herds. *Acta Vet Scand.* 57:81. <https://doi.org/10.1186/s13028-015-0171-6>.

184. Lejonklev, J., Kidmose, U., Jensen, S., Petersen, M. A., Helwing, A. L. F., Mortensen, G., Weisbjerg, M. R., & Larsen, M. K. (2016). Short communication: Effect of oregano and caraway essential oils on the production and flavor of cow milk. *Journal of dairy science*, *99*(10), 7898–7903. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-10910>
185. Liang, D., Li, F., Fu, Y., Cao, Y., Song, X., Wang, T., Wang, W., Guo, M., Zhou, E., Li, D., Yang, Z., & Zhang, N. (2014). Thymol inhibits LPS-stimulated inflammatory response via down-regulation of NF- κ B and MAPK signaling pathways in mouse mammary epithelial cells. *Inflammation*, *37*(1), 214–222. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9732-x>
186. Lundberg, Å., Nyman, A-K., Aspán, A., Börjesson, S., Unnerstad, H.E., & Waller, KP. (2016). Udder infections with *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, and *Streptococcus uberis* at calving in dairy herds with suboptimal udder health. *J Dairy Sci.* *99*:2102–17. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9487>
187. Mather, K. R. A. (1951). Fisher's Statistical Methods for Research Workers: An Appreciation. *Journal of the American Statistical Association*. Vol. 46, No 253. P. 51–54. <https://doi.org/10.2307/2280093>
188. Matsui, T. (2012). Vitamin C nutrition in cattle. *Asian-Australas J Anim Sci.* *25*:597–605. <https://doi.org/10.5713/ajas.2012.r.01>.
189. Maturu, P., Overwijk, W.W., Hicks, J, Ekmekcioglu, S., Grimm, E.A., & Huff, V. (2014). Characterization of the inflammatory microenvironment and identification of potential therapeutic targets in wilms tumors. *Transl Oncol.* *7*:484–92. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2014.05.008>.
190. McAuliffe, L., Ellis, R.J., Miles, K., Ayling, R.D., & Nicholas, R.A. (2006). Biofilm formation by mycoplasma species and its role in environmental persistence and survival. *Microbiology.* *152*:913–22. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28604-0>.

191. Melchior, M., Vaarkamp, H., & Fink-Gremmels, J. (2006). Biofilms: a role in recurrent mastitis infections? *Vet J.* ;171:398–407. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.01.006.
192. Mordmuang, A., & Voravuthikunchai, S.P. (2015). *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk leaf extract: an alternative approach for the treatment of staphylococcal bovine mastitis. *Res Vet Sci.* 102:242–246. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.07.018>.
193. Muthaiyan A., Martin E.M., & Natesan S. (2012). Antimicrobial effect and mode of action of terpeneless cold-pressed Valencia orange essential oil on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Appl Microbiol.* 112:1020–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05270.x>.
194. National Research Council, *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*. 7th rev. ed. Washington, DC, USA: National Academy Press; (2001). Available online at: <http://www.nmconline.org/wp-content/uploads/2016/08/RECOMMENDED-MASTITIS-CONTROL-PROGRAM-International.pdf>.
195. Ndahetuye, J. B., Twambazimana, J., Nyman, A.K., Karege, C., Tukei, M., Ongol, M.P., Persson, Y., & Båge, R. (2020). A cross sectional study of prevalence and risk factors associated with subclinical mastitis and intramammary infections, in dairy herds linked to milk collection centers in Rwanda. *Preventive veterinary medicine*, 179, article number 105007. doi: [10.1016/j.prevetmed.2020.105007](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105007)
196. Neculai-Valeanu, A.S., & Ariton, A.M. (2022). Udder Health Monitoring for Prevention of Bovine Mastitis and Improvement of Milk Quality. *Bioengineering*, 9(11), 608 <https://doi.org/10.3390/bioengineering9110608>.
197. Nicholas, R.A., Fox, L.K., & Lysnyansky, I. (2016). Mycoplasma mastitis in cattle: To cull or not to cull. *Vet J.* ;216:142–7. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.08.001>.
198. Oliveira, M., Bexiga, R., Nunes, S.F., & Vilela, C.L. (2011). Invasive potential of biofilm-forming *Staphylococci* bovine subclinical mastitis isolates. *J Vet Sci.* 12:95–7. <https://doi.org/10.4142/jvs.2011.12.1.95>.

199. Oliver, S. P., Almeida, R. A., Gillespie, B. E., Headrick, S. J., Dowlen, H. H., Johnson, D. L., Lamar, K. C., Chester, S. T., & Moseley, W. M. (2004). Extended ceftiofur therapy for treatment of experimentally-induced *Streptococcus uberis* mastitis in lactating dairy cattle. *Journal of dairy science*, 87(10), 3322–3329. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73468-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73468-2)
200. Oogai, Y., Matsuo, M., Hashimoto, M., Kato, F., Sugai, M., & Komatsuzawa, H. (2011). Expression of virulence factors by *Staphylococcus aureus* grown in serum. *Applied and environmental microbiology*, 77(22), 8097–8105. <https://doi.org/10.1128/AEM.05316-11>
201. Orbeseal® Bismuth Subnitrate
<https://www.zoetisus.com/products/dairy/orbeseal-teat-sealant>
202. Orellano, M.S., Isaac, P., Breser, M.L., et al. (2019). Chitosan nanoparticles enhance the antibacterial activity of the native polymer against bovine mastitis pathogens. *Carbohydr Polym.* 213:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.02.016>.
203. OxyCide® Peroxide Sanitizing Teat Dip
<https://www.centralagsupply.com/wp-content/uploads/2017/08/OXYCIDE.pdf>
204. Paliy, A., Aliiev, E., Paliy, A., Ishchenko, K., Shkromada, O., Musiienko, Y., Plyuta, L., Chekan, O., Dubin, R., & Mohutova, V. (2021). Development of a device for cleansing cow udder teats and testing it under industrial conditions. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 1(1 (109)), 43-53. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2021.224927>.
205. Pașca, C., Mărghitaș, L., Dezmirean, D., Bobiș, O., Bonta, V., Chirilă, F., Matei, I., & Fiț, N. (2017). Medicinal Plants Based Products Tested on Pathogens Isolated from Mastitis Milk. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(9), 1473. <https://doi.org/10.3390/molecules22091473>
206. Pellegrino, M.S., Frola, I.D., Natanael, B., Gobelli, D., Nader-Macias, M.E.F., & Bogni, C.I. (2019). *In vitro* characterization of lactic acid bacteria isolated from bovine milk as potential probiotic strains to prevent bovine

mastitis. *Probiotics Antimicro Prot.* 11:74–84. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9383-6>.

207. Pereira, A.V., Silva, V.A., Freitas, A.F.R., Pereira, M.S.V., Trevisan, L.F.A., & Costa M.R.M. (2010). Extratos vegetais: atividade antimicrobiana e genética sobre plasmídios de resistência a antibióticos em microrganismos. *Rev Biol Farmac.* 4:60–65.

208. Pérez, V. K. C., Custódio, D. A. C., Silva, E. M. M., de Oliveira, J., Guimarães, A. S., Brito, M. A. V. P., Souza-Filho, A. F., Heinemann, M. B., Lage, A. P., & Dorneles, E. M. S. (2020). Virulence factors and antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Brazil. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 51(4), 2111–2122. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00363-5>

209. Piccart, K., Vasquez, A., Piepers, S., De Vlieghe, S., & Olofsson, T.C. (2016). Lactic acid bacteria from the honeybee inhibit the *in vitro* growth of mastitis pathogens. *J Dairy Sci.* 99:2940–4. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10208>.

210. Porter, J., Anderson, J., Carter, L., Donjacour, E., & Paros, M. (2016). *In vitro* evaluation of a novel bacteriophage cocktail as a preventative for bovine coliform mastitis. *J Dairy Sci.* ;99:2053–62. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9748>.

211. Rainard, P., Foucras, G., Fitzgerald, J.R., Watts, J.L., Koop, G., & Middleton J.R. (2017) Knowledge gaps and research priorities in *Staphylococcus aureus* mastitis control. *Transbound Emerg Dis.* 2017; 00:000–000. <https://doi.org/10.1111/tbed.12698>

212. Rainard, P., Gilbert, F.B., Germon, P., & Foucras, G. (2021). Invited review: A critical appraisal of mastitis vaccines for dairy cows. *J Dairy Sci.* 104(10):10427-10448. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20434>

213. Ricci, A., Allende, A., & Bolton, D. (2017). Risk for the development of Antimicrobial Resistance (AMR) due to feeding of calves with milk containing residues of antibiotics. *EFSA J.* 2017;15:e04665. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4665>.

214. Rosini R., & Margarit I. (2015). Biofilm formation by *Streptococcus agalactiae*: influence of environmental conditions and implicated virulence factors. *Front Cell Infect Microbiol.* 5:6. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00006>.
215. Róžańska, H., Lewtak-Piłat, A., Kubajka, M., & Weiner, M. (2019). Occurrence of enterococci in mastitic cow's milk and their antimicrobial resistance. *J Vet Res.* 63:93–7. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2019-0014>.
216. Ruegg, P.L. (2017). A 100-year review: Mastitis detection, management, and prevention. *J Dairy Sci.* 100:10381–97. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13023>.
217. Saidi, R., Khelef, D., & Kaidi, R. (2013). Bovine mastitis: prevalence of bacterial pathogens and evaluation of early screening test. *Afr J Microbio Res.* 7:777–782.
218. Samoilova, Z., Smirnova, G., Muzyka, N., & Oktyabrskya, O. (2014). Medicinal plant extracts variously modulate susceptibility of *Escherichia coli* to different antibiotics. *Microbiol Res.* 169:307–313. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2013.06.013>.
219. Sampimon, O.C., Lam, T.J.G.M., Mevius, D.J., Schukken, Y.H., & Zadoks, R.N. (2011). Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine milk samples. *Vet Microbiol.* 150:173–179. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.01.017>.
220. Scali, F., Camussone, C., Calvinho, L.F., Cipolla, M., & Zecconi, A. (2015). Which are important targets in development of *S. aureus* mastitis vaccine? *Res Vet Sci.* 100:88–99. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.03.019>.
221. Schmenger, A., & Krömker, V. (2020). Characterization, cure rates and associated risks of clinical mastitis in Northern Germany. *Vet Sci.* 7:170. <https://doi.org/10.3390/vetsci7040170>.
222. Schreiner, D., & Ruegg, P. (2002). Effects of tail docking on milk quality and cow cleanliness. *J Dairy Sci.* 85:2503–11. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74333-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74333-6).

223. Schukken, Y. H., Bronzo, V., Locatelli, C., Pollera, C., Rota, N., Casula, A., Testa, F., Scaccabarozzi, L., March, R., Zalduendo, D., Guix, R., & Moroni, P. (2014). Efficacy of vaccination on *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci intramammary infection dynamics in 2 dairy herds. *Journal of dairy science*, 97(8), 5250–5264. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8008>
224. Shaheen, M., Tantary, H., & Nabi, S. (2016). A treatise on bovine mastitis: disease and disease economics, etiological basis, risk factors, impact on human health, therapeutic management, prevention and control strategy. *Adv Dairy Res*. 4:1. <https://doi.org/10.4172/2329-888X.1000150>.
225. Sharma, N., Singh, N., & Bhadwal, M. (2011). Relationship of somatic cell count and mastitis: An overview. *Asian-Australas J Anim Sci*. 24:429–38. <https://doi.org/10.5713/ajas.2011.10233>
226. Sharma, N., Singh, N.K., Singh, O.P., Pandey, V., & Verma, P.K. (2011). Oxidative stress and antioxidant status during transition period in dairy cows. *Asian-Australas J Anim Sci*. 24:479–84. <https://doi.org/10.5713/ajas.2011.10220>.
227. Sharma, T., Das, P.K., Ghosh, P.R., Banerjee, D., & Mukherjee, J. (2017). Association between udder morphology and *in vitro* activity of milk leukocytes in high yielding crossbred cows. *Vet World*. 10:342–7. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.342-347>.
228. Sharun, K., Dhama, K., Tiwari, R., Gugjoo, M. B., Iqbal Yattoo, M., Patel, S.K., Pathak, M., Karthik, K., Khurana, S.K., Singh, R., Puvvala, B., Amarpal, Singh, R., Singh, K.P., & Chaicumpa, W. (2021). Advances in therapeutic and managemental approaches of bovine mastitis: a comprehensive review. *The veterinary quarterly*, 41(1), 107-136. <https://doi.org/10.1080/01652176.2021.1882713>.
229. Simojoki, H., Hyvönen, P., Ferrer, C.P., Taponen, S., & Pyörälä, S. (2012). Is the biofilm formation and slime producing ability of coagulase-negative *Staphylococci* associated with the persistence and severity of intramammary

- infection? *Vet Microbiol.* 158:344–52.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.02.031>.
230. Slavik, P., Illek, J., Brix, M., Hlavicova, J., Rajmon, R. & Jilek, F. (2008). Influence of organic versus inorganic dietary selenium supplementation on the concentration of selenium in colostrum, milk and blood of beef cows. *Acta Vet Scand.* 50:1–6. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-50-43>
231. Smith, K.L. & Hogan, J.S. (1993). Environmental mastitis. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, 9:489–98. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30616-2).
232. Song, X., Wang, T., Zhang, Z., et al. (2015). Leonurine exerts anti-inflammatory effect by regulating inflammatory signaling pathways and cytokines in LPS-induced mouse mastitis. *Inflammation.* 38:79–88. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-0009-9>.
233. Sordillo, L.M. & Peel, J.E. (1992). Effect of interferon-gamma on the production of tumor necrosis factor during acute *Escherichia coli* mastitis. *J Dairy Sci.* 75(8):2119-2125. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(92\)77971-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(92)77971-5)
234. Su, X., Howell, A.B., & D’Souza, D.H. (2012). Antibacterial effects of plant-derived extracts on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Foodborne Pathog Dis.* 9:573–578. <https://doi.org/10.1089/fpd.2011.1046>.
235. Suojala, L., Kaartinen, L, & Pyörälä, S. (2013). Treatment for bovine *Escherichia coli* mastitis - an evidence-based approach. *J Vet Pharmacol Ther.* 36:521–31. <https://doi.org/10.1111/jvp.12057>
236. Suresh, S., Sankar, P., Telang, A.G., Kesavan, M., & Sarkar, S.N. (2018). Nanocurcumin ameliorates *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mouse by suppressing NF- κ B signaling and inflammation. *Int Immunopharmacol.* 65:408–12. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.034>.
237. Suriyasathaporn, W., Chupia, V., Sing-Lah, T., Wongsawan, K., Mektrirat, R., & Chaisri, W. (2012). Increases of antibiotic resistance in excessive use of antibiotics in smallholder dairy farms in northern Thailand. *Asian-Australas J Anim Sci.* 25:1322–8. <https://doi.org/10.5713/ajas.2012.12023>.

238. Taponen, S., & Pyörälä, S. (2009). Coagulase-negative *Staphylococci* as cause of bovine mastitis-Not so different from *Staphylococcus aureus*? *Vet Microbiol.* 134:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.011>.
239. Tomanić, D., Kladar, N., Radinović, M., Stančić, I., Erdeljan, M., Stanojević, J., Galić, I., Bijelić, K., & Kovačević, Z. (2023). Intramammary Ethno-Veterinary Formulation in Bovine Mastitis Treatment for Optimization of Antibiotic Use. *Pathogens*, 12(2), 259. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020259>.
240. Toyang, N.J., Wanyama, J., Nuwanyakpa, M., & Django, S. (2007). Ethnoveterinary medicine: a practical approach to the treatment of cattle diseases in sub-Saharan 2 ed Africa Roosendaal. Netherlands: *Agromisa Foundation and CTA*.
241. Tse, C., Barkema, H. W., De Vries, T. J., Rushn, J., & Paer, E. A. (2016). Effect of transitioning to automatic milking systems on producers perceptions of farm management and cow health in the Canadian dairy industry. *Journal of Dairy Science.* 100 (3), 2404-2414.
242. Vakkamaki, J., Taponen, S., Heikkila, A. M., & Pyorala, S. (2017). Bacteriological etiology and treatment of mastitis in Finnish dairy herds. *Acta Veterinaria Scan-dinavica.* 59 (1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0301-4>.
243. Van Merris, C., V., Mehrzad, J., Diez-Fraile, A., & Duchateau, L. (2003). Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors. *Vet Res.* 34:521–64. <https://doi.org/10.1051/vetres:2003023>.
244. Varela-Ortiz, D. F., Barboza-Corona, J. E., González-Marrero, J., León-Galván, M. F., Valencia-Posadas, M., Lechuga-Arana, A. A., Sánchez-Felipe, C. G., Ledezma-García, F., & Gutiérrez-Chávez, A. J. (2018). Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from subclinical bovine mastitis cases and in vitro efficacy of bacteriophage. *Veterinary research communications*, 42(3), 243–250. <https://doi.org/10.1007/s11259-018-9730-4>

245. Varhimo, E., Varmanen, P., Fallarero, A., Skogman, M., Pyörälä, S., Iivanainen, A., Sukura, A., Vuorela, P., & Savijoki, K. (2011). Alpha- and β -casein components of host milk induce biofilm formation in the mastitis bacterium *Streptococcus uberis*. *Veterinary microbiology*, *149*(3-4), 381–389. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.11.010>
246. Vasil, M., Zigo, F., Elečko, J., Zigová, M., & Farkašová, Z. (2017). Effect of peroral supplementation with selenium and vitamin E during late pregnancy on udder health and milk quality in dairy cows. *Potravinarstvo Slovak J Food Sci*. *11*:535–8. <https://doi.org/10.5219/766>
247. Vásquez, A., Forsgren, E., Fries, I., Paxton, R. J., Flaberg, E., Szekely, L., & Olofsson, T. C. (2012). Symbionts as major modulators of insect health: lactic acid bacteria and honeybees. *PloS one*, *7*(3), e33188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033188>
248. Vasudevan, P., Nair, M.K.M., Annamalai, T., & Venkitanarayanan, K.S. (2003). Phenotypic and genotypic characterization of bovine mastitis isolates of *Staphylococcus aureus* for biofilm formation. *Vet Microbiol*. *92*:179–85. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(02\)00360-7](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(02)00360-7)
249. Viguier, C., Arora, S., Gilmartin, N., Welbeck, K., & O'Kennedy, R. (2009). Mastitis detection: current trends and future perspectives. *Trends Biotechnol*. *27*:486–93. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.05.004>
250. Waller, K.P., Persson, Y., Nyman, A-K., & Stengärde, L. (2014). Udder health in beef cows and its association with calf growth. *Acta Vet Scand*. *56*: 9. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-56-9>.
251. Wang, J., Guo, C., Wei, Z., He, X., Kou, J., Zhou, E., Yang, Z., & Fu, Y. (2016). Morin suppresses inflammatory cytokine expression by downregulation of nuclear factor- κ B and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated primary bovine mammary epithelial cells. *Journal of dairy science*, *99*(4), 3016–3022. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10330>

252. Wang, K., Jin, X. L., Shen, X. G., Sun, L. P., Wu, L. M., Wei, J. Q., Marcucci, M. C., Hu, F. L., & Liu, J. X. (2016). Effects of Chinese Propolis in Protecting Bovine Mammary Epithelial Cells against Mastitis Pathogens-Induced Cell Damage. *Mediators of inflammation*, 2016, 8028291. <https://doi.org/10.1155/2016/8028291>
253. Washburn, S. P., White, S. L., Green, J. T., Jr, & Benson, G. A. (2002). Reproduction, mastitis, and body condition of seasonally calved Holstein and Jersey cows in confinement or pasture systems. *Journal of dairy science*, 85(1), 105–111. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74058-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74058-7)
254. Wei, Z., Zhou, E., Guo, C., Fu, Y., Yu, Y., Li, Y., Yao, M., Zhang, N., & Yang, Z. (2014). Thymol inhibits *Staphylococcus aureus* internalization into bovine mammary epithelial cells by inhibiting NF- κ B activation. *Microbial pathogenesis*, 71-72, 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.01.004>
255. Weigel, K.A., & Shook, G.E. (2018). Genetic selection for mastitis resistance. *Vet Clin Food Anim Pract.* 34:457–72. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2018.07.001>.
256. Wenthe, N., Grieger, A. S., Klocke, D., Paduch, J. H., Zhang, Y., Leimbach, S., Tho Seeth, M., Mansion-De Vries, E. M., Mohr, E., & Krömker, V. (2020). Recurrent mastitis-persistent or new infections?. *Veterinary microbiology*, 244, 108682. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108682>
257. WHO. World Health Organization: Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. WHO, Geneva, Switzerland: (2014). Available online at: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
258. Williamson, J.H., Woolford, M.W., Day, A.M. (1995). The prophylactic effect of a dry cow antibiotic against *Streptococcus uberis*. *New Zealand Veterinary Journal*. 43:228–234. <https://doi.org/10.1080/00480169.1995.35898>.
259. Wu, H, Zhao, G, Jiang, K, et al. (2016). Puerarin exerts an antiinflammatory effect by inhibiting NF- κ B and MAPK activation in *Staphylococcus aureus*-induced mastitis. *Phytother Res.* 30:1658–64. <https://doi.org/10.1002/ptr.5666>.

260. Yang, W., Li, H., Cong, X., et al. (2016). Baicalin attenuates lipopolysaccharide induced inflammation and apoptosis of cow mammary epithelial cells by regulating NF- κ B and HSP72. *Int Immunopharmacol.* 40:139–45. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.08.032>.
261. Yang, W. T., Ke, C. Y., Wu, W. T., Lee, R. P., & Tseng, Y. H. (2019). Effective Treatment of Bovine Mastitis with Intramammary Infusion of *Angelica dahurica* and *Rheum officinale* Extracts. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2019, 7242705. <https://doi.org/10.1155/2019/7242705>
262. Zecconi, A., Cesaris, L., Liandris, E., Daprà, V., & Piccinini, R. (2006). Role of several *Staphylococcus aureus* virulence factors on the inflammatory response in bovine mammary gland. *Microb Pathog.* 40:177–83. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2006.01.001>
263. Zeinhom, M.M.A., Aziz, R.L.A., Mohammed, A.N., & Bernabucci, U. (2016). Impact of seasonal conditions on quality and pathogens content of milk in Friesian cows. *Asian-Australas J Anim Sci.* 29:1207–13. <https://doi.org/10.5713/ajas.16.0143>.
264. Zhang, L., Sun, L., Wei, R., Gao, Q., He, T., Xu, C., Liu, X., & Wang, R. (2017). Intracellular *Staphylococcus aureus* Control by Virulent Bacteriophages within MAC-T Bovine Mammary Epithelial Cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(2), e01990-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01990-16>
265. Zhang, X., Wang, Y., Xiao, C., Wei, Z., Wang, J., Yang, Z., & Fu, Y. (2017). Resveratrol inhibits LPS-induced mice mastitis through attenuating the MAPK and NF- κ B signaling pathway. *Microbial pathogenesis*, 107, 462–467. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.04.002>
266. Zhao, C., Bai, Y., Fu, S., Wu, L., Xia, C., & Xu, C. (2020). Metabolic alterations in dairy cows with subclinical ketosis after treatment with carboxymethyl chitosan-loaded, reduced glutathione nanoparticles. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(6), 2787-2799. <https://doi.org/10.1111/jvim.15894>.

267. Zhao, Q. Y., Yuan, F. W., Liang, T., Liang, X. C., Luo, Y. R., Jiang, M., Qing, S. Z., & Zhang, W. M. (2018). Baicalin inhibits *Escherichia coli* isolates in bovine mastitic milk and reduces antimicrobial resistance. *Journal of dairy science*, *101*(3), 2415–2422. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13349>
268. Zigo, F., Farkašová, Z., Elečko, J., Lapin, M., Chripková, M., & Czernski, A. (2014). Effect of parenteral administration of Selenium and vitamin E on health status of mammary gland and on selected antioxidant indexes in blood of dairy cows. *Pol J Vet Sci.* 17:217–23. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0031>

ДОДАТКИ

Додаток А

Список праць, опублікованих за темою дисертації

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Scopus:

1. Berezovskyi, A., **Dovbnia, A.**, Fotin, O., Kisil, D., & Morozov, B. (2023). Rationale for the prevention of mastitis in cows during the dry period and after calving. *Scientific Horizons*, 26(4), 43-53. <https://doi.org/10.48077/scihor4.2023.43> (Дисертант брав участь у проведенні досліджень, провів інтерпретацію отриманих результатів, підготував статтю до друку).

Статті у наукових фахових виданнях України:

2. **Dovbnia, A.**, Berezovskiy, A., & Fotina, H. (2019). Dynamics of cow mastitis disease in conditions of industrial milk production. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 21(96), 171-176. <https://doi.org/10.32718/nvlvet9630> (Здобувач провів експериментальні дослідження, проаналізував отримані результати й оформив статтю)

3. Berezovskyi, A. V., & **Dovbnia, A. O.** (2023). Study of toxicity indicators of the new anti-masti drug based on iodine compounds. *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine*, (3(58), 9-15. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2022.3.2> (Здобувач провів експериментальні дослідження, проаналізував отримані результати й оформив статтю)

4. Berezovskyi, A. V., & **Dovbnia, A. O.** (2023). Determination of toxicity indicators of the new antimastitis drug based on prednisolon and cefquin sulfate. *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine*, (1(60), 108-113. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.17> (Здобувач провів експериментальні дослідження, проаналізував отримані результати й оформив статтю)

Тези і матеріали конференцій:

5. **Довбня А.О.**, Березовський А.В. (2022). Фактори що впливають на захворюванність корів маститом. *Матеріали НПК викладачів, аспірантів*

та студентів Сумського НАУ (26-29 квітня 2022 р.) С.159. (Дисертант провів збір та статистичну обробку даних, узагальнив отримані результати й зробив висновки)

6. **Довбня А.О.,** Березовський А.В. (2022) Аналіз сучасного українського ринку інтерцистирнальних протимаститних засобів для корів. *Матеріали НПК «Сучасний стан розвитку ветеринарної медицини, науки і освіти», присвячений 35 річчю заснуванню факультету ветеринарної медицини Поліського національного аграрного університету (12-13 жовтня 2022 року).* С. 78-80. (Дисертант провів збір та статистичну обробку даних, узагальнив отримані результати й зробив висновки)

7. **Довбня А.О.,** Березовський А.В. (2023). Основні засоби лікування корів при маститі. *Матеріали науково-практичної конференції викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (25-28 квітня 2023 р.).* Суми, 2023. С. 265 (Дисертант провів збір та статистичну обробку даних, узагальнив отримані результати й зробив висновки)

Методичні рекомендації:

8. **Довбня А.О.,** Березовський А.В. Науково-методичні рекомендації «Розробка ефективних методів лікування дійних корів за клінічного та субклінічного маститу». Суми, 2022. 24 с. (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 12 від 25.04.2022 року). (Здобувач проаналізував результати досліджень, підготував та оформив матеріали для методичних рекомендацій).

Додаток Б
Методичні рекомендації

Довбня А.О, Березовський А.В. (2022). Науково-методичні рекомендації
Суми. 24 с. (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 12 від
25.04.2022 року).

**НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
«РОЗРОБКА ЕФЕКТИВНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ
ДІЙНИХ КОРІВ ЗА КЛІНІЧНОГО ТА
СУБ'ЄКЛІНІЧНОГО МАСТИТУ»**

Укладачі:

Довбня А. О., аспірант кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки і якості продуктів тваринництва;

Березовський А. В. д.вет.н., професор кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки і якості продуктів тваринництва

Довбня А. О., Березовський А. В. (2022). методичні рекомендації Суми. 24 с.

Дані науково-методичні рекомендації містять основну інформацію про етіологію, патогенез виникнення маститів великої рогатої худоби. Запропонована схема лікування та профілактики маститів корів. Рекомендовані для фахівців ветеринарної медицини, слухачів курсів підвищення кваліфікації та як додатковий матеріал при виконанні лабораторно-практичних занять та самостійної роботи студентів спеціальності 211 «Ветеринарна медицина».

Рецензенти:

О.І. Шеромала, професор, д.в.н., завідувач кафедри акушерства та хірургії Сумського НАУ,

О.І. Коваленко, к.вет.н., доцент, директор Сумської регіональної державної лабораторії Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту прав споживачів.

Відповідальний за випуск: **Довбня А.О.** аспірант кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки і якості продуктів тваринництва

Розглянуто та рекомендовано до видання:

Вченою радою факультету ветеринарної медицини СНАУ, протокол № 8 від «4» квітня 2022 року.

Вченою радою СНАУ, протокол № 12 від «25» квітня 2022 року.

© Сумський національний аграрний університет

Додаток В

- 1. Інструкція до препарату Йодомаст**
- 2. Інструкція до препарату Сульфацеф**
- 3. Реєстраційне посвідчення до препарату Сульфацеф**
- 4. Довідка ТОВ «Бровафарма» про участь здобувача у розробці препаратів**

ІНСТРУКЦІЯ

по застосуванню препарату Йодомаст

I. Загальні положення

1. Торговельне найменування лікарського препарату: Йодомаст (Iodomast). Міжнародна непатентована назва: йод + вісмут + преднізолон + тримекаїн.
2. Лікарська форма: розчин для місцевого застосування. Йодомаст містить йод, сіль вісмуту, преднізолон, тримекаїн і пролонгує основу.
3. Йодомаст випускають розфасованими в скляні або полімерні флакони об'ємом 10, 100, 200, 400 і 1000 мл. і в пластмасові шприци-тюбики обсягом 10 мл для інтрацистернально введення.
4. Зберігають препарат в захищеному від світла місці при температурі від 5 °С до 25 °С

С. Термін зберігання препарату - 24 місяці з дня випуску, позначеного на етикетці.

Забороняється використовувати лікарський засіб після закінчення його терміну придатності.

5. Препарат зберігають в місцях, недоступних для дітей.
6. Йодомаст утилізують відповідно до чинного законодавства.

II Фармакологічні властивості

7. Фармакотерапевтична група препарату: комбіновані антибактеріальні препарати.

Йод у складі Йодомаста обумовлює виражений бактерицидний і бактериостатичний ефект відносно широкого спектра мікроорганізмів - збудників маститу і ендометриту, надає загальностимулюючу дію на імунну систему вимені і матки.

Вісмут в складі препарату чинить сильний знеболюючий, протинабряковий і вяжучу дію в патологічному вогнищі.

Гідрофільна основа Йодомаста фізіологічно індиферентна: в складі препарату усуває подразнюючу дію активних компонентів на слизовіпокрови залозистого епітелію молочної залози і ендометрія; адсорбує і нейтралізує мікробні і тканинні токсини.

Консистенція Йодомаста сприяє рівномірному розподілу препарату в патологічному вогнищі, змішування з ексудатом і максимальному контакту активних компонентів зі слизовою оболонкою в осередку ураження. Препарат змішується в будь-яких пропорціях з водою, утворюючи стійку суспензію.

III. Порядок застосування

8. З лікувально-профілактичною метою при прихованих патологіях вимені корів в період лактації:

- роздратування молочної залози;
- асептичне дрібноочагове запалення молочної залози;
- субклінічний мастит.

Для лікування корів, хворих на клінічним маститом:

- катаральне запалення;

- катарально-гнійне запалення;
- гнійно-катаральне запалення;
- при альтернативному ураженні тканин молочної залози (домішка крові в молоці).

9. В при призначенні Йодомаста в рекомендованих дозах протипоказань для застосування не встановлено.

10. Препарат вводять підігрітим до температури 37С-39 ° С в проблемні частки вимені внутріцістернально через сосковий канал. Перед застосуванням препарату вміст хворий чверті вимені видають в окремий посуд і утилізують, а сосок дезінфікують 70% -ним етиловим спиртом.

При використанні шприца-тюбика канюлю щільно притискають до отвору соскового каналу, жорстко фіксують це положення пальцями і плавним натисканням на поршень вводять препарат в цистерну молочної залози. Препарат, розфасований у флакони, вводять за допомогою шприца через молочний катетер аналогічно описаному способу.

При клінічному маститі Йодомаст вводять в молочну залозу в дозі 10,0 мл після кожного доїння до усунення ознак запалення (3-5 інсталяцій).

При прихованій патології (роздратування, асептичне запалення, субклінічний мастит) у вимені Йодомаст вводять в молочну залозу трикратно після кожного доїння в дозі 5,0 мл (при триразовому доїнні) або дворазово в дозі 10,0 мл (при дворазовому доїнні).

11. При введенні в організм Йодомасту передозування неможливе, так як він не накопичується в органах і тканинах організму.

12. Особливостей дії при початку застосування Йодомасту або при його скасування не виявлено.

13. У разі пропуску чергової обробки рекомендується провести її якомога швидше. Далі інтервал обробок не змінюється.

14. У деяких тварин (3-5% від числа оброблених) після внутріцістернального введення відзначається ущільнення сполучної тканини вимені у вигляді холодного набряку - прояв гіперчутливості до препаратів йоду. При цьому введення Йодомаста не припиняють. Після курсового лікування ущільнення вимені зникає протягом 10-12 годин.

При введенні препарату в недостатньо видаєну чверть вимені може відзначатися виділення згустків казеїну з ознаками набряку тканин (створажування залишків молока через кислій реакції препарату). В цьому випадку необхідно негайно вжити заходів до ретельного видаювання протягом декількох доїнь руками до припинення виділення згустків. Медикаментозного лікування немає роблять.

15. Застосування Йодомасту не виключає використання інших лікарських препаратів специфічної, патогенетичної і симптоматичної терапії.

16. При лікуванні корів із субклінічним ураженням молочної залози молоко використовується без обмежень. При лікуванні корів з клінічним маститом молоко утилізують лише з уражених долей до зникнення ознак запалення

(пластівці казеїну, згустки гною, кров); в подальшому молоко використовують без обмеження навіть при продовженні лікування.

М'ясо забійних тварин при застосуванні препарату використовується без обмежень.

Сульфацеф
(суспензія для інтрацестерального застосування)
листівка-вкладка

Опис

Суспензія білого кольору з ледь жовтуватим відтінком.

Склад:

8 г препарату (одна доза в шприц-тубі) містить активно діючу речовину (мг):
цефквіному сульфат – 88,92 (еквівалентно 75 мг цефквіному);
преднізолон – 10,0.

Допоміжні речовини: вазелін білий, олія вазелінова.

Фармакологічні властивості

АТС vet класифікаційний код QJ51R – Комбінації антибактерійних ветеринарних препаратів для інтрацестерального застосування. QJ51RV01 – Протимікробні та кортикостероїди.

Цефквіном – це антибіотик групи цефалоспоринів четвертого покоління. Діє бактерицидно проти грампозитивних та грамнегативних бактерій: *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, (в тому числі *S. dysagalactiae*, *S. agalactiae*, *S. epidermidis*, *S. uberis*), а також *Proteus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium necrophorum*.

Механізм дії антибіотика базується на пригніченні синтезу клітинної оболонки бактерій. Цефквіном, як і інші цефалоспорини четвертого покоління, завдяки своїй цвіттерній структурі, поєднує швидку проникність в бактеріальні клітини з високою стійкістю до бета-лактамаз. На відміну від цефалоспоринів попередніх поколінь, цефквіном не гідролізуються хромосомно-кодованими цефалоспориназами типу Amp-C або плазмідно-опосередкованими цефалоспориназами ряду ентеробактерій.

При інтрацестеральному введенні цефквіном слабо всмоктується в кров, завдяки чому досягається його висока концентрація в тканині вимені. Частково (менше 5%) зв'язується з білками сироватки крові та відносно швидко (період напіввиведення 2-2,5 години) виводиться з організму в незміненому вигляді із молоком та сечею.

Преднізолон – синтетичний глюкокортикоїд. При інтрацестеральному введенні забезпечує протизапальну, антиалергічну, антиексудативну, проти набрякову, десенсибілізуючу та антитоксичну дію.

При інтрацестеральному введенні преднізолон швидко проникає в паренхіму вимені та в незначній кількості надходить в кров. Період напіввиведення з плазми крові становить близько 3,3 год. Період напіврозпаду – 18-36 год. Більша частина преднізолону (70-90%) зв'язується в плазмі з білками (транскортином та альбуміном). В основному метаболізується у печінці. Виводиться з молоком та сечею переважно у вигляді неактивних метаболітів (до 80%).

Застосування

Сульфацеф використовують для лікування дійних корів за клінічних та субклінічних маститів.

Дозування

Дозу препарату, що міститься в одному шприц-тубі (8 г), вводять інтрацестерально в уражену чверть вимені триразово з 12-ти годинним інтервалом.

Перед застосуванням препарату, з враженої чверті видоюють молоко та дезінфікують шкіру дійки.

Із попередньо підігрітого (30-35°C) шприца-туби, знімають ковпачок і вводять канюлю в молочний канал дійки. Вміст шприца-туби повільно повністю видавлюють у вражену чверть, після чого пережимаючи верхушку дійки, чверть вимені м'яко масажують знизу до верху для рівномірного розподілу препарату по всій долі вимені.

Протипоказання

Не застосовувати тваринам, чутливим до цефалоспоринів та інших бета-лактамних антибіотиків.

Не застосовувати інтрацистернально одночасно з іншими антибактеріальними препаратами.

Застереження

В період лікування корів та впродовж 5-ти діб після останнього застосування препарату (10 доїнь) отримане молоко не дозволяється використовувати на харчові цілі. Після термічної обробки його використовують на корм тваринам.

Забій тварин на м'ясо дозволяють через 4 доби після останнього застосування препарату.

Форма випуску

Шприц-туби з білого пластику по 8 г, упаковані в коробки по 3, 15 або 30 штук.

Зберігання

Сухе, темне, недоступне для дітей місце при температурі від 4° С до 25° С.

Термін придатності препарату 2 роки.

Для застосування у ветеринарній медицині!

Власник реєстраційного посвідчення:

ТОВ "БРОВАФАРМА"

б-р Незалежності 18-а, м. Бровари, Київської обл., 07400

Виробник готового продукту:

ТОВ "БРОВАФАРМА"

б-р Незалежності 18-а, м. Бровари, Київської обл., 07400



РЕЕСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ REGISTRATION CERTIFICATE

Відповідно до Закону України «Про ветеринарну медицину», постанови Кабінету Міністрів України від 21.11.2007 р. № 1349 «Про затвердження положень про державну реєстрацію ветеринарних препаратів, кормових добавок, преміксів та готових кормів» та на підставі експертного висновку 24.07.2019 № 2504-К/06, рекомендацій Державної фармакологічної комісії ветеринарної медицини, наказу Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів 06.08.2019 № 747 зареєстровано:

продукт Сульфацил

форма Суспензія інтрацестернальна

Власник реєстраційного посвідчення:

ТОВ «БРОВАФАРМА»

б-р Незалежності, 18-а, м. Бровари, Київська обл., 07400, УКРАЇНА

зареєстровано в Україні за № АВ-08657-01-19 від 06.08.2019

Виробник:

ТОВ «БРОВАФАРМА»

б-р Незалежності, 18-а, м. Бровари, Київська обл., 07400, УКРАЇНА

При будь-якій зміні в реєстраційному досьє власник посвідчення (виробник) повинен повідомити орган реєстрації.

Обов'язкові додатки:

- коротка характеристика препарату (додаток 1);
- листівка-вкладка препарату (додаток 2);
- етикетка (додаток 3).

Реєстраційне посвідчення дійсне до: 05.08.2024

Це посвідчення не є зобов'язанням щодо закупівлі даного продукту.





РОЗРОБКА ТА ВИРОБНИЦТВО
ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«НІМЕЦЬКО-УКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ФІРМА
«БРОВАФАРМА»

бульвар Незалежності, 18-а, місто Бровари, Київська область, 07400, Україна
тел./факс: +38 044 599-32-27; e-mail: office@brovafarma.com.ua

www.brovafarma.com.ua

Банківські реквізити:

п/р 26004185736 в АТ «Райффайзен Банк Аваль», МФО 380805,
код за ЄДРПОУ 14332579, інд. под. № 143325710067, свідоцтво № 13633290

№ 291 від 01.08. 2023 р.

ДОВІДКА

Підтверджуємо цим, що аспірант Довбня Артем Олександрович проводив доклінічні та клінічні дослідження двох експериментальних протимаститних препаратів:

Сульфацил, отримані результати якого були використані при створенні листівки-вкладки та формуванні реєстраційного досьє;

Йодомаст, який знаходиться в стадії підготовки реєстраційного досьє.

Генеральний директор



Андрій СИДЕЛЬНИКОВ

Додаток Г
Висновок комісії з біоетики

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової та міжнародної діяльності

Сумського національного

аграрного університету,

д.с.г.н., професор



Юрій ДАНЬКО

2023 р.

ВИСНОВОК ЗАСІДАННЯ КОМІСІЇ З БІОЕТИКИ

від 12 квітня 2023 р. протокол № 8

Комісія з біоетики Сумського національного аграрного університету, затверджена рішенням вченої ради СНАУ протокол № 5 від «3» жовтня 2022 р. в складі:

Голова комісії: Шкромада Оксана Іванівна, д.вет.н., професор, завідувач кафедри акушерства та хірургії;

Заступник голови комісії: Хмельничий Леонтій Михайлович, д.с.-г.н., професор, завідувач кафедри генетики, селекції та біотехнології тварин;

Секретар: Чекан Олександр Миколайович, к.в.н., доцент кафедри акушерства та хірургії

Члени комісії:

Касяненко Оксана Іванівна, д. вет. н., професор, завідувач кафедри епізоотології та паразитології;

Петров Роман Вікторович, д.вет.н., професор, завідувач кафедри вірусології, патанатомії та хвороб птиці;

Улько Лариса Григорівна, д. вет. н., професор, завідувач кафедри фармакології, терапії та клінічної діагностики.

Фотіна Ганна Анатоліївна, д. вет. н., професор, професор кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва;

Вивчила матеріали експериментальних досліджень, аспіранта кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва Довбні Артема Олександровича на тему: «Удосконалення

профілактики маститів в умовах промислових комплексів», проведені на коровах 1-5 лактацій. Експерименти проводились протягом 2019-2023 р.р. на здорових та хворих на мастит коровах з використанням експериментальних препаратів. Тварини піддавались діагностичним дослідженням, утримувалися в належних умовах та отримували корм згідно віку.

Кількість тварин у групах була мінімальною для проведення дослідів. При утриманні дослідних тварин дотримувалися основних принципів біоетики, а саме не допускали спраги, недоїдання, голоду, дискомфорту при утриманні та стресу при проведенні досліджень. Тварини не піддавались вимушеній евтаназії.

Висновок: Експериментальні дослідження, що викладені в дисертаційній роботі Довбні Артема Олександровича на тему: «Удосконалення профілактики маститів в умовах промислових комплексів», ґрунтувалися на принципах моральних цінностей людини, не нанесення шкоди тваринам, милосердя та справедливості до них. При проведенні експериментальних досліджень Довбня А.О. за темою дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 211 – «Ветеринарна медицина», були дотримані всі біоетичні вимоги, згідно Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020.

Підписи:

Голова комісії

Секретар комісії:




Оксана ШКРОМАДА

Олександр ЧЕКАН