

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДОПА ВЯЧЕСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 619:618.157:616-062:616-08:636.7


ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОСТИЧНО-ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ УСКЛАДНЕНОГО
ПЕРЕБІГУ РОДІВ І ПІСЛЯРОДОВОГО ПЕРІОДУ У КОРІВ ТА
РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ
ЗАХОДІВ**

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  Допа В.О.

Науковий керівник: **Чекан Олександр Миколайович** кандидат ветеринарних наук, доцент

Суми – 2024

Анотація

Дона В.О. Прогностично-діагностичні критерії ускладненого перебігу родів і післяродового періоду у корів та розробка комплексних лікувально-профілактичних заходів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 – Ветеринарна медицина. Сумський національний аграрний університет м. Суми, 2024.

У дисертаційній роботі теоретично та експериментально обґрунтовано методи прогнозування, лікування та профілактики післяродової патології у корів.

Дослідження проводилися на базі господарства ТОВ АФ «Молоко Вітчизни» Сумської області. Вивчаючи перебіг вагітності у корів звертали увагу на частоту абортів, супутню патологію та ускладнення вагітності гестозом

У групі нетелів під час вагітності частота супутньої патології становила – 16,7%. Збільшення границь печінки і порушення функції нирок реєструвалися найчастіше у 16,7% тварин, але це було в 1,6 рази рідше ніж у корів різних вікових груп. Ускладнення вагітності гестозом у нетелей реєстрували на 26,7% рідше, порівняно з коровами після першої лактації. Частота запальних процесів дистального відділу кінцівок становила 3,1%, що було в 4-6,6 разів менше порівняно з тваринами інших вікових груп.

За другої вагітності відмічалось зростання резорбції ембріона на ранніх термінах гестації у 1,2 рази та частоти абортів у 1,8 рази. Захворюваність корів на мастит збільшилося на 19,2%, також збільшилася кількість тварин з хворобами дистального відділу кінцівок та патологією печінки і нирок та гестозом на 13,6%, 10,2% та 26,7% відповідно. Серед корів вагітних вдруге поширеність супутніх патологій таких, як мастит та гестоз була найбільшою та перевищувала показники корів за третьої лактації на 2,3% та 6,1% відповідно.

Під час третьої вагітності у тварин реєстрували зменшення частоти розсмоктування ембріонів на ранніх стадіях вагітності та випадків абортів у 1,3 та 2,3 рази відповідно. Поширеність у корів маститів, хвороб кінцівок та гестозів, зменшилася на 2,3%, 4% та 6,1%, порівняно з попередньою вагітністю. Частота патології печінки та порушень функції нирок у тварин на за третьої вагітності залишалася майже незмінною, але при цьому змінився якісний склад компонентів. У корів під час перших двох вагітностей у 2/3 випадках діагностували патологію печінки та у 1/3 порушення функції нирок. Починаючи з третьої вагітності, крім вказаних патологій реєстрували у 4,8% субклінічні кетози. В подальшому, у корів під час четвертої вагітності частота кетозів зросла до 12,7% , серед них у 4,8% випадків реєстрували клінічний прояв захворювання. Наявність кетонових тіл в сечі тварин визначали за допомогою експрес тесту Uristik 11, чутливість тесту 0,5 – 1,0 ммоль/л. За субклінічного кетозу рівень кетонових тіл складав $1,82 \pm 0,21$ ммоль/л, при наявності клінічного прояву захворювання показник становив $6,67 \pm 0,58$ ммоль/л.

Найбільший сплеск супутньої патології та ускладнення вагітності гестозом реєстрували у корів під час п'ятої лактації. Порівняно з попередньою лактацією збільшилися випадки маститів у 1,3 рази, хвороби дистальних відділів кінцівок у 1,28 рази, патології печінки та порушень функції нирок у 1,5 разів. Частота ускладнень вагітності гестозом, також збільшилися на 3,6%. Досліджуючи печінку у дослідних корів відмічали збільшення її границь. Зовнішня межа печінки в правій голодній ямці виходила за останнє ребро на 6- 12 см. При перкусії печінки у 12-му міжреберному проміжку зона притуплення опускалася нижче лінії маклока (на 6-14 см.) і проектувалася на середину лопатки і навіть нижче неї. В 11-му міжреберному проміжку відмічалася збільшення зони притуплення до 18-28 см, а нижній край у деяких випадках доходив до реберної дуги.

Артеріальний тиск у тварин 1-ї групи знаходився у фізіологічно допустимих межах для невагітних тварин. У корів 2-ї групи артеріальний тиск

був вище показників тварин з фізіологічним перебігом вагітності. Зокрема, систолічний тиск збільшився в 1,3 рази ($p < 0,001$), а діастолічний у 1,4 рази ($p < 0,001$), щодо тварин 1-ї групи. За допомогою експрес методу Uristik 11 - реагентних смужок для аналізу сечі, у тварин цієї групи виявили наявність білка в сечі ($1,03 \pm 0,28$). У корів з порушеннями функції нирок під час вагітності відзначали набряки в області підщелепного простору, підгрудка і в нижній частині живота. За рахунок протеїнурії вміст загального білка в сироватці крові знизилося в 1,1 рази ($p < 0,001$) відносно показника тварин 1-ї групи .

На тлі прогестеронового домінування спостерігалася базова концентрація естрадіолу в крові корів, що становила $23,54 \pm 7,77$ пг / мл ($p < 0,05$). Основним джерелом естрогенів під час вагітності є плацента, по мірі збільшення терміну гестації синтез та концентрація естрадіолу в крові прогресивно зростали відносно базової концентрації.

До другого критичного періоду спостерігалось зниження концентрації прогестерону в крові тварин на 40,1% ($p < 0,001$), надалі вона залишалась на цьому ж рівні. Порівняно з першим критичним періодом, відмічали підвищення концентрація естрадіолу в 1,7 рази ($p < 0,005$) .

Зниження прогестеронової домінанти пояснюється тим, що відбувається інтенсивний ріст і розвиток фетоплацентарного комплексу, що потребує збільшення естрогенів.

Поширеність акушерської патології в ТОВ «Молоко Вітчизни» переважала за показниками ПСП «Пісківське». Так, затримання посліду на 1,5% збільшилося порівняно з іншим господарством. ТОВ «Молоко Вітчизни»

Субінволюція матки яка розвивалася як на тлі затримки посліду так і самостійно в першому господарстві на 9,5% була більшою порівняно з ПСП «Пісківське». В подальшому в ТОВ «Молоко Вітчизни» у 37,3 % хворих корів та у 43,5% тварин в ПСП «Пісківське» субінволюція матки ускладнювалася ендометритом. Перебіг якого у ТОВ «Молоко Вітчизни» зменшився на 1,2%, порівняно з іншим господарством. Частота вульвовагінітів та цервіцитів у

ПСП «Пісківське» перевищувала захворюваність у ТОВ «Молоко Вітчизни» в 4,2% та 1,7% відповідно. Поширеність загальної акушерської патології в ТОВ «Молоко Вітчизни» на 5,5% перевищувала показники іншого господарства.

Провівши аналіз причин, які зумовлюють розвиток субінволюції матки у корів в даних господарствах, ми виділили такі основні та опосередковані фактори: скупчення тварин в одному секторі після родів, переміщення корів в стійло місцях та контамінація відкритих родових шляхів, згодовування недоброякісного корму, що містить афлатоксини (згідно експертного висновку № 232 ННЦ «ІЕКВМ»), низький рівень каротину та мікроелементів Cu та Zn в сироватці крові тварин, наявність солей важких металів у молозиві (перевищення МДР по As, Cd, Hg та Pb), перерозтягування матки при багатоплідній вагітності, крупноплідді, порушення стероїдогенеза у вагітних корів, наявність супутніх патологій та ускладнень під час вагітності, неправильне ведення родів, патологічні роди та травми родових шляхів попередні аборти та хронічні запальні процеси матки, затримка посліду.

При сприятливому прогнозі відмічали акушерські хвороби. Водночас при несприятливому прогнозі 5,7% випадків реєстрували нормальний перебіг родів і післяродового періоду. У решти корів реєстрували ускладнення післяродового періоду субінволюцією матки або ендометритом. Такі неточності в прогнозі можуть бути обумовлені субклінічним перебігом генітальної та позагенітальної патології, яка не впливала на перебіг родів і післяродового періоду. Ймовірність прогнозу при субінволюції становила 96%, та ендометриті – 88,5%.

Таким чином, підвищення вмісту гексоз зв'язаних з білком та сіалових кислот на фоні зниження церулоплазміну та серомукоїдів за 60–30 діб до родів вказувало на порушення показників сполучнотканинного обміну, яке характеризувало розвиток субінволюції матки та післяродового ендометриту і зумовлювало виникнення післяродових хвороб.

В подальшому, нами був досліджений взаємозв'язок між концентрацією церулоплазміну в крові корів та рівнем статевих стероїдів. З цією метою було проведено визначення коефіцієнта кореляції церулоплазмін – естрадіол та церулоплазмін – прогестерон.

За фізіологічного перебігу післяродового періоду на 5-7 добу після отелення рівень церулоплазміну складав $188,2 \pm 4,4$ та був нижчим у 1,4 рази ($p < 0,01$), порівняно з групою корів, у яких діагностували субінволюцію матки. При цьому, відмічали збільшення рівня серомукоїдів та сіалових кислот у корів хворих на субінволюцію матки. Так концентрація серомукоїдів та сіалових кислот у хворих корів перевищувала на 33,3% ($p < 0,001$) та 16,3% ($p < 0,01$) показники корів з фізіологічним перебігом післяродового періоду.

На сьому добу після лікування відмічали динаміку до зменшення концентрації в крові церулоплазміну у корів дослідної та контрольної групи, порівняно з показниками перед лікуванням. Рівень церулоплазміну в дослідній групі на 10,3% ($p < 0,05$) був більшим, у порівнянні з контрольною групою тварин, концентрація серомукоїдів також зменшилася. При цьому відмічали зменшення рівня сіалових кислот в обох групах, їх концентрація в дослідній групі зменшилася в 1,21 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною

Результати біохімічного дослідження окремих показників крові високопродуктивних корів на 3–7 добу після отелення вказують на певний вплив стану обміну речовин на відтворну функцію впродовж 120 діб лактації. Зокрема, у корів, що залишилися неплідними або були вибракувані впродовж цього періоду відмічалось, вірогідне підвищення умісту глобулінів ($p < 0,05$) на 17,1% порівняно, з тваринами які стали тільними до $77,2 \pm 5,35$ (63–106 діб). Такий стан білкового обміну в цих корів, спричиняв тенденцію до гіперпротеїнемії ($p < 0,01$) за одночасної тенденції до зниження білкового коефіцієнта ($p < 0,05$) у 1,26 рази.

Крім того у корів, що в подальшому залишилися неплідними або були вибракувані, спостерігали укорочення стрічки Вельтмана на 28,59% з $0,33 \pm 0,012$ у першій групі корів до $0,24 \pm 0,011$ у другій ($p < 0,05$).

Такі відмінності білкового обміну та проби Вельтмана між коровами першої та другої груп відбувались на фоні підвищеної активності АСТ на 18,0% ($p < 0,05$), що зумовлювало тенденцію до підвищення коефіцієнта де Рітиса ($p < 0,051$) з $5,13 \pm 0,56$ од. у першій групі до $6,35 \pm 0,68$ од. – у тварин другої групи.

Слід також відмітити, що у корів, які залишилися неплідними або були выбракувані, відмічали зміни електролітного балансу крові. Так, рівень калію у цих тварин був вірогідно вищий на 14,4% ($p < 0,01$), а натрію, навпаки, менший на 20,6% ($p < 0,01$) відносно тварин, які стали тільними.

Подібну тенденцію відмічали у коливанні вмісту магнію та феруму. Уміст магнію в другій групі тварин мав тенденцію до зниження ($p < 0,051$), а феруму, навпаки, до підвищення ($p < 0,075$), відносно корів першої групи.

Слід відмітити, що обмін кальцію та фосфору характеризувався низьким умістом кальцію в крові обох груп корів, який становив $2,15 \pm 0,11$ і $1,67 \pm 0,39$ у першій, і $1,96 \pm 0,02$ ммоль/л у другій групах, тоді як рівень фосфору знаходився у межах референтних показників і складав відповідно $1,67 \pm 0,39$ і $1,83 \pm 0,67$ ммоль/л, що забезпечило співвідношення між кальцієм і фосфором $1,29 \pm 0,16$ у корів першої і $1,071 \pm 0,03$ – другої груп, відповідно.

Уміст мікроелементів, таких як купрум, цинк, манган, кобальт у крові корів обох груп, вірогідно не відрізнявся.

Вітамінний обмін у корів досліджуваних груп знаходився на однаковому рівні і показники, що характеризували його стан, вірогідно не відрізнялися між групами тварин.

Виходячи з результатів бактеріологічного дослідження, асоціація мікроорганізмів, які контамінують матку корів за субінволюції мали добре виражену чутливість до III покоління антибіотиків цефалоспоринового ряду. Таким чином, для лікування хворих тварин використовували комплексні схеми лікування, до складу яких входили антибіотики цефалоспоринового ряду.

Зокрема, коровам першої групи (контрольної) одноразово вводили Естромакс згідно з настановою щодо його використання, протягом наступних трьох діб застосовували Процитол та антибіотик цефалоспоринового ряду – Цебактал. Другу (дослідну) групу корів лікували шляхом поєднання ін'єкцій Естромакса, Процитола та цефалоспорина третього покоління Цефтівіл. Порівняльна ефективність проведеного курсу лікування наведена в таблицях 3.13 та 3.14.

Після проведеного лікування, показники інволюції статевих органів у корів різних груп істотно відрізнялися. Так, припинення вібрації середніх маткових артерій у корів дослідної групи відбувалося швидше, ніж в контрольній. У порівнянні з першою групою, припинення виділення ексудату від початку лікування відбувалося швидше на 36,9% ($p < 0,001$) у корів другої групи, загалом лохіальний період в даній групі скоротився в 1,4 рази ($p < 0,01$).

Ключові слова. корови, роди, післяродовий період, мікотоксини, обмін речовин, кальцій, фосфор.

ABSTRACT

Dopa V.O. «Prognostic-diagnostic criteria for the obstructed calving and the postpartum in cows and the development of complex therapeutic and preventive measures» – Qualifying research manuscript copyright.

Dissertation for a PHD degree in the field of knowledge 211- Veterinary medicine. Sumy National Agrarian University, Sumy, 2024.

The dissertation theoretically and experimentally substantiates the methods of prognosis, treatment and prevention of postpartum pathology in cows.

The research has been carried out on the facilities of the next farms: LLC Moloko Vitchyzny and PAF "Piskivske" of the Sumy region. While studying the course of pregnancy in cows the research has established the frequency of abortions, concomitant pathology and complications of pregnancy with gestosis.

In the group of springing cows, the frequency of concomitant pathology was 16.7%. Complications of pregnancy with gestosis were registered 26.7% less often in springing cows compared to cows after the first lactation.

During the second pregnancy, there was a 1.2 times increase in embryo resorption on the early gestation stages and a 1.8 times increase in the frequency of abortions. Among cows pregnant for the second time, the prevalence of concomitant pathologies such as mastitis and gestosis was the highest and exceeded the indicators of cows in the third lactation by 2.3% and 6.1%, respectively.

During the third pregnancy, the animals showed a decrease in the frequency of embryos resorption on the early stages of pregnancy and in cases of abortion by 1.3 and 2.3 times, respectively.

The highest rate of concomitant pathology and complications of pregnancy with gestosis has been shown by cows during the fifth pregnancy. The frequency of pregnancy complications with gestosis also increased by 3.6%.

Having the background of progesterone dominance, the basic concentration of estradiol observed in the blood of cows, was 23.54 ± 7.77 pg/ml ($p < 0.05$). The main source of estrogens during pregnancy is the placenta, together with the increase of gestation period, the synthesis and concentration of estradiol in the blood progressively increased relative to the baseline concentration.

Before the second critical period, a decrease in the concentration of progesterone in the blood of animals by 40.1% ($p < 0.001$) was observed, thereafter it remained at the same level. Compared to the first critical period, the concentration of estradiol increased by 1.7 times ($p < 0.005$).

The intensive growth and development of the fetoplacental complex, which requires an increase of estrogens, explains the decrease of progesterone dominance.

Prevalence of obstetric pathology in LLC Moloko Vitchyzny prevailed the indicators of PSP "Piskivske". Thus, the retention of placenta increased by 1.5% compared to other farm.

Subinvolution of uterus, which developed both as the background of retention of placenta and independently in the first farm, was 9.5% higher compared to the

PSP "Piskivske". After that, subinvolution of uterus has been complicated by endometritis in 37.3% of sick cows of LLC Moloko Vitshyzy and in 43.5% of animals in "Piskivske" PSP. The course of which in LLC Moloko Vitshyzy decreased by 1.2%, compared to other farm. The number of vulvovaginitis and cervicitis in PSP "Piskivske" exceeded the same rates in AF "named after Shevchenko" by 4.2% and 1.7%, respectively. Prevalence of general obstetric pathology of cows in LLC Moloko Vitshyzy by 5.5% exceeded the rates of PSP "Piskivske".

After the analysis of the reasons causing the development of subinvolution of the uterus in cows, we identified the following main and mediating factors for it: accumulation of animals in one sector after calving, moving cows to stalls and contamination of birth canals, poor-quality feed containing aflatoxins, low levels of carotene and microelements of Cu and Zn in the blood serum of animals, the presence of heavy metal salts in colostrum milk (exceeding of the maximum allowed values for As, Cd, Hg and Pb), overstretching of the uterus being the result of multifetal pregnancies, heavy fetus pregnancies, disruption of steroidogenesis in pregnant cows, the presence of concomitant pathologies and complications during pregnancy, improper delivery process, pathological deliveries and injuries of birth canals, previous abortions and chronic inflammatory processes of the uterus, retention of placenta.

With a favorable prognosis, obstetric diseases were registered. At the same time, with an unfavorable prognosis, 5.7% of recorded cases had calving and the postpartum period without complications. The rest of the cows, had pathologies of the postpartum period, which were characterized by subinvolution of the uterus or endometritis. Prognosis accuracy for subinvolution was 96%, and for endometritis - 88.5%.

The relationship between the concentration of ceruloplasmin in the blood of cows and the level of sex steroids has been established. For this purpose, the correlation coefficient of ceruloplasmin - estradiol and ceruloplasmin - progesterone has been determined.

During the physiological course of the postpartum on the 5-7th day after calving, the ceruloplasmin level was 188.2 ± 4.4 and was 1.4 times lower ($p < 0.01$) compared to the group of cows diagnosed with subinvolution of the uterus. At the same time, an increase in the level of seromucoids and sialic acids was noted in cows with subinvolution of the uterus. Thus, the concentration of seromucoids and sialic acids in sick cows exceeded by 33.3% ($p < 0.001$) and 16.3% ($p < 0.01$) the indicators of cows with a physiological course of the postpartum period.

On the seventh day after treatment, a trend towards a decrease in the concentration of ceruloplasmin in the blood of cows of the experimental and control groups, compared to the indicators before treatment, has been noted. The level of ceruloplasmin in the experimental group was higher by 10.3% ($p < 0.05$), compared to the control group of animals, together with it the concentration of seromucoids also decreased. At the same time, a decrease in the level of sialic acids has been noted in both groups, their concentration in the experimental group decreased by 1.21 times ($p < 0.001$) compared to the control group.

The results of a biochemical analysis of individual indicators of the blood of high-yielding cows on 3-7 days after calving indicate a certain influence of the state of metabolism on reproductive function during 120 days of lactation. In particular, cows that remained infertile or were disposed during this period, showed an increase in the content of globulins ($p < 0.05$) by 17.1% compared to springing cows to 77.2 ± 5.35 (63– 106 days). Such a state of protein metabolism in these cows caused a tendency to hyperproteinemia ($p < 0.01$) with a simultaneous tendency to decrease the protein coefficient ($p < 0.05$) by 1.26 times.

Such differences in protein metabolism and the Veltman's test between cows of the first and second groups occurred having the background of increased AST activity by 18.0% ($p < 0.05$), which caused a tendency to increase the de Ritis ratio ($p < 0.051$) from 5.13 ± 0.56 units in the first group up to 6.35 ± 0.68 units. - in animals of the second group.

It should also be mentioned that in cows that remained infertile or were delayed, changes in the electrolyte balance of the blood have been noted. Thus, the

level of potassium in these animals was probably higher by 14.4% ($p < 0.01$), and sodium, on the contrary, was lower by 20.6% ($p < 0.01$) in comparison with springing cows.

A similar trend has been noted in the fluctuation of magnesium and ferrum content. The content of magnesium in the second group of animals had a tendency to decrease ($p < 0.051$), and ferrum, on the contrary, to increase ($p < 0.075$), relating to the cows of the first group.

It should be noted that the exchange of calcium and phosphorus was characterized by a low content of calcium in the blood of both groups of cows, which was 2.15 ± 0.11 , 1.67 ± 0.39 in the first, and 1.96 ± 0.02 mmol/l in the second groups, while the level of phosphorus was within the reference parameters and was 1.67 ± 0.39 and 1.83 ± 0.67 mmol/l, respectively, it provided a ratio between calcium and phosphorus of 1.29 ± 0.16 in cows of the first and 1.071 ± 0.03 – of the second group, respectively.

The content of microelements, such as copper, zinc, mangan, cobalt in the blood of cows of both groups did not differ substantially.

Vitamin metabolism in the cows of the studied groups was at the same level, and the indicators characterizing its condition did not differ substantially between groups of animals.

Based on the results of a bacteriological analysis, the association of microorganisms that contaminate the uterus of cows with subinvolutions had a well-defined sensitivity to the III generation of cephalosporin antibiotics. Thus, for the treatment of sick animals, complex treatment regimens were used, which included cephalosporin antibiotics.

In particular, the cows of the first group (control) got one-time treatment of Estromax according to the instructions for its use (2.5 ml intramuscularly), during the next three days Procitol plus and the cephalosporin antibiotic Cebactal were used. The second (experimental) group of cows was treated by combining injections of Estromax, Procytol Plus and the third-generation cephalosporin Ceftrivil with

intraperitoneal administration of cord blood serum. The comparative effectiveness of the course of treatment is shown in Tables 3.13 and 3.14.

After the treatment, the indicators of genital involution in cows of different groups differed significantly. Thus, the cessation of vibration of the middle uterine arteries in cows of the experimental group occurred faster than in the control group. Compared to the first group, the cessation of exudation from the start of treatment occurred faster by 36.9% ($p < 0.001$) in the cows of the second group, in general, the lochial period in this group was reduced by 1.4 times ($p < 0.01$).

Involution of the body and horns of the uterus in the first group was slower by 23.4% ($p < 0.01$), compared to the second group, similar changes occurred with the endocrine function of the corpus luteum, its lysis into a blood of cows of the second group occurred 1.5 times ($p < 0.01$) faster than in cows of the first group.

Course of treatment for the cows of the 1st group ensured the recovery of 75% of the experimental cows. After the first insemination, 37.5% of cows were fertilized, after the second – 25%, and after the third - 12.5%. 25% of animals in which subacute subinvolution of the uterus turned into purulent-catarrhal endometritis remained unfertilized.

In the 2nd experimental group, 100% of cows recovered. Fertilization occurred from the first insemination – 75%, from the second - 25%.

The state of protein metabolism of dry cows was the highest and its average value exceeded the maximum level of reference indicators. In addition, the level of protein in these animals differed from its value in cows after calving by 10.3% ($p < 0.001$), as well as from high-yielding animals by 6.3% ($p < 0.05$).

В 2-й дослідній групі одужало 100% корів. Запліднилося з першого осіменіння – 75%, з другого – 25%.

In other groups of animals, only a tendency towards a decrease in the content of total protein relative to dry cows has been noted. The increased content of total protein in the blood of dry cows was caused mainly by the increase in the level of globulins relative to all other groups of animals by 9.1 – 14.8% ($p < 0.001$) with a slight fluctuation in the albumin content.

The activity of ALT and AST was the lowest in dry cows and was within the reference values. In cows after calving, the activity of ALT was at the same level, and the activity of AST increased by 1.43 times ($p < 0.01$). In all other groups of cows, the activity of ALT was 1.23-1.32 times higher ($p < 0.05$), and AST was 1.24-1.41 times higher ($p < 0.001$).

The de Ritis ratio, accordingly, was the highest in cows after calving, in all other groups of animals, it decreased by 23.6 - 33.2% ($p < 0.01$), which indicates the strained liver functioning in this group of animals.

The highest level of urea and its nitrogen was noted in the blood of cows during the period of increasing milking capacity, which occurred due to the introduction of a significant amount of concentrated feed into the diet, in all other groups of cows, except for highly productive animals, their level was lower by 18.1 - 23.7% ($p < 0.001$).

During subinvolution of the uterus in the postpartum period, the concentration of progesterone decreased by 1.5 times ($p < 0.05$), and the level of estradiol increased by 1.8 times ($p < 0.001$), compared to the pathological course of the third critical period. Comparing the indicators before treatment with the physiological course of the third critical period, it was established that with subinvolution of the uterus, the level of progesterone and estradiol on the 7-9th day of the postpartum period corresponds to the physiological indicators of the 7-8th month of pregnancy.

After our treatment, the level of progesterone and estradiol was 8.71 ± 2.71 ng/ml and 93.14 ± 5.6 ng/ml, respectively. Therefore, after recovery, the animals showed a tendency to a decrease in the level of progesterone, and an increase in the concentration of estradiol, which increased by 18% ($p < 0.05$), compared to the indicators before treatment.

Keywords: cows, calving, postpartum period, mycotoxins, metabolism, calcium, phosphorus.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у журналах наукометричної бази

Scopus

1. Chekan, O., Dopa, V., Musiienko, Yu., Plyuta, L., & Risovaniy, V. (2023). The course of the postpartum period in cows in the presence of concomitant pathology. *Scientific Horizons*, 26(11), 19-28. <https://doi.org/10.48077/scihor11.2023.19> (Здобувач провів дослідження та проаналізував отримані дані)

Наукові праці, опубліковані у наукових фахових виданнях України:

2. Чекал О. М., Допа В.О. (2023). Вплив поєднаної зміни деяких показників гомеостазу на відтворну функцію корів. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина, (2(61), 55–61. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.16> (Здобувач провів дослідження та проаналізував отримані дані)

3. Краєвський А.Й., Чекал О.М., Гребеник Н.П., Мусієнко Ю.В., Травецький М.О., Допа В.О., Касяненко В.М., Лазоренко А.Б. (2022). Причини вибраковування корів з продуктивного стада. Науковий вісник ветеринарної медицини,. № 1. С. 14–32. <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2022-173-1-14-32> (Здобувач проаналізував отримані дані та опублікував статтю)

4. Kraevskiy A., Dopa, V., Chekan, A., & Musiienko, Y. (2020). Age structure of fertilization of heifers and its influence on the frequency of complication of calving in first-calf cow and their culling from the herd . *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine*, (1 (48), 23-31. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2020.1.4> (Здобувач провів дослідження та проаналізував отримані дані)

5. Допа В.О. (2024). Прогностичне значення показників гомеостазу корів на 3-7 добу після отелення. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина, 4(63), 37–42.

<https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.4.6> (Здобувач провів дослідження та проаналізував отримані дані)

Матеріали наукових конференцій:

6. Допа В.О. (2023) Динаміка біохімічних показників сироватки крові корів в сухостійному періоді Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми фізіології тварин», присвячена 100-річному ювілею ректора Степана Васильовича Стояновського. С. 19–20

Методичні рекомендації

7. Чекан О.М., Допа В.О. «Методи профілактики патології родів та післяродового періоду у корів». Суми, 2022. 27 с. (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 12, від 25.04.2022 року.). (Здобувач проаналізувала результати досліджень, підготувала та оформила матеріали для методичних рекомендацій).

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ..... | 19 |
| ВСТУП..... | 20 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ..... | 26 |
| 1.1.Критичні періоди вагітності ембріона та плода..... | 26 |
| 1.2. Поширення патологій та перебіг післяродового періоду у корів | 27 |
| 1.3. Сучасні уявлення про етіопатогенез патологій післяродової патології у корів | 30 |
| 1.4.Вроджена імунна функція в матці..... | 33 |
| 1.5. Патологія яєчників у післяродовому періоді у корів..... | 35 |
| 1.6. Прогностичне значення показників гомеостазу корів на 3-7 добу після отелення..... | 37 |
| 1.7. Лікування і профілактика післяродової патології у корів..... | 38 |
| 1.8. Висновки з огляду літератури..... | 47 |
| РОЗДІЛ 2. ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ | 49 |
| РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ | 57 |
| 3.1. Перебіг вагітності за супутньої патології | 57 |
| 3.1.1. Стан репродуктивної здатності корів залежно від віку перших родів та кількості лактацій..... | 59 |
| 3.2. Поширення акушерської патології | 62 |
| 3.2.1. Печінковий та нирковий профіль у корів з фізіологічним перебігом вагітності та за наявності супутньої патології..... | 62 |
| 3.3. Гормональний профіль у корів за фізіологічного та патологічного перебігу вагітності..... | 67 |
| 3.4. Причини, поширення і наслідки післяродової патології у корів.... | 70 |
| 3.5. Структура гінекологічної патології серед корів у деяких господарствах..... | 71 |

| | |
|--|-----|
| 3.6. Етіологічна роль мікрофлори у розвитку субінволюції матки корів..... | 73 |
| 3.7. Діагностика субінволюції матки за показниками крові та цервікального слизу..... | 75 |
| 3.8. Прогнозування субінволюції матки та післяродового ендометриту за супутньої патології та за показниками сполучнотканинного обміну..... | 77 |
| 3.9. Результати лікування корів хворих на субінволюції матки | 79 |
| 3.9.1. Стан обміну церулоплазміну, сіалових кислот та серомукоїдів під час лікування..... | 81 |
| 3.9.2 Лікування хворих корів..... | 83 |
| 3.9.3 Динаміка статевих гормонів сироваткуи крові корів після лікування матки..... | 95 |
| РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ | |
| ДОСЛІДЖЕНЬ..... | 97 |
| ВИСНОВКИ..... | 110 |
| ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ | 113 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ | 114 |
| ДОДАТКИ | 143 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АСТ - аланінамінотрансфераза

АЛТ - аспартатамінотрансфераза

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

LD₅₀ – летальна доза 50%

ЛЖК - летючі жирні кислоти

ГДК - гранично допустима концентрація

АІ – штучне осіменіння

PVD – післяродова патологія

Hp – гаптоглобін

РАМР – патогенно-асоційовані молекулярні структури

МПБ – м'ясопептонний бульйон

МПА м'ясопептонний агар

Ph – кислотність

АЛП – акушерсько-гінекологічна ложечка Панкова

ВСТУП

Актуальність теми. Під час вагітності загострюються хронічні процеси, через зниження резистентності, виникають зміни метаболізму корів, що в свою чергу впливає на перебіг родів та післяродового періоду. Важливу роль в цьому відіграють наступні чинники. Насамперед згодовування неякісних кормів. Антенатальна патологія, яка супроводжується герпес вірусною інфекцією зустрічається у 5% випадків і характеризується загибеллю ембріона протягом 30 діб після інфікування, 85 відсотків інфікування займає неонатальна патологія, в другій стадії родів, інфікування виникає як при наявності пошкодження шийки матки та контамінації вульви, так і при безсимптомному перебігу. Постнатальне інфікування перебігає досить рідко.

Суттєвий вплив на перебіг вагітності відіграє позагенітальна патологія. А саме наявність гепатодистрофії. При згодовуванні неякісних кормів забруднених мікотоксинами, незбалансованій годівлі тварин, порушенні цукрово-протеїнового співвідношення подовжується сервіс-період, лактація та збільшується сухостійний період. В результаті тварина набуває вгодованості 4,5–5 балів в сухостійний період, що супроводжується різким схудненням в післяродовий період і супроводжується гіпоглікемією, посилення патогенезу, дефіцит ліпотропних речовин, дефіцит антиоксидантів, нагромадження перекисів та вільних радикалів веде до загальної інтоксикації. Гепатодистрофія ускладнюється ламінітом, ацидозом, кетозом, гепато-реальним синдромом та некробактеріозом. В репродуктивній системі в післяродовий період характеризується затримкою посліду, субінволюцією, післяродовим ендометритом та на фоні негативного енергетичного балансу зниженням показників відтворення.

Таким чином, патологія вагітності та розвиток її на фоні супутньої патології призводить до патології родів, післяродового періоду та значних економічних збитків спричинених вибраковуванням тварин, недоотриманням молока та приплоду, витратами на лікування хворих тварин.

Слід зазначити, що суттєвий вплив на перебіг вагітності корів має вік першого запліднення телиць. Відомо, що у молочних стадах щорічно вибраковується від 15% до 30% корів з причини неплідності. З них від 5 до 15% вибувають корови першої лактації [1, 2]. Частіше причиною вибуття корів є акушерська та гінекологічна патологія, а також низька молочна продуктивність. Внаслідок вибраковування корів за причини неплідності, господарства зазнають значних економічних збитків та затрат на вирощування телиць, особливо при вибутті корів першої лактації [3]. Отже, технологія вирощування телиць має забезпечити досягнення параметрів фізіологічної зрілості телиць перед їх заплідненням.

В періодичній і спеціальній літературі є велика кількість повідомлень стосовно профілактики перинатальної патології, фетоплацентарної недостатності та гестозів [4, 5]. Автори, котрі тривалий час вивчали патології перебігу вагітності у корів, достатньо висвітлили в своїх працях цю проблему [6, 7]. Більшість даних робіт виконана на різному поголів'ї, та у різних умовах, тому інтерпретація отриманих даних не завжди співпадає і навіть є суперечливою з окремих питань [8, 9].

Дослідження перебігу вагітності сприяють розробкам нових та сучасних прогностичних заходів для корекції післяродового періоду [10, 11]. Етіологія патологій післяродового періоду різноманітна [12, 13]. Причинами можуть бути пов'язані з патологією сухостійного періоду [14], зумовлені несвоєчасним запуском [15], порушенням технології годівлі [16], ожирінням тварин [17]. Епізоотична ситуація в господарстві та пов'язані з цим заходи істотно впливають на перебіг післяродового періоду, в результаті спостерігаються ускладнення такі як: затримка посліду, часткова затримка посліду, субінволюція, сапремія, післяродовий ендометрит, піометра, як наслідок перехід запального процесу в хронічний, наявність з'єднувальних тканинних тяжів, складність та неефективність лікування, що призводять до вибраковки тварин [19]. Істотний вплив на перебіг післяродового періоду, особливо у тварин першої лактації має вік осіменіння телиць, висота у холці,

вага тварин, індекс крупнопліддя при підборі сперми [20]. З цим пов'язані легкість протікання отелів, унеможливлення післяродових розривів, цервіцитів, некротичних вульво-вагінітів, надання рододопомоги лише в екстрених випадках [21, 22].

Серед патологій післяродового періоду провідне місце займає субінволюція матки [23]. Як показав аналіз літературних даних щодо розповсюдження субінволюції матки, то ця патологія реєструється від 20 до 80% від загальної кількості тварин з післяродовими хворобами. У деяких господарствах її показник сягає 90% [22].

Перераховані причини вказують на актуальність і вагомість заходів спрямованих на попередження субінволюції матки та необхідність удосконалення лікувальних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Проведені дослідження є частиною тематики кафедри акушерства та хірургії факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету за темами «Система комплексних заходів по профілактиці і ліквідації неплідності та яловості корів і свиней та безпліддя дрібних тварин» (номер державної реєстрації U0114001902

Мета і завдання дослідження. На основі вивчення характеру і стану геніальної та позагенітальною патології у корів розробити прогностично – діагностичні критерії щодо перебігу родів і післяродового періоду. Розробити і запропонувати комплексні лікувально – профілактичні заходи, при загрозі розвитку акушерських та гінекологічних хвороб корів.

Для реалізації зазначеної мети були визначені наступні **завдання**:

- провести моніторингові дослідження якості кормів для корів на забрудненість мікоміцетами та мікотоксинами, солями важких металів, пестицидами, нітратами та нітритами;
- діагностика генітальних хвороб у тварин не інфекційної етіології, перед осіменінням;

- визначити запліднюваність тварин та поширення абортів у ембріональний і плідний періоди за генітальної патології;
- провести діагностичний етап диспансеризації тільних корів і телиць;
- вивчити стан і характер перебігу генітальної патології;
- визначити вплив генітальної патології на перебіг родів і післяродового періоду у корів;
- розробити прогностично – діагностичні критерії передбачення розвитку післяродової патології у корів;
- запропонувати лікувально-профілактичні заходи при загрозі виникнення післяродової патології у корів.

Об’єкт дослідження: патологія родів та післяродового періоду у корів.

Предмет досліджень: Корови хворі на патологію родів та післяродового періоду, поширеність захворювання, превентивні заходи.

Методи дослідження. Використано такі методи досліджень: клінічні (ректальне дослідження, УЗД), аналітичні (аналіз літературних джерел, узагальнення результатів досліджень), біохімічні (визначення вмісту гострофазних білків, мікро- та макроелементів у сироватці крові), бактеріологічні (дослідження мікрофлори органів статевої системи корів), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у вивченні гормонального профілю у корів за фізіологічного та паталогічного перебігу вагітності та його прогностичну цінність в діагностиці родової та післяродової патології. Досліджено рівень гострофазних білків під час критичних періодів вагітності та за післяродової патології. Проведено порівняльну характеристику паталогічного перебігу родів та післяродового періоду. Апробовано в виробничих умовах комплексні схеми лікування корів із субінволюцією матки у з використанням Естромаксу, Процитолу, Цебакталу та Цефтівіла.

Практичне значення результатів роботи полягає в тому, що проведені дослідження критичних періодів розвитку ембріона та плода у корів в конкретному господарстві, дали змогу встановити зв'язок між вагітністю та перебігом післяродового періоду у корів. Визначення білково-вуглеводних сполук у вагітних корів та в післяродовий період має діагностично-прогностичне значення. Дані, одержані при лікуванні корів препаратом Цефтівіл дають підставу рекомендувати його для застосування в господарствах тривалий час, оскільки резистентність патогенної мікрофлори до нього майже не розвивається. Після проведених досліджень господарствам рекомендовано застосовувати Естромаксу та Процитолу при підгострій формі субінволюції матки у корів.

Матеріали дисертації використовуються при вивченні курсу «Акушерство, гінекологія і біотехнологія розмноження сільськогосподарських тварин» на факультетах ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету.

Результати досліджень щодо діагностики, лікування та профілактики субінволюції матки впроваджені і широко використовуються в провідних молочних господарствах Сумської області України.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно виконано весь обсяг клініко-експериментальних досліджень. Лабораторні дослідження плазми крові від корів з метою визначення білково-вуглеводних сполук та церулоплазміну, статевих стероїдів та біохімічні дослідження крові проведені на кафедрах хірургії Сумського національного аграрного університету. Мікробіологічні дослідження проведені на базі Сумської державної міжрегіональної лабораторії ветеринарної медицини. Аналіз та узагальнення одержаних результатів проведено за консультативної допомоги наукового керівника.

Апробація результатів досліджень.

Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на:

засіданнях вченої ради при факультеті ветеринарної медицини Сумського НАУ протягом 2020–2023 рр

Міжнародна науково-практична конференція «Аграрний форум–2022» (Суми, 10-12 жовтня 2022),

Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми фізіології тварин», присвячена 100-річчю ректора Степана Васильовича Стояновського (Львів, 25–26 травня 2023 р.)

«Конференції викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ» (Суми, 15-16 травня 2021 р.),

«Регіональні проблеми екології ветеринарної медицини» (Житомир, 2022 р),

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 1 – у науково-метричних базах (Scopus), 4 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у матеріалах конференцій, 1 науково–методичні рекомендації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 149 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 18 таблицями, 10 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу й методів досліджень, шести розділів результатів власних досліджень, їх аналізу й узагальнення, висновків, пропозицій виробництву та списку джерел літератури, який містить 206 джерел, у тому числі 186 – іноземних.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Критичні періоди вагітності ембріона та плода

За фізіологічного перебігу вагітності в організмі самки відзначаються виражені зрушення гомеостазу, спрямовані на збереження і розвиток плоду. Обмін речовин у вагітних характеризується переважанням процесів асиміляції. Одночасно збільшується і кількість продуктів дисиміляції. Найбільші зміни відбуваються в матці в зв'язку з інтенсивною гіпертрофією та гіперплазією елементів гладкої мускулатури і зростанням ембріона, а в подальшому плода [25].

Значний вклад у вивченні критичних періодів вагітності тварин внесли ряд вчених [26–28]. Основна думка, закладена в тезах цієї теорії, полягає в тому, що кожен етап розвитку ембріона в цілому і його окремих органів починається відносно коротким періодом якісної перебудови. Цей процес якісної перебудови супроводжується детермінацій, проліферацією і диференціюванням клітин. Саме в цей час відзначається найбільше шкідлива дія багатьох шкідливих факторів (таких як рентгенівське опромінення, лікарські препарати і т. д.) на розвиток плода [29].

В першій половині вагітності, період від 1-го до 3-х місяців є критичним для розвитку ембріона. Саме в цей період може виникати до 10% абортів, які майже не діагностується. [30, 31].

З першого по третій місяць вагітності відбувається період органогенезу та плаценталії, даний етап триває від моменту імплантації зиготи в ріг матки до трьох місяців вагітності, коли повністю сформовані всі органи і тканини плода, а також плацента [32]. На початку вагітності відбуваються гормональні зміни в організмі тварини, до формування плаценти, жовте тіло статевого циклу трансформується у ж. т. вагітності. При порушенні цього процесу виникає загроза абортів [33].

Особливо важливі 1–1,5 місяці онтогенезу, під дією несприятливих факторів навколишнього середовища ембріон може загинути або у нього можуть виникнути аномалії розвитку [34]. З несприятливих факторів в даний період найбільш небезпечні хімічні – хіміотерапевтичні засоби та ангельмінтики, які володіють тератогенними властивостями, наявність хронічних запальних процесів репродуктивних органів самки (хронічного ендометриту) також біологічні (наприклад герпес вірус та вірус родини *Flaviviridae*) [35]. Особливу небезпеку складають інфекційний ринотрахеїт та вірусна діарея збудники яких РНК – геномний вірус родин *Flaviviridae* та герпесвірус BHV-1 [36]. Особливістю збудника вірусної діареї є те, що це досить дрібний вірус (величина – 35-55 нм.), який проходить через гемато-плацентарний бар'єр. Він володіє значними імунодепресивними властивостями, а також за даними авторів [37] зниження рівня тільності на 77 добу з 79% до 33%. Герпесвірус BHV-1 досить крупний вірус (величина – 150-200 нм.), не проникає через гемато-плацентарний бар'єр, зараження відбувається під час проходження плоду по родових шляхах тварини та під час осіменіння при травмуванні пустул та занесенню їх секрету разом з сім'ям в шийку матки. У статевозрілих тварин характеризується пустульозним вульвовагінітом та абортами [38].

1.2. Поширення патологій та перебіг післяродового періоду у корів.

За даними досліджень щодо розповсюдження післяродової патології, то ця патологія реєструється від 20 до 80% від загальної кількості тварин з післяродовими хворобами. У деяких господарствах її показник сягає 90% [22].

Перехідний період (3–4-тижневий період до і після отелення) має вирішальне значення для стану здоров'я і продуктивності корови, а також впливає на рівень лактації. Отелення супроводжується найбільш значущими ендокринними змінами в будь-який момент протягом циклу лактації [16]. Крім того, у корів, які перебувають у перехідному періоді, змінюється позитивний енергетичний баланс на негативний, що супроводжується значним

пригніченням імунітету [24]. Приблизно 75% захворювань у молочних корів виникають у перші 30 діб після родів [39], а від 30 до 50% високопродуктивних корів можуть бути вражені деякими захворюваннями під час отелення [40]. Післяродові захворювання, що найчастіше виникають, це затримка посліду, патології матки та яєчників. Захворюваність цими захворюваннями та їх зв'язок із змінами, які відбуваються під час отелення, досліджено вченими [41, 42].

Окрім виникнення специфічних захворювань, вилучення корів із стада у післяродовий період є ще одним свідченням труднощів у перехідний період. Здорових корів рідко вибраковують у післяродовий період, оскільки вони мають потенціал для виробництва молока протягом лактації. Overton, M. W та ін. [43] повідомили, що вибраковка на початку лактації було спричинено загибеллю або травмою порівняно з видаленням на пізнішому етапі лактації. Martens H. Та інші [44] дійшли висновку, що стада з високим рівнем вибраковування на ранній стадії лактації, призводить до зниження здоров'я корів у перехідний період. Більш ретельний моніторинг (диспансеризація) або профілактичне лікування може запобігти передчасному вибраковування корів із стада [45].

Найбільшим прогресом у галузі охорони здоров'я молочних продуктів за останні десятиліття став перехід до профілактики захворювань, а не лікування, а також перехід від фокусу на окремих корів до груп ризику. Визнання багатофакторної природи майже всіх хвороб і взаємопов'язаних факторів ризику було фундаментальним у розумінні біології перехідних молочних корів [46]. Субклінічна гіпокальціємія може спричинити погану скоротливість рубця, що призводить до зменшення споживання корму та підвищеного ризику кетозу та зміщення сичуга [47]. Гіпокальціємія також може спричинити дистоцію через погану рухливість матки, що підвищує ризик затримки плаценти та метриту [48]. Однак метрит або кетоз можуть виникнути без основної гіпокальціємії та самі по собі можуть бути первинними станами, які викликають каскад післяродових ускладнень [49]. Ці спостереження

свідчать про те, що післяродові ускладнення належним чином оцінюються як комбінований результат (тобто виникнення будь-якого захворювання або видалення корови протягом післяпологового періоду) і не обов'язково повинні обмежуватися оцінками окремих захворювань або результатів видалення стада [50]. Обмежена кількість досліджень оцінювала комбіновані результати післяродових ускладнень [51]. Поєднання виникнення післяродової патології та вибраковка корів із стада в єдиний результат має практичні переваги, оскільки це дозволить виробникам молока краще зрозуміти, чому одні корови потребують уваги після отелення, а інші проходять післяродовий період без проблем [52].

Лабораторні дослідження направлені на прогнозування виникнення патологій у корів після отелення або раннього вибракування дали змогу профілакувати розвиток патології родів і післяродового періоду у корів. Підвищений рівень ненасичених жирних кислот у сироватці крові перед родами [53–55], β -гідроксибутират крові перед родами [56], загальний кальцій за тиждень до і після отелення [57–59], а фекальний кортизол і гаптоглобін [60] використовувалися для прогнозування післяродові захворювання.

Таким чином, практична цінність лабораторних тестів для виявлення корів у виробничих умовах із високим ризиком післяродових ускладнень обмежена.

Авторами розроблено комплекс заходів як потенційні провісники післяродових розладів здоров'я. Було доведено, що оцінка стану організму корови є корисним монітором енергетичного балансу протягом цього періоду [61]. Показник локомоції широко використовувався в епідеміологічних дослідженнях для обчислення поширеності кульгавості [62], а кульгавість асоціювалася з підвищеним ризиком післяродових проблем зі здоров'ям і зниженням виживаності [63]. Кульгавість також асоціюється зі скороченням часу годівлі [64] і підвищенням концентрації β -гідроксибутирату в крові після отелення [65]. Крім того, інші фактори ризику, такі як надої молока в попередній лактації, тривалість попередньої лактації, тривалість сухостійного

періоду, тривалість вагітності, двійня, дистоція та мертвонародження, можуть бути важливими визначальними факторами післяродової продуктивності молочних корів [66, 67]; однак вони не були об'єднані в моделі прогнозування.

Дослідження післяродових ускладнень обов'язково має бути різним для первісток і корів з повторними родами. Первістки не мають попередніх даних про лактацію, які слід враховувати; таким чином, вони мають менше змінних, доступних для оцінки як факторів ризику післяродових патологій [68]. Основні біологічні відмінності між первістками, і коровами з повторними родами, також можуть існувати через паритет у корів перехідного віку [69] повідомили, що надой молока на ранній стадії лактації мали протилежний вплив на ймовірність субклінічного ендометриту у первісток, порівняно з коровами при повторних розтеленнях (збільшення надойв молока збільшувало ймовірність субклінічного ендометриту у первісток, але знижувало ймовірність при повторних родах) [70]. повідомили, що у первісток із підвищеним рівнем вільних жирних кислот (ВРК) перед родами надой молока підвищилися під час наступної лактації, а у старших корів, з підвищеним рівнем ВРК перед родами надой молока зменшилися [71].

1.3. Сучасні уявлення про етіопатогенез патологій післяродової патології у корів.

Маткова інфекція є поширеним явищем у післяпологовому періоді великої рогатої худоби [72]. Було показано, що запалення ендометрія в ранньому післяпологовому періоді виникає у відповідь на інфекцію та пошкодження тканин, а також як передумова інволюції матки для підготовки до майбутньої вагітності [73, 74]. Неправильне лікування має наслідки для репродуктивного здоров'я та плідності корів. Післяродовий ендометрит клінічно визначається як персистуюча інфекція матки з гнійними виділеннями понад 21 день після пологів і є основною причиною безпліддя та економічних втрат у молочній промисловості в усьому світі [75]. Система оцінки, заснована на характеристиці вагінального слизу, яка відображає рівень бактеріальної

інфекції в матці, була використана як діагностичний інструмент для післяпологового ендометриту [76].

Ранні дослідження з виявлення можливого етіологічного агента (ів) післяпологової інфекції матки були зосереджені на ізоляції бактерій від хворих тварин [77–79]. Хоча післяродовий ендометрит часто виникає внаслідок неспецифічних інфекцій [80], найпоширенішими збудниками, пов'язаними з маткою тварин з ендометритом, є *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, *Prevotella melaninogenica* і *Fusobacterium necrophorum* [76, 80]. Ці бактерії часто пов'язані зі змішаними інфекціями матки, з доказами, що вказують на спадкоємність, у якій *E. coli* є найбільш поширеним у корів, хворих на ендометрит протягом першого тижня після родів. Його присутність підвищує подальший ризик інфікування *T. pyogenes* на 2-му та 3-му тижнях післяродового періоду, що, у свою чергу, асоціюється з післяродовим ендометритом [80, 81].

Розуміння мікробіома матки великої рогатої худоби в післяродовий період нещодавно було доведено за допомогою незалежних від культивування молекулярних методів [82–89]. Часовий аналіз показав появу бактеріальної сукцесії в мікробіомі матки зі змінами в складі корів із захворюваннями матки, про які повідомлялося від отелення до пізнього післяпологового періоду [83, 86, 88]. Вагінальний мікробіом став предметом аналізу за допомогою культурозалежних і культуронезалежних підходів [90–95]. Проте в мікробіології післяпологового періоду бракує порівняння мікробіомів піхви та матки.

Молочні корови страждають від травми родових шляхів, відшарування плаценти, системного запалення та метаболічного стресу, пригнічення імунітету та змін у мікробіоті матки в ранньому післяпологовому періоді [96]. Нездатність впоратися з однією або кількома з цих проблем може призвести до розвитку різних типів запальних захворювань репродуктивного тракту, які вражають до 50% молочних корів після родів [97]. Протягом 21 дня після родів (але частіше між 3 і 10 днями після отелення) у молочних корів може

розвинутися метрит [98]. Гістологічно метрит охоплює запаленням всі шари матки (ендометрій, міометрій і периметрій) і клінічно характеризується виділеннями з матки, які можуть бути червонувато-коричневими і водянистими або гнійними і в'язкими, часто зі збільшеною, маткою, яка не реагує на масаж [99]. Здорові корови пристосовуються до змін, пов'язаних із післяродовим періодом. Наявність гнійних виділень з піхви через 21 день після родів, однак, пов'язана з порушенням репродуктивної функції. Коли ці гнійні виділення діагностуються за допомогою вагіноскопії, руки в рукавичці або метричної перевірки без проведення цитології або біопсії ендометрію, їх походження невідоме, а стан просто називають гнійними виділеннями з піхви (ПВД). Це ПСВ може бути спричинене ендометритом, цервіцитом або, рідко, вагінітом, або їх комбінацією [100].

Ендометрій є внутрішньою оболонкою матки і складається з двох шарів. *Stratum spongiosum* (або *basalis*) — це глибший шар (багатий ендометріальними залозами) і прикріплюється до нижнього міометрію, а *stratum compactum* (або функціональний) — це поверхневий шар, який вистилає порожнину матки. Гістологічно ендометрит відноситься до запалення не глибше губчастого шару та включає пошкодження епітелію просвіту, застій у судинах, набряк та інфільтрацію запальними клітинами, зокрема макрофагами та поліморфноядерними нейтрофілами [101]. Ендометрит – це фізіологічна особливість післяпологового періоду, необхідна для відновлення тканин і запобігання дисбактеріозу. Однак його тривалість протягом 21 дня після родів є патологією. Ендометрит може протікати як з гнійними виділеннями, так і без них. Клінічний ендометрит — це запалення ендометрія, діагностоване за допомогою цитології. Субклінічний ендометрит (СЕ) не має клінічних ознак, тому СЕ діагностується за допомогою цитології ендометрію [102].

Було описано деякі патофізіологічні явища, які спричиняють запальні захворювання репродуктивного тракту у молочної худоби [96, 102], але ще багато чого належить з'ясувати щодо природи та тригерів різних проявів

захворювання. До недавнього часу парадигма полягала в тому, що здорова матка вільна від (патогенних) бактерій, а захворювання матки спричинене зараженням патогенними бактеріями в порожнині матки. Проте з появою культурально-незалежних методів бактеріології (ген 16s рРНК і дробове метагеномне секвенування) було доведено, що потенційно патогенні бактерії зазвичай присутні в здоровій матці, але містяться в низькій кількості «корисними бактеріями» в поєднанні з відповіддю імунної системи [103, 104]. Надійна міграція нейтрофілів у просвіт матки відразу після отелення необхідна для здоров'я матки [102], хоча інформації про життєздатність і функцію цих ендометріальних нейтрофілів мало. Інші дослідження зосереджені на впливі мінерального та енергетичного статусу та рівня системного запалення на імунний статус і здоров'я матки. По суті, усі високопродуктивні молочні корови відчувають певний ступінь гіпокальціємії, негативного енергетичного балансу та системного запалення на початку лактації [105]. Однак деякі корови більш витривалі, тобто краще адаптуються до цих метаболічних проблем і підтримують гомеостаз матки [106].

1.4. Вроджена імунна функція в матці.

Нейтрофіли мають вирішальне значення для балансу між фізіологічним запаленням і відновленням (гостре запалення) і патологічним запаленням і пошкодженням тканин (хронічне запалення). Під час пологів відбувається рекрутування PMN в матку. Епітеліальні та стромальні клітини ендометрія виявляють шкідливі зміни внаслідок механічного пошкодження тканини (наприклад, отелення та відшарування плаценти) або спричиненого патогеном пошкодження (наприклад, інфекція) [107]. Рецептори розпізнавання патернів розпізнають молекулярні патерни, пов'язані з пошкодженням і молекулярні патерни, пов'язані з патогеном. Важливим імуномодулюючим сигналом у ссавців є окислені фосфоліпіди, і вважається, що відповідний каскад цитокінів (зокрема, інтерлейкін (IL)-1 α) запускає початкові такси у порожнину матки після отелення [108]. На ранній стадії запалення ендометрію PAMP може не

відігравати жодної ролі, оскільки мікробний дисбіоз (та інфекція) найчастіше виникає між 3 і 10 добами після родів. Точні механізми виявлення та передачі сигналів DAMP невідомі, але вони призводять до локального утворення прозапальних цитокінів, які просочуються до системного кровообігу та діють як хемоаттрактанти PMN. Хемоаттрактанти зв'язуються з поверхневими рецепторами циркулюючого PMN, дозволяючи їм прикріплюватися до ендотелію судин і мігрувати в матку [109]. Надійна та швидка міграція PMN до порожнини матки відразу після отелення пов'язана з кращим здоров'ям матки [110]. У результаті протягом 1 тижня після пологів PMN становить приблизно 40% ядерних клітин, присутніх у просвіті матки, щоб контролювати (надлишковий) ріст потенційно патогенних бактерій і очищати пошкодженій і відшарованій ендометрій. Апоптоз є одним із сигналів для вирішення запалення. Постійне залучення PMN до матки дисфункціональними імунними клітинами може спричинити пошкодження клітин ендометрію та сприяти розвитку захворювання [111].

Загальні методи вивчення функції вродженого імунітету у молочних корів полягають у вимірюванні різних можливостей PMN знищувати бактерії *in vitro*, таких як фагоцитоз, окислювальний (або респіраторний) спалах і, нещодавно, ендоцитоз і утворення позаклітинної пастки нейтрофілів [109]. Адекватна циркулююча функція PMN пов'язана зі зниженням частоти захворювань матки. Проте ми виявили, що кореляція між функцією PMN кровообігу та ендометрію є слабкою [113]. Різні гени та біологічні шляхи залучені до периферичних і місцевих реакцій на запалення ендометрія [114]. Погана кореляція циркулюючих і ендометріальних транскриптів PMN і їх функції свідчить про те, що процес міграції циркулюючих PMN в ендометрій і саме середовище матки, включаючи цитокіни та медіатори запалення, може змінити життєздатність або функцію активованого PMN. Тому хороша функція PMN в кровообігу не обов'язково забезпечує сильну вроджену імунну відповідь у матці. Більше того, у більшості досліджень, у яких вимірювали пропорції та функцію PMN ендометрія, життєздатність PMN (живий,

апоптотичний або мертвий) не оцінювалася. Нещодавні експерименти в нашій лабораторії [116] не виявили значних коливань у відсотку життєздатного ендометріального PMN (приблизно 30%) у здорових корів, але зменшується відсоток апоптотичного PMN і збільшує частку некротичного PMN від 9 до 36 днів після пологів. Таким чином, ми припускаємо, що потік PMN до матки, який завершується апоптозом, відображає та сприяє зниженню% PMN ендометрію з часом і зникненню запалення матки у здорових корів протягом 5 тижнів після отелення [115].

У нещодавньому дослідженні на багатоплідних молочних коровах зібрали зразки цитоциток ендометрію на 9, 21 та 36 післяпологовому періоді для вимірювання життєздатності (життєздатної, апоптозної та некротичної) та здатності до фагоцитозу ендометріального PMN [115] шляхом потоку. цитометрія. Через 36 днів після пологів корів класифікували як CE, SCE або здорові. У корів з KE кількість PMN в ендометрії, відсоток життєздатних і відсоток фагоцитарного PMN ендометрію були більшими на 36 день після пологів, ніж у здорових корів [119].

1.5. Патологія яєчників у післяродовому періоді у корів

Плодючість дійних корів є основним фактором, що впливає на стабільне зростання основного стада великої рогатої худоби та постійне збільшення виробництва молока. Це також безпосередньо впливає на економічні вигоди молочних ферм [120]. Поліпшення плідності корів залишається предметом досліджень у всьому світі, оскільки плідність тісно пов'язана з багатьма факторами, включаючи харчування [121], генетику [122], навколишнє середовище [123], захворювання [124] і стрес [125], а також із впровадження та оптимізація відповідних програм відтворення.

З моменту розробки програма синхронізації овуляції (OvSynch) і штучного запліднення (TAI) (OvSynch+TAI) значно скоротила час очікування. Програми Pre-OvSynch, Double-OvSynch і ReSynch [126], які базуються на програмі OvSynch, були оптимізовані для керування великомасштабним

серійним виробництвом. Тим не менш, деякі програми OvSynch+TAI продемонстрували практичні проблеми, такі як тривалий час і кількість маніпуляцій, використання гормонів, висока вартість ліків і відсутність скринінгу на субклінічні захворювання матки та яєчників перед початком протоколу OvSynch.

Ендометрит, здебільшого спричинений бактеріальною інфекцією, та дисфункція яєчників, спричинена ендокринними розладами, є основною причиною низької післяпологової репродуктивної функції та затримки відновлення [127]. Ці умови серйозно впливають на результат OvSynch+TAI та знижують репродуктивну здатність. Окрім програм синхронізації, гормональні препарати також можна використовувати для лікування репродуктивних розладів [128]; наприклад, гонадотропін-релізінг-гормон (GnRH) використовується для лікування дисфункції яєчників, спричиненої кістами яєчників і післяпологовим анеструсом [129]. Крім того, простагландин F2 α (PGF2 α), який ініціює лютеоліз, можна використовувати для лікування кісти жовтого тіла та сприяє виведенню залишків тканини та запальній секреції з матки, таким чином запобігаючи та усуваючи ендометрит [130]. Тим не менш, нещодавній мета-аналіз впливу PGF2 α у корів, які проходять лікування ендометриту, повідомив, що PGF2 α не можна рекомендувати для лікування корів для покращення їх репродуктивної здатності [131].

У клінічній практиці гормональні препарати слід застосовувати з обережністю. Причини репродуктивних розладів складні, і лише гормональне лікування не дає оптимальних лікувальних результатів. Крім того, широке використання гормонів також призводить до економічного марнотратства. Хоча побічні ефекти гормональних препаратів давно сприймаються серйозно в клінічній медицині [132], відповідні дослідження великої рогатої худоби залишаються недостатніми. На молочних фермах для ефективного виявлення захворювань і раннього втручання широко застосовуються регулярний моніторинг і виявлення захворювань. УЗД надає унікальні переваги для дослідження стану органів. З подальшим розвитком ультразвукове

дослідження можна буде точно та зручно використовувати для моніторингу стану як матки [133], так і яєчників [134], що робить його практичним та ефективним методом діагностики ендометриту та захворювань яєчників [135, 136]. Таким чином, розвиток і популяризація ультразвукової діагностики для моніторингу захворювань демонструє високий потенціал [137].

1.6. Прогностичне значення показників гомеостазу корів на 3-7 добу після отелення

Відомо, що початок лактації характеризується значним зростанням потреби в поживних речовинах для утворення молозива, а потім і молока. Водночас, у корів після отелення пригнічується апетит і зменшується споживання корму, що викликає дефіцит поживних речовин і значну їх мобілізацію з організму тварини [138]. Внаслідок цього відбувається перебудова обміну речовин відразу після отелення і в перші місяці лактації, що призводить до метаболічних або/і інфекційних захворювань молочних корів [139, 140]. Метаболічні захворювання корів впливають на інволюційні процеси матки після отелення та подальшу їх фертильність [141, 142]. Одним з найбільш частих метаболічних порушень є субклінічна гіпокальціємія, яка може реєструватися у корів перед отеленням [143], так і у тварин, що отелилися [144]. Зниження концентрації кальцію у крові корів спричиняє підвищення частоти ускладнених отелень, затримання посліду, метриту, ендометриту, маститу та зміщення сичуга [145]. Розвиток запальних процесів у молочних корів, уражених метаболічними захворюваннями, відбувається внаслідок зниження вродженого імунітету під час сухостійного та післяотельного періодів через накопичення в крові прозапальних цитокінів [146]. За даними ряду дослідників [147–149] в молочних стадах різних країн серед корів маточного поголів'я мають високу поширеність захворювання перехідного періоду, які призводять до зниження репродуктивних показників та збільшення частоти вибракування корів. Ряд авторів [150, 151] під час

дослідження більше 2,5 тис тварин впродовж 60 діб після отелення в умовах багатьох ферм діагностували гіперкетонемією, затримання посліду, зміщення сичуга, гострий гнійний метрит, цитологічний ендометрит, субклінічний ендометрит тривалу ановуляцію, що призводило до зниження заплідненості корів після штучного осіменіння, підвищення частоти ембріональної загибелі у самок і вибракування тварин. Результати досліджень ряду авторів [152] свідчать, що у корів, які втрачали масу тіла під час перехідного періоду тривалість фази від отелення до першої овуляції була найбільшою.

Таким чином, стан обміну речовин у корів транзитного періоду має певний вплив на показники репродуктивної функції тварин і частоту їх вибракування із маточного стада.

1.7. Лікування і профілактика післяродової патології у корів

Останнім часом є зміни в розумінні етіології, діагностики та лікування метриту. Виходячи з посіву маткових зразків, метрит давно вважався бактеріальним захворюванням, спричиненим сумішшю організмів, переважно *Escherichia coli*, *Truperella pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* і *Prevotella spp.* Методи, незалежні від культури, змінили наш погляд на мікробіом. Як і на інших епітеліальних поверхнях, в здоровому стані ендометрій повинен мати різноманітну мікробіоту. Хоча залишаються деякі суперечки [153, 154], здається, що мікробіота матки встановлюється на ранньому етапі життя та підтримується під час вагітності великої рогатої худоби [155, 156]. Стало зрозуміло, що мікробіота як здорових корів, так і корів із метритом містить потенційні патогени, але мікробіота змінюється після 2 днів у молоці (DIM) у корів, у яких розвивається метрит через 1–4 дні [157]. Корови з метритом мають меншу різноманітність мікробіоти [158, 159] і більшу відносну кількість анаеробних патогенів, зокрема *Fusobacterium necrophorum*, *Porphyromonas levii* та *Bacteroides pyogenes* [160]. Навпаки, дослідження, здебільшого засновані на секвеструванні бактеріальної 16S

pPHK, розглянуті Galvão et al. [161] досить послідовні в тому, що не ідентифікують *E. coli* як асоційовану з метритом.

Незважаючи на очевидну важливість грамнегативних анаеробів над *E. coli*, існував багатообіцяючий новий напрямок дослідження вакцини проти метриту на основі бактерій *E. coli*, *Truoperella pyogenes* і *Fusobacterium necrophorum* з відповідними білками вірулентності або без них, FimH, піолізін і лейкотоксин [162]. Вакцинація телиць на пізніх термінах вагітності бактеринами, анатоксинами або обома знижувала захворюваність метритом на одну третину-половину. Комерційно доступної вакцини ще немає. Очевидна корисність системної вакцинації також сприяє концепції метриту, для якого основним захистом вважається вроджений імунітет (тобто потік нейтрофілів до тканини та просвіту матки), на який парентеральна вакцинація не впливає безпосередньо.

Залишаються неузгодженості в термінології щодо PVD. Захворювання стосується слизово-гнійного або гнійного ексудату, виявленого в черепній піхві, як правило, через 4–6 тижнів після пологів. Визначення досить узгоджене, але, як обговорюється нижче, назва еволюціонувала з розумінням стану. Численні дослідження задокументували, що корови з PVD мають знижену ймовірність вагітності при першому осіменінні, більшу втрату вагітності або зниження частоти вагітності через лактацію [163]. Ці дослідження цілком послідовно демонструють, що виділення з піхви через 4–6 тижнів після пологів, які містять >50% гною, асоціюються з 25–50% відносним зниженням терміну вагітності до першого осіменіння. Велике дослідження в одному стаді в Німеччині також виявило, що слизисто-гнійні або гнійні виділення знижують шанси на вагітність при першому ПІ у багатоплідних корів, але, на відміну від інших досліджень, не було виявлено впливу ПСВ на цей результат. у первородящих корів. Moraes та ін. [164] розділили вагінальні виділення на категорії та виявили, що виділення, які становлять >90% гною, пов'язані з більшим зниженням шансів настання вагітності при першому, але не другому осіменінні, порівняно з 50–90% гною.

Дослідження розходяться в тому, чи пов'язані виділення, які характеризуються слизом із вкрапленнями гною, з погіршенням репродуктивної функції. Більшість досліджень, під час яких корів оглядали через 4–6 тижнів після пологів (з першим осіменінням зазвичай між 55 і 80 DIM), виявили, що оптимальним діагностичним порогом для PVD були слизово-гнійні або гнійні виділення (дослідження, цитовані в параграфі вище, також як при сезонному розведенні на пасовищах [165]. Проте Макдугал та ін. (2007) виявили, що слиз із вкрапленнями гною пов'язаний із меншою частотою вагітності. Нещодавно Келлі та ін. [166] використовували дані про >5000 передселекційних обстежень у сезонних племінних стадах на пасовищах в Ірландії. Залежно від методу статистичного аналізу, оптимальною межею для PVD був або слиз із вкрапленнями гною, або слизово-гнійний; результат залежав від того, чи Корова була обстежена більше або менше ніж за 3 тижні до початку придатності для осіменіння. Це підтверджує аналізи Arango-Sabogal та ін. [167], які використовували дані від > 2000 корів у Канаді для оцінки чутливості та специфічності вагінального оцінка виписки, цитологічне дослідження ендометрія та смужки естерази лейкоцитів як сурогат цитологічного дослідження. Останнє дослідження [168], виявили, що моделювання латентного класу Байєса визначило слиз із вкрапленнями гною як оптимальний поріг для PVD на основі точності класифікації корів як хворих чи ні. Оптимальний поріг може залежати як від інтервалу після отелення, так і від інтервалу від діагнозу до першого AI/початку спарювання. Зокрема, у сезонних системах розведення з фіксованими датами для початку осіменіння, а отже, для огляду на PVD, для багатьох корів буде менший інтервал від огляду на PVD до початку парування, ніж у цілорічному розведенні з управлінням на основі DIM . Відповідно, буде менше часу для вирішення PVD перед AI, тому діагностична межа та очевидні ефекти PVD, ймовірно, відрізняються в сезонних системах розведення.

Вчені [162] показали, що існує погана узгодженість під час одного обстеження між PVD та ендометритом, діагностованим за допомогою

цитології, аргументуючи епідеміологічними даними. (відмінності у факторах ризику та незалежні, додаткові впливи на репродуктивну продуктивність), що ці умови, ймовірно, різні. Вчені [169] продемонстрували, що хоча PVD іноді пов'язаний з ендометритом та/або цервіцитом, він рідко пов'язаний з вагінітом у молочних корів. Корови з PVD мають порушення фертильності, але багато з них не мають одночасного ендометриту. Таким чином, термін «клінічний ендометрит» не слід використовувати для опису PVD, якщо ендометрит не діагностовано одночасно за допомогою цитології [170]. Однак, через можливість хибно негативних результатів на PVD або ендометрит під час одного обстеження, необхідні дослідження з повторним відбором проб корів, щоб кількісно визначити цю проблему та краще описати взаємозв'язок між цими патологіями.

Подібно до корів із метритом, у корів із ПСВ було менше розмаїття мікробіома матки на момент встановлення діагнозу, а в деяких дослідженнях – відмінності у мікробіомі піхви, які передували діагнозу. *Trueperella pyogenes* найбільш послідовно асоціюється з PVD за допомогою культуральної бактеріології [169]. Використовуючи незалежні від культури методики, [Помилка! Джерело посилання не знайдено.] відібрали зразки піхви на 7-й день, а також піхви й матки на 7-й, 21-й і 50-й дні відносно отелення у когорт корів із діагнозом PVD на 21 або 50 DIM або класифікованих як здорових протягом всього періоду. Вони прийшли до висновку, що мікробіота репродуктивного тракту найбільш чітко диференціювалася при 7 DIM між здоровими коровами та коровами з PVD при 21 DIM, з доказами змішування вагінальних і маткових бактерій між отеленням і 7 DIM у корів із PVD. Навпаки, виявилось, що здорові корови (повторно) встановлюють компартменталізацію (відрізняються мікробіоти піхви та матки) від 7 DIM [71]. Ми досліджували мікробіоту матки на 10, 21 та 35 DIM у здорових корів або з PVD з ендометритом або лише ендометритом на 35 DIM [109]. Ми також виявили, що мікробіота відрізнялася у корів із синдромом серцево-судинної хвороби, відзначаючись меншою різноманітністю та більшою відносною

кількістю *Trueperella*, *Fusobacterium* та *Porphyromonas spp.* У цьому контексті ми не помітили змін із часом у жодній із трьох груп репродуктивного здоров'я. Разом ці дані узгоджуються з тим, що PVD є проявом активної бактеріальної інфекції матки та/або шийки матки. Це узгоджується з повторюваними перевагами місцевого лікування антибіотиками PVD (внутрішньоутробне (МО) цефалоспін; [171, 172], і з мінімальною користю або без користі від лікування PVD за допомогою ін'єкцій простагландину F2 α , хоча в одному дослідженні (McDougall та ін., 2013) корови з PVD з жовтим тілом (ЖТ) однаково добре реагували на будь-яку терапію. Підсумовуючи, перевага доказів вказує на бактеріальну етіологію ССЗ, яка сприяє лікуванню місцевими антибіотиками, схваленими для такого використання в багатьох країнах.

Діагностика PVD є простою та швидкою, а в межах нюансів, обговорених вище, добре перевіреною та простою. Дослідження 126 стад показало, що наявність $\geq 5\%$ корів із ССЗ була пов'язана зі зниженою ймовірністю вагітності на першому етапі АІ, а тому ймовірно була обмеженням для репродуктивної продуктивності на рівні стада [173]. Як зазначалося вище, зазвичай 15–20% молочних корів мають ССЗ приблизно через 1 місяць після пологів. Таким чином, було б доцільно, щоб стада оцінили свою захворюваність на ССЗ, щоб оцінити, чи буде доцільним рутинний моніторинг і лікування, а також дослідження факторів ризику ССЗ і профілактичні дії. Ймовірно, це відкриває можливість для багатьох стад, де доступне схвалене ефективне лікування.

Ендометриит – це запалення ендометрію, діагностоване за допомогою цитології, пов'язане з порушенням репродуктивної функції. Хоча деякі невідповідності в методах залишаються, ендометрит зазвичай характеризується $>5\%$ нейтрофілів до епітеліальних клітин у цитологічному дослідженні зі зразків, зібраних між 4 і 6 тижнями після пологів [174]. Як наслідок клінічного ендометриту = PVD + одночасний ендометрит, субклінічний ендометрит є ендометритом, коли вагінальні виділення

досліджуються одночасно і PVD не виявляється. Доступний гарний огляд діагностики та патології ендометриту у молочних корів [102], тому тут буде обговорено новіші або суперечливі моменти.

Дослідження, показало, що чутливість одного зразка для діагностики ендометриту становила лише 51% [175].

Декілька авторів [176, 177] відзначили, що існує слабка узгодженість між цитологією ендометрію та біопсією матки. Це очікувано. Імунні та запальні процеси в епітелії або на ньому відрізняються від тих, що відбуваються в стромі або глибших шарах. Наприклад, нейтрофіли майже виключно є типом імунних клітин, які знаходяться на поверхні ендометрію. Існує велика кількість доказів того, що виявлення $>5\%$ нейтрофілів у цитологічних мазках пов'язане з погіршенням фертильності, що відображає активне запалення ендометрію. Експресія прозапальних генів IL-1B, IL-6, CXCL8 і CCL5 була більшою в цитології, ніж у зразках біопсії, принаймні серед корів із $>15\%$ нейтрофілів за цитологією [178]. Цитологічні дослідження експресії генів також дають змогу зрозуміти інші аспекти фізіології матки, пов'язані із запаленням і можливою сприйнятливістю до вагітності, такі як синтез простагландинів і експресія рецепторів окситоцину [179]. Однак ця діагностика буквально торкається поверхні. Більш глибоке дослідження шляхом біопсії дає іншу інформацію. Агрегати лімфоїдних клітин знаходяться в стромі, і вони пов'язані з хронічним запаленням і зниженням фертильності [180]. Ступінь і швидкість відновлення маткових залоз нещодавно досліджували як індикатор інволюції матки [181]. Хоча більш давні побоювання щодо можливого шкідливого впливу біопсії на фертильність були розвіяні новішими даними [182], існує набагато більше даних, які пов'язують цитологію ендометрію, ніж біопсію, з репродуктивною дією у молочних корів. Незрозуміло, чи надасть біопсія на додаток до цитології або замість неї кращу діагностичну чи прогностичну інформацію чи краще інформує про терапію. Маючи більшу впевненість у відсутності шкоди через біопсію, цитологію матки та біопсію слід досліджувати в достатньо великому масштабі, щоб

кількісно визначити ефективність двох тестів у серії або паралельно для класифікації фертильності на першому етапі штучного інтелекту та після нього.

Якщо здорові ембріони культивують у рідині із запаленої матки або піддають дії LPS *in vitro* [183], якість ембріона (збільшення внутрішньої клітинної маси до трофектодерми) знижується, і, ймовірно, виживання ембріона буде знижуватися. Бути також. Крім того, перенесення ембріонів від здорових донорів коровам, які перенесли будь-яке післяпологове захворювання, призвело до меншої ймовірності діагностованої вагітності та більшої втрати вагітності. Останні дослідження вказують на вплив післяпологового захворювання матки на середовище матки, а також на якість ооцитів. Корови в об'єднаних дослідженнях, повідомлених Ribeiro et al. [150] були добре охарактеризовані в ранньому післяпологовому періоді та після розмноження, але здебільшого не щодо їх статусу щодо PVD або ендометриту приблизно через місяць після пологів або безпосередньо перед розведенням чи ET. Подальші дослідження механізмів порушення фертильності, пов'язані з попереднім або супутнім захворюванням, повинні більш повно документувати ці умови.

Докази користі лікування метриту антибіотиками не були переконливими. Два великих дослідження показали покращення клінічного вирішення метриту з 62 або 55% у корів, які отримували фізіологічний розчин, до лише 74 або 77% у корів, які отримували курс лікування цефтіофуrom. Ці дослідження не збирали дані про подальшу репродуктивну продуктивність. Велике контрольоване випробування терапії метриту показало, що ампіцилін або цефтіофуr мали порівняльні клінічні та репродуктивні результати з першим заплідненням. Обидві групи, які отримували лікування метриту, повернулися до циклічності (75%) і вагітності під час першого осіменіння (30%), подібно до здорової групи порівняння в тому самому стадії за один і той же час [184]. Без негативної контрольної групи це може означати, що лікування повністю пом'якшує вплив метриту на репродукцію, але залишає

відкритою можливістю того, що корови одужають від метриту до моменту першого АІ і що лікування метриту антибіотиками не покращує фертильність. Проте пізніший аналіз додаткових результатів того ж дослідження [185] показав, що корови, яких лікували від метриту, мали на 14–22 дні довші середні інтервали до тільності та виробляли на 1,2–2,5 л/день менше молока під час лактації, ніж здорові корови.

Останні дані ще більше заперечують думку про те, що лікування метриту антибіотиками не впливає на репродуктивну функцію. Де Олівейра та ін. [186] порівняли лікування метриту цефтіофуrom із групою негативного контролю. Подібно до попередніх досліджень, клінічне зникнення через тиждень після курсу лікування становило ~80% у групі цефтіофуру та 60% у контрольній групі. Проте подальше економічне моделювання даних цього дослідження [187] показало, що вартість нелікованого метриту становить 457 доларів США за випадок, яка була знижена до 207 доларів США за лікування цефтіофуrom, виходячи з меншого вибракування (29 проти 39%), і більша вагітність (71 проти 61%) на 300 DIM. Таким чином, є докази того, що лікування метриту антибіотиками покращує результати через кілька місяців. Існують значні перешкоди для проведення широкомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень лікування метриту з негативною контрольною групою, враховуючи докази того, що в середньому хвороба має значні витрати, тому повторення цієї роботи буде складним завданням.

Додаткові дані дослідження de Oliveira et al. [186], які можна використовувати для відбору корів для лікування антибіотиками або безпечного залишення без лікування. Як звичайний, так і машинний аналіз визначили DIM і концентрацію сироваткового гаптоглобіну (Hr) під час діагностики як корисні критерії. Неліковані корови з метритом >8 DIM або з Hr <0,54 г/л на момент встановлення діагнозу мали повну лактаційну надоїв і показники вагітності до 200 DIM, подібні до корів без метриту.

Дослідження потенційних антагонізмів між генетичним відбором надоїв молока, фізіологічними вимогами високого надою молока, здоров'ям і

репродуктивною функцією виходить за рамки цієї статті. Проте кілька моментів будуть обговорені у відповідь на гіпотезу про те, що генетичний відбір на надої молока є антагоністом толерантності матки до патогенів. Існує багато доказів того, що захворювання матки погіршують фертильність [150, 188]. Спадковість захворювань матки низька: ~4% для метриту та ендометриту [189], хоча це відповідає більшості ознак фертильності та інших поширених ознак захворювання. Є докази того, що вимоги високого рівня виробництва молока з супутньою високою швидкістю метаболізму та стероїдним катаболізмом можуть погіршити експресію тічки, але не через порушення функції матки чи яєчників. Захворювання матки та інші захворювання пов'язані з більшою втратою вагітності [190]. Навпаки, корови, які не хворіють у передродовому періоді, навіть виробляючи велику кількість молока у великих, інтенсивних виробничих цехах, можуть мати відмінну фертильність (тобто >50% вагітності при першому осіменіння. Зв'язок надоїв з репродуктивною дією є складним, і в широкомасштабних аналізах перший пояснює <10% дисперсії ймовірності вагітності AI <100 DIM [191].

Існують нові напрямки досліджень, які можуть допомогти зрозуміти зв'язок між запаленням і репродуктивними захворюваннями у молочних корів. Зокрема, це може допомогти зрозуміти роль толерантності патогенів [98]. Баланс сигналів, що представляють патогени (патогенно-асоційовані молекулярні структури (PAMP)) і пошкодження тканин (пов'язані з пошкодженням молекулярні структури (DAMP)) модулює імунні відповіді. PAMP (інфекція) та/або DAMP (травма) можуть спровокувати запалення, але баланс між ними все більше визнається важливим у налаштуванні відповіді на загрозу. Одна з гіпотез полягає в тому, що ендометрит у молочних корів може свідчити про збій сигналів або ефекторів для вирішення запалення. Для післяпологових захворювань матки у молочних корів найкраще описаний PAMP є LPS [99], тоді як робота тієї ж групи показала, що IL-1 α є основним DAMP у клітинах ендометрію. Недавній огляд базується на цьому. Усі плазматичні мембрани містять фосфоліпіди, які при окисленні діють як

DAMP, сигналізуючи про пошкодження клітин. Вони припускають, що комбіновані ефекти окислених фосфохолінів і PAMP модулюють оцінку вродженої імунної загрози та відповідь. Виявлення PAMP без окислених фосфоліпідів вказує на меншу загрозу та відповідно обмежену реакцію, тоді як PAMP та окислені фосфоліпіди викликають більшу реакцію [105]. Це узгоджується з патофізіологією метриту та ПСВ, які характеризуються більшою кількістю грамнегативних анаеробних бактерій, що піддає матку більшій кількості ЛПС. Крім того, *Trueperella pyogenes* є важливим грампозитивним патогеном у PVD. Виділяється ним токсин, піолізін, важливий у патофізіології ССЗ, але він мало впливає на інтактні епітеліальні клітини ендометрія. Якщо клітини строми матки піддаються впливу піолізіну, як це відбувається, коли епітелій ендометрію пошкоджується або відшаровується після отелення, відбувається значне пошкодження [192]. Існують певні докази інвазивності *Fusobacterium necrophorum* і *Porphyromonas levii*, засновані на їх виявленні в епітеліальних клітинах ендометрію (а не тільки в них) шляхом флуоресцентної гібридизації *in situ* в біоптатах, взятих між 4 і 12 DIM 4. Це може бути підтверджено тим фактом, що епітелій ендометрія не повинен бути інтактним на цій стадії інволюції. З іншого боку, *Trueperella pyogenes* і *E. coli* також були виявлені, але не в ендометрії. Один із небагатьох успішних методів експериментального отримання PVD, зокрема, використовує скарифікацію за допомогою інфузії *Trueperella* та *E. coli*, а також підвищення рівня прогестерону в плазмі [193].

1.8. Висновки з огляду літератури

Функція матки часто порушується у великої рогатої худоби через бактеріальне забруднення порожнини матки після родів, і патогенні бактерії часто зберігаються, викликаючи захворювання матки, ключову причину безпліддя великої рогатої худоби. Однак визначення або характеристика захворювання матки часто не є точним або різниться в різних дослідницьких

групах. Післяродовий метрит характеризується аномально збільшеною маткою та смердючими водянистими червоно-коричневими виділеннями з матки, пов'язаними з ознаками системного захворювання (зниження надоїв, тьмяність або інші ознаки токсемії) та лихоманкою $> 39,5$ °C протягом 21 днів після родів.

Тварини, які не є системними захворюваннями, але мають аномально збільшену матку та гнійні виділення з матки, що виявляються у піхві протягом 21 дня після родів, можуть бути класифіковані як такі, що мають клінічний метрит.

Клінічний ендометрит характеризується наявністю гнійних ($> 50\%$ гною) виділень з матки, які виявляються у піхві через 21 день або більше після пологів, або слизово-гнійних (приблизно 50% гною, 50% слизу) виділень, які виявляються у піхві через 26 днів після родів. . За відсутності клінічного ендометриту корова з субклінічним ендометритом характеризується $> 18\%$ нейтрофілів у зразках цитології матки, зібраних через 21-33 дні після родів, або $> 10\%$ нейтрофілів через 34-47 днів. Піометра характеризується накопиченням гнійного ексудату у просвіті матки за наявності стійкого жовтого тіла та закритої шийки матки. На завершення ми запропонували визначення поширених післяродових захворювань матки, які можуть бути прийняті дослідниками та ветеринарами.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Матеріали досліджень

Серед корів із супутньою патологією були виділені окремо чотири підгрупи, до них входили тварини, у яких протягом вагітності реєстрували: аборти, мастити, хвороби кінцівок та гестоз

У корів хворих на субінволюцію матки на 5-7 добу після родів досліджували вміст цервікального слизу. Вміст шийки матки отримували, після попередньої сухої обробки зовнішніх статевих органів, ректоцервікальним способом з використанням пластикового катетеру (попередньо обробленого спиртом ректифікатом), санітарного чохла та шприца Жане. В подальшому лохії поміщали в стерильні пластикові пробірки для змивів та відправляли до Сумської регіональної державної лабораторії ветеринарної медицини, для з'ясування мікробіоцинозу матки за субінволюції. Результати досліджень представлені в діаграмі 5.1.

Виходячи з вище викладеного у цих тварин, вивчали активність амінотрансфераз у сироватці крові динітрофенілгідразиним методом Райман-Френкеля. Концентрацію загального білка - біуретовим методом. Функціональний стан нирок визначали за показниками концентрації сечовини (диацетилмонооксимний метод), сечової кислоти (фосфорно-вольфрамовий метод) та креатиніну (кінетичний метод). Загальний холестерин у сироватці крові визначали методом Златкіс-Зака [13].

Таким чином, для лікування хворих тварин використовували комплексні схеми лікування, до складу яких входили антибіотики цефалоспоринового ряду.

Зокрема, коровам першої групи (контрольної) одноразово вводили Естронакс згідно з настановою щодо його використання (2,5 мл внутрішньом'язово), протягом наступних трьох днів застосовували Процитол

плюс та антибіотик цефалоспоринового ряду – Цебактал. Другу (дослідну) групу корів лікували шляхом поєднання ін'єкцій Естромакса, Процитолу плюс та цефалоспорина третього покоління Цефтівіла. Порівняльна ефективність проведеного курсу лікування наведена в таблицях 3.13 та 3.14.

Після проведеного лікування, показники інволюції статевих органів у корів різних груп істотно відрізнялися. Так, припинення вібрації середніх маткових артерій у корів дослідної групи відбувалося швидше, ніж в контрольній. У порівнянні з першою групою, припинення виділення ексудату від початку лікування відбувалося швидше на 36,9% ($p < 0,001$) у корів другої групи, загалом лохіальний період в даній групі скоротився в 1,4 рази ($p < 0,01$).

2.2 Методи досліджень

Гормональний профіль у плазмі крові корів в критичні періоди вагітності визначали методом імунно-ферментного аналізу, з використанням тест систем DRG Estradiol ELISA EIA-2693 (pg/mL) для визначення естрадіолу – 17β та DRG Progesterone ELISA EIA-1561 (ng/mL) для визначення прогестерона виробництва DRG Diagnostics USA.

Суттєвий вплив на перебіг вагітності має розвиток супутньої патології, що призводить до: патології вагітності, родів, післяродового.

Таким чином, вивчення гормонального фону проводили на коровах у яких реєстрували супутню патологію під час вагітності, родів та післяродового періоду. Групу сформували з 12 тварин, в яких відібрали кров у 1–3, 4,5–5,5 та 7–8 місяців вагітності. З метою вивчення супутньої патології під час вагітності було проведено ряд досліджень серед вагітних корів. Опіраючись на анамнестичні дані, результати клінічних та біохімічних досліджень були сформовані дослідні групи.

2.3. Бактеріологічне дослідження

За субінволюції матки її шийка залишається відкритою і тому складаються сприятливі умови для проникнення і розмноження у порожнині

матки патогенних мікроорганізмів, токсини яких підсилюють порушення обміну речовин і мікроциркуляції в уражених тканинах[26].

З метою ідентифікації мікрофлори матки, виділеної за субінволюції були проведені бактеріологічні дослідження, які включали встановлення тинкторіальних, культуральних та ферментативних властивостей мікрофлори. Завершальним етапом бактеріологічних досліджень було з'ясування патогенних властивостей мікроорганізмів шляхом біопроби.

В результаті первинного дослідження (висів на МПБ та МПА та мікроскопія мазків за Грамом) серед 15 проб вмісту відібраних з шийки матки корів хворих на субінволюцію, було виділено чотири колонії мікроорганізмів, три з них виявилися грам негативними паличками та одна колонія з грам позитивних кокових форм, які в мазках із МПА розміщувалися у формі виноградного грона. Отримані культури пронумерували, ізолювали шляхом пересіву та вивчали окремо. Ідентифікація мікрофлори та облік результатів біопроби були проведені протягом 7 діб.

На другу добу дослідження культуру №1 висіяли на МПА, МПБ та середовище Ендо, пробірки та чашки Петрі поставили в термостат при температурі 37 °С. Після чотирьох годин інкубації з МПБ робили висів на вуглеводні середовища для виявлення ферментативних властивостей та на дві пробірки МПА для приготування антигену та зараження білих мишей.

Наступного дня проводили облік реакції, мікроскопію мазків за Грамом та зараження білих мишей. Культура №1 на щільних середовищах утворювала сіро-білі колонії круглої форми, гладенькі, з рівними краями та випуклою поверхнею в центрі та інтенсивне помутніння бульйону на МПБ. На середовищі Ендо спостерігали ідентичні колонії малинового кольору з металевим блиском характерні для *E. coli*.

Вивчення тинкторіальних властивостей культури №1 проводили шляхом фарбування мазків за Грамом. Спостерігали Г- палички з заокругленими кінцями, поодинокі та попарні, які не утворювали спор та капсул.

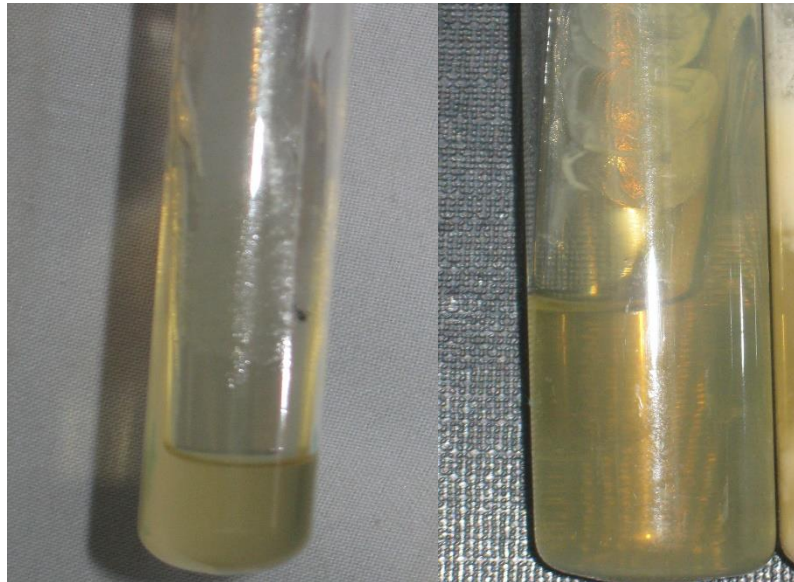


Рис.2.1. Колонії *E. coli* на скошеному МПА.

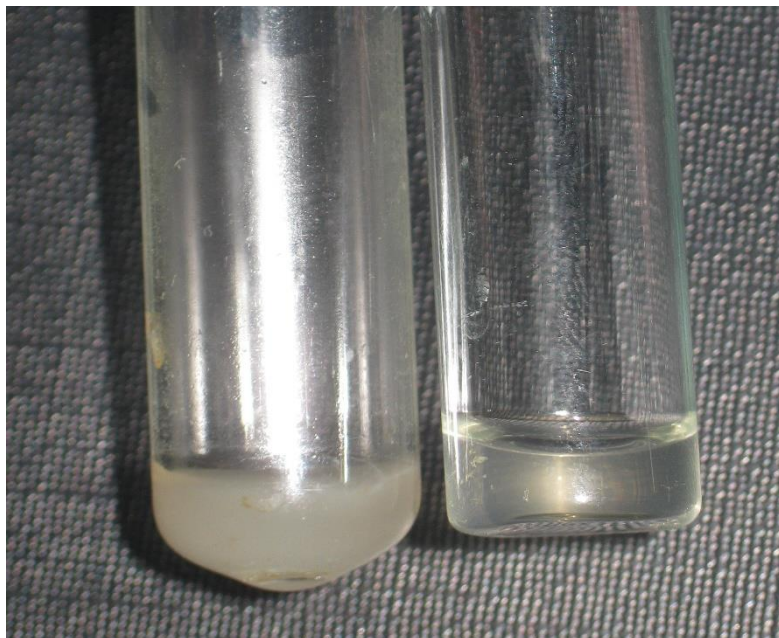


Рис.2.2. дослідний та контрольний МПБ

Для міжродової диференціації виділеної культури схожої на *E. coli* з сімейства *Enterobacteriaceae* досліджували ферментативні властивості на середовищах Сіммонса, Олькеницького, Клігера, «строкатому ряді» та бульйоні Хоттінгера. Середовище Сіммонса не змінювало кольору, що вказує на відсутність розщеплення цитрату даною культурою. На середовищах Олькеницького та Клігера не відбувалося виділення сірководню, на що вказує відсутність почорніння середовища, але є розриви середовища з пухирцями газу.

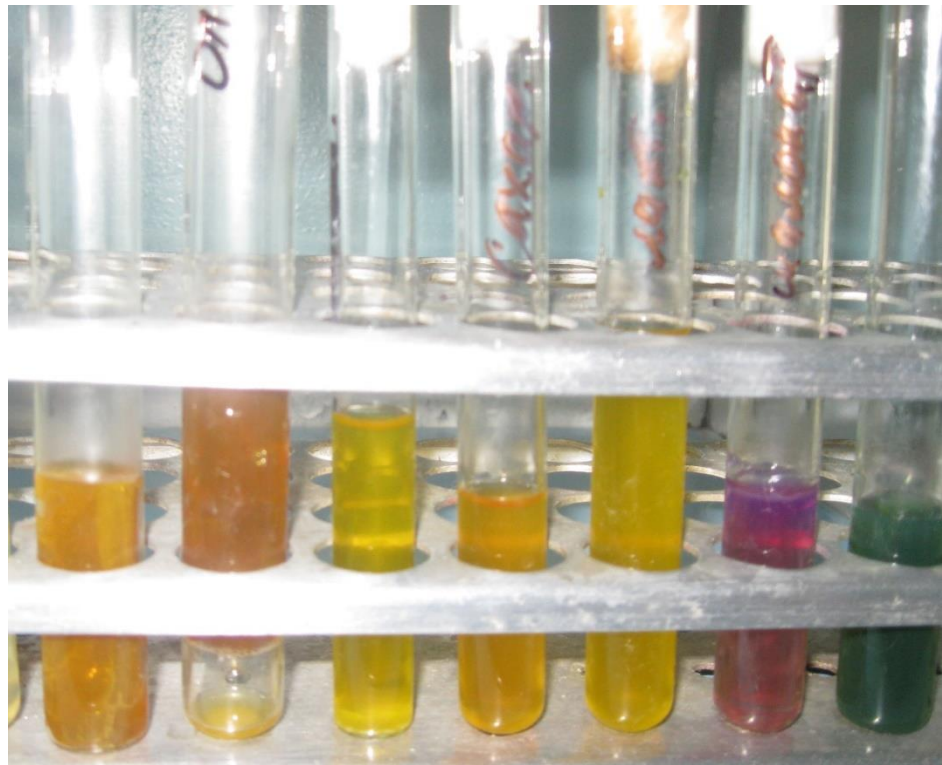


Рис.2.3. зліва направо: середовища (Клігера, Олькеніцького, маніт, сахароза, лактоза, маланат та Сіммонса)

При висіві культури №1 на малий «строкатий ряд» відбувалася ферментація лактози, сахарози та маніту, про що свідчить зміна кольору середовища з червоного на жовтий. Утворення індолу на бульйоні Хоттінгера виявляли за наявністю обідка малинового кольору на середовищі при додаванні реактиву Ковача.

Виділена культура – *Escherichia coli*, про що свідчать характерний тип колоній на середовищі Ендо та ферментування вуглеводів з утворенням індолу.

Паралельно з визначенням ферментативних властивостей виділеної культури проводили внутрішньочеревне зараження трьох білих мишей змивом добової культури з розрахунку 0,5 мл (500 тис. м. кл.) на одну тварину. Протягом перших двох діб після зараження загинуло двоє мишей, з патологічного матеріалу зробили мазки та висіви на МПА та середовище Ендо, в результаті чого отримали колонії характерні для *Escherichia coli*, що свідчить про її патогенні властивості.

Культурою №2 виявилася *Pseudomonas aeruginosa*. Культуру ідентифікували відповідно до тинкторіальних, культуральних та ферментативних властивостей. Диференційну діагностику синє гнійної палички проводили на основі: оксидазного тесту, термостійкості, росту на ацетомідному агарі, наявності пігменту піоціоніну, утворенню колоній з β гемолізом на кров'яному агарі та ферментуванні глюкози.



Рис.2.4. зараження лабораторних тварин дослідними культурами

Патогенність *Pseudomonas aeruginosa* було встановлено шляхом проведення біопроби, для цього трьом дослідним тваринам (білим мишам) підшкірно вводили 0,2-0,3 мл змиву добової культури, летальність серед тварин становила 100%. Від загиблих тварин відібрали патологічний матеріал (кров з аорти) та в результаті мікроскопічних та культуральних досліджень отримали колонії характерні для *Ps. aeruginosa*

При проведенні бактеріальних досліджень було ідентифіковано культуру № 3 – *Pr. vulgaris*. Грам негативна паличка протей добре культивується на поживних середовищах. При посіві матеріалу у конденсаційну воду свіжоскошеного агару (метод Шукевича) через кілька годин відзначалося роїння мікроба, повзучий ріст, у вигляді Н-форми. На середовищі Плоскірева навколо прозорих колоній, що володіли характерним запахом, середовище забарвлювалося в жовтуватий колір.

Серед ферментативних властивостей у *Pr. vulgaris* визначали здатність до зброджування глюкози та мальтози з відокремленням кислоти і газу.

При цьому лактоза і маніт не ферментувалися. *Proteus vulgaris* володів протеолітичними властивостями, а саме: розріджував желатин, виділяв H₂S та утворював індол.

Визначення культури № 4, якою виявився *Staphylococcus aureus*, проводили за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями. В мазках із чистої культури спостерігали скупчення Гр + коків, розташованих у вигляді виноградного грона. Золотистий стафілокок викликав дифузне помутніння МПБ з наступним випаданням невеликого осаду. Через 2-3 доби на поверхні бульйону утворювалися плівка та пристінкове кільце. На МПА *S. aureus* давав ріст у вигляді опуклих, з рівними краями колоній. При кімнатній температурі, доступі кисню і розсіяному світлі золотистий стафілокок виробляв золотистий пігмент.

Для визначення гемолітичних властивостей культуру стафілокока висівали на кров'яний агар та спостерігали чітку зону гемолізу. Наявність ферменту лецитинази виявляли посівом на жовтково-сольовий агар. Навколо колонії утворювалася зона помутніння середовища за рахунок розщеплення лецитину. Для визначення ферменту плазмокоагулази *S. aureus* висівали на цитратну плазму - відбувалася коагуляція плазми з утворенням згустку фібрину. Золотистий стафілокок швидко зброджував молоко, але не гідролізував крохмаль. При посіві уколом в желатину на 2-3-й день росту була помітна зона розрідження. *S. aureus* ферментував (без газу) лактозу, глюкозу, сахарозу, мальтозу, маніт, виділяв сірководень і не утворював індолу. Патогенність золотистого стафілокока обумовлена його протеолітичними властивостями зброжувати маніт та виробляти плазмокоагулазу, що характерно лише для патогенних стафілококів.

Таким чином, в результаті проведених бактеріологічних досліджень вмісту матки корів хворих на субінволюцію було ідентифіковано три

патогенних культури (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*) та одна сапрофітна культура (*Proteus vulgaris*).

Для визначення чутливості виділеної мікрофлори до антибіотиків, був використаний методом дифузії в агар із застосуванням дисків. Стандартні диски, що випускаються вітчизняною промисловістю, являють собою круги діаметром 5 мм, приготовані з певних сортів фільтрувального паперу і просочені антибіотиками такої концентрації, яка обумовлює однаковий діаметр зон затримки росту (28-32 мм). Метод дифузії в агар для визначення чутливості бактерій до антибіотиків внаслідок простоти і доступності виконання в даний час використовується всіма практичними лабораторіями. З агарових культур готували мікробну суспензію, що містила близько 1 млрд. мікробних клітин в 1 мл. На поверхню підсушеного середовища наносили досліджувану культуру в об'ємі 1 мл. Засіяні чашки з нанесеними на них дисками на 18 годин поміщали у термостат при 37 ° С догори дном, щоб уникнути попадання конденсаційної води на поверхню посівів. Кожна чашка слугувала для одночасного випробування штаму до дії 8 антибіотиків. Антибіотична речовина, що входила до складу диску, дифундує в агар, формуючи навколо диска зону пригнічення росту чутливих до нього бактерій. Провисання дифузії антибіотика в агар закінчилося через 3-4 год після нанесення диска. Найбільша концентрація антибіотика зосереджується в місці розташування диска; у напрямку до периферії вміст його знижується. Бактерії, чутливі до антибіотиків, утворюють навколо відповідних дисків зони пригнічення росту, чітко виділяються на тлі суцільного росту мікробів.

Обробка та оформлення результатів

При оформленні дисертаційної роботи використовували персональний комп'ютер DELL 3010 із процесором Intel i3 – 8920 на базі операційної системи «Windows 10». Цифровий і графічний матеріал аналізували, обробляли та узагальнювали у програмах Microsoft Word 2019, Microsoft Excel 2019. Фотографії були зроблені за допомогою телефону POCO V5S. Отримані зображення оброблялись у програмі «Paint».

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Перебіг вагітності за супутньої патології

Дослідження проводилися на базі господарства ТОВ АФ «Молоко Вітчизни» Сумської області. Вивчаючи перебіг вагітності у корів звертали увагу на частоту абортів, супутню патологію та ускладнення вагітності гестозом (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Частота абортів, супутньої патології та ускладнення вагітності гестозом

| Показники | Резорбція ембріона | | Аборт 4,5-7 міс. | | Мастит | | Хвороби кінцівок | | Патологія печінки і нирок | | Гестоз % | |
|-----------------------------|--------------------|------|------------------|-----|--------|------|------------------|------|---------------------------|------|----------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Тільні телиці нетелі 96 гол | 7 | 7,3 | 3 | 3,1 | - | | 3 | 3,1 | 16 | 16,7 | 10 | 10,4 |
| 2 вагітність 78 гол | 7 | 9 | 5 | 6,4 | 15 | 19,2 | 13 | 16,7 | 21 | 26,9 | 29 | 37,1 |
| 3 вагітність 71 гол | 5 | 7 | 2 | 2,8 | 12 | 16,9 | 9 | 12,7 | 19 | 26,8 | 22 | 31 |
| 4 вагітність 63 гол | 6 | 9,5 | 2 | 3,2 | 8 | 12,7 | 10 | 15,9 | 15 | 23,8 | 17 | 27 |
| 5 вагітність 49 гол | 5 | 10,2 | 3 | 6,1 | 8 | 16,3 | 10 | 20,4 | 18 | 36,7 | 15 | 30,6 |

У групі нетелів під час вагітності частота супутньої патології становила 16,7%. Збільшення границь печінки і порушення функції нирок реєструвалися найчастіше у 16,7% тварин, але це було в 1,6 рази рідше ніж у корів різних вікових груп. Ускладнення вагітності гестозом у нетелей реєстрували на 26,7% рідше, порівняно з коровами після першої лактації. Частота запальних процесів дистального відділу кінцівок становила 3,1%, що було в 4–6,6 разів менше порівняно з тваринами інших вікових груп.

За другої вагітності відмічалось зростання резорбції ембріона на ранніх термінах гестації у 1,2 раза та частоти абортів у 1,8 раза. Захворюваність корів на мастит збільшилося на 19,2%, також збільшилася кількість тварин з хворобами дистального відділу кінцівок та патологією печінки і нирок та гестозом на 13,6%, 10,2% та 26,7% відповідно. Серед корів вагітних вдруге поширеність супутніх патологій таких, як мастит та гестоз була найбільшою та перевищувала показники корів за третьої лактації на 2,3% та 6,1% відповідно.

Під час третьої вагітності у тварин реєстрували зменшення частоти розсмоктування ембріонів на ранніх стадіях вагітності та випадків абортів у 1,3 та 2,3 рази відповідно. Поширеність у корів маститів, хвороб кінцівок та гестозів, зменшилася на 2,3%, 4% та 6,1%, порівняно з попередньою вагітністю. Частота патології печінки та порушень функції нирок у тварин на за третьої вагітності залишалася майже незмінною, але при цьому змінився якісний склад компонентів. У корів під час перших двох вагітностей у 2/3 випадках діагностували патологію печінки та у 1/3 порушення функції нирок.

Починаючи з третьої вагітності, крім вказаних патологій реєстрували у 4,8% субклінічні кетози. В подальшому, у корів під час четвертої вагітності частота кетозів зростає до 12,7% , серед них у 4,8% випадків реєстрували клінічний прояв захворювання. Наявність кетонових тіл в сечі тварин визначали за допомогою експрес тесту Uristik 11, чутливість тесту 0,5–1,0 ммоль/л. За субклінічного кетозу рівень кетонових тіл складає $1,82 \pm 0,21$ ммоль/л, при наявності клінічного прояву захворювання показник становив $6,67 \pm 0,58$ ммоль/л.

На четвертій вагітності у корів відмічали зниження частоти хвороб печінки та порушення функції нирок на 3%, маститів на 4,2% та ускладнення вагітності гестозом на 4%, що пояснюється закінченням розвитку і формуванням зрілого організму та підвищення загальної резистентності за рахунок компенсаторних і пристосувальних реакцій організму до умов навколишнього середовища. Порівняно з попередньою лактацією, резорбція

ембріона збільшилася на 2,5%, випадки абортів залишилися майже незмінними.

Найбільший сплеск супутньої патології та ускладнення вагітності гестозом реєстрували у корів під час п'ятої лактації. Порівняно з попередньою лактацією збільшилися випадки маститів у 1,3 рази, хвороби дистальних відділів кінцівок у 1,28 рази, патології печінки та порушень функції нирок у 1,5 разів. Частота ускладнень вагітності гестозом, також збільшилися на 3,6%.

3.1.1. Стан репродуктивної здатності корів залежно від віку перших родів та кількості лактацій

При дослідженні стану відтворної функції звертали увагу на імперданс період, період від отелення до запліднення, враховували частоту акушерської і гінекологічної патології. Визначили річну молочну продуктивність протягом всіх лактацій. Тварини були розділені на 3 дослідні групи. До 1-ї групи віднесли корів, які розтелились у діапазоні від 19 до 25 місяців. Розтел тварин 2-ї групи відбувся у проміжку між 26 та 30 місяцями, а тварини 3-ї групи під час першого отелення мали вік більше 31 місяця. Результати досліджень представлені в таблиці 3.2.

Найбільш інформативними показниками, які відображають стан відтворної функції є: імперданс період та період від отелення до запліднення.

Під час першої лактації, у корів всіх груп імперданс період був досить тривалим. У тварин 1-ї групи він був найдовшим, та в 1,31 рази ($p < 0,05$) перевищував показники 2-ї групи.

Подовження імперданс періоду пов'язане з ускладненим перебігом післяродового періоду та збільшенням частоти акушерських патологій таких як: затримка посліду на 5,3 – 6,6%, субінволюція матки на 9,6 – 13,4% та гнійно-катаральний ендометрит на 8,7 – 12,3 % у корів всіх груп протягом першої лактації, в той час як середня частота акушерської патології по стаду

протягом року складала: затримка посліду 4,3 – 12,7%, субінволюція матки 19,7 – 32,3% та гнійно-катаральний ендометрит 24,3 – 42,3%.

Таблиця 3.2

**Показники стану відтворної функції корів залежно від терміну перших
родів**

| Вік / Лактація | | I | II | III | IV | V |
|-------------------------|--------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| I 23,7±0,3 міс. | Імпеданс період | 104,4±6,2 | 66,8±3,03 | 64,1±3,0 | 55±1,58 | 58±0,56 |
| | Період запліднення | 182,1±19,4 | 133,7±10,29 | 110±19,8 | 166,7±39,9 | 123±16,7 |
| | Інд. осіменіння | 2,6±0,37 | 2,7±0,15 | 2,1±0,25 | 3,75±0,36 | 3,05±1,1 |
| II 27,8±0,4 міс. | Імпеданс період | 86,7±4,9 | 72,7±7,9 | 95,7±7,1 | 123,8± 10,8 | 61,2±5,8 |
| | Період запліднення | 155,9±15,9 | 147,5±21,19 | 120,5±22,6 | 217,3±41,4 | 121±24,6 |
| | Інд. осіменіння | 2,1±0,22 | 2,67±0,23 | 1,71±0,13 | 2,46± 0,11 | 2,73±0,22 |
| III 47,9±1,4 міс. | Імпеданс період | 93,9±10,2 | 66,2±4,01 | 65,7±3,29 | 68±4,23 | 64,4±4,87 |
| | Період запліднення | 191,1±19,6 | 146,5±13,24 | 124,3±17,21 | 146,71±22,7 | 172,3±22 |
| | Індекс осіменіння | 2,35±0,1 | 2,7±0,12 | 2,3±0,21 | 2,73± 0,25 | 3,1±0,21 |

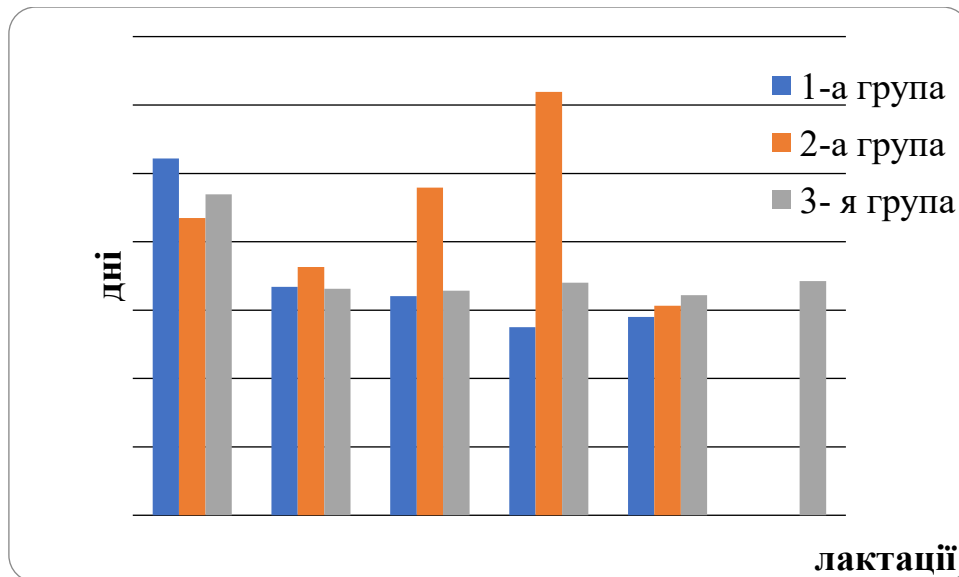


Рис. 3.1. Імпеданс період корів протягом шести лактацій

В подальшому, під час другої лактації відмічалася динаміка до зменшення періоду від родів до першого осіменіння у тварин всіх груп. Найбільш виражені зміни спостерігали у корів 1-ї групи, де імпеданс період скоротився на 38,6% ($p < 0,05$) порівняно з попередньою лактацією.

У корів 3-ї групи на третій лактації відмічали тенденцію до зменшення періоду від родів до першого осіменіння, порівняно з другою лактацією. Збільшення імпеданс періоду в 1,29 раза ($p < 0,05$) реєстрували у корів 2-ї групи. Подовження періоду від родів до осіменіння під час третьої лактації в даній групі, можливо пов'язано з порушенням обміну речовин, гепатодистрофії та субклінічні кетози, які були зареєстровані у сухостійних корів другої та третьої лактацій. Подібна динаміка спостерігалася у корів 2-ї групи на четвертій лактації імпеданс період збільшився на 22,6% ($p < 0,05$), порівняно з попередньою лактацією.

Найменший імпеданс період реєстрували під час п'ятої лактації у корів всіх груп. У корів 2-ї групи період від родів до осіменіння зменшився в 2 рази ($p < 0,001$).

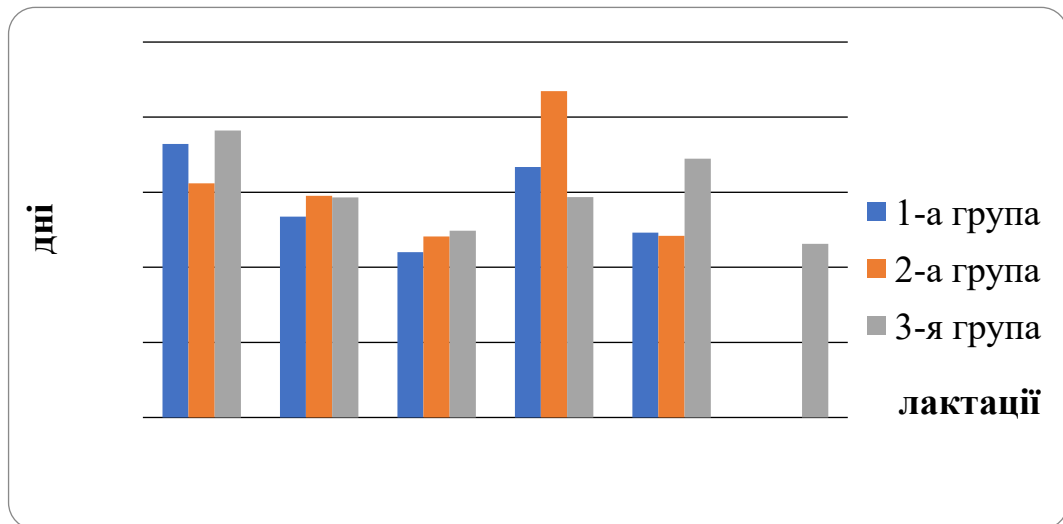


Рис. 3.2. Тривалість сервіс періоду у корів.

3.2. Поширення акушерської патології

3.2.1. Печінковий та нирковий профіль у корів з фізіологічним перебігом вагітності та за наявності супутньої патології

За рахунок інтенсивного метаболізму під час вагітності загострюються хронічні процеси, посилюється навантаження на функціональні системи організму, особливо на біологічні фільтри (печінка і нирки). Зазнають змін білок синтезуюча і ферментативна функції печінки, одночасно відбуваються зрушення функціонального стану нирок, а саме клубочкової фільтрації. Посилюються окислювальні процеси, відбувається підвищена утилізація холестерину в наднирниках, плаценті. При цьому в організмі накопичуються продукти неповного розщеплення жирів. Таким чином, під час вагітності відбувається зміна функціонального стану всіх систем, яка спрямована на підтримання життєдіяльності плода. [1, 3, 4].

З метою діагностики супутньої патології під час вагітності проводили клінічні дослідження тварин та біохімічні – крові. Із загально клінічних методів дослідження печінки були використані: огляд, пальпація та перкусія.

У корів за наявності супутньої патології під час вагітності відмічалось збільшення розмірів печінки, вона пальпувалася в правій голодній ямці та на 6- 12 см. виходила за межі останнього ребра.

З метою визначення функціонального стану нирок використовували експрес метод Uristik 11 для визначення в сечі: білка, Ph, густини, уробіліну, крові, глюкози та інших показників. Вимірювання величини артеріального систолічного та діастолічного тиску у корів використовували медичний тонометр AND Medical (Японія).

Враховуючи результати анамнеза, клінічного дослідження печінки та нирок, величини артеріального систолічного та діастолічного тиску, були сформовані дві групи тварин по 15 корів в кожній, дослідна з проявом тріади гестоз та контрольна без патології.

Виходячи з вище викладеного у цих тварин, вивчали активність амінотрансфераз у сироватці крові динітрофенілгідразиновим методом Райман-Френкеля. Концентрацію загального білка - біуретовим методом. Функціональний стан нирок визначали за показниками концентрації сечовини (діацетилмонооксимний метод), сечової кислоти (фосфорно-вольфрамовий метод) та креатиніну (кінетичний метод). Загальний холестерин у сироватці крові визначали методом Златкіс-Зака [13].

Креатинін є ангідридом креатину (метилгуанідинуксусна кислота) - стійка азотиста складова крові, не залежить від раціону тварин і є продуктом метаболізму м'язів. [5, 7, 8].

Сечовина - основний азотовмісний продукт катаболізму білків. Виводиться з організму сечовина переважно нирками (більше 90%). Визначення рівня сечовини поряд з креатиніном, допомагає встановити ниркову причину азотемії [3, 6, 7].

Сечова кислота (2,6,8-тріоксіпурін) - кінцевий продукт обміну пуринових основ - аденозину і гуанозину. Сечова кислота з організму виводиться нирками, тому її рівень в крові зростає при зниженні функції нирок.

Холестерин – це ліпід, рівень якого підвищується при наявності захворювань печінки, нирок, на тлі гіпертензії та зниження функції щитовидної залози. [7, 12]

Враховуючи результати анамнеза, клінічного дослідження печінки та нирок, величини артеріального систолічного та діастолічного тиску, були сформовані дві групи тварин по 15 корів в кожній, дослідна з проявом тріади гестоз та контрольна без патології.

В дослідній та контрольній групах тварин крім дослідження біохімічних показників крові враховували перебіг вагітності та післяродового періоду.

Досліджуючи печінку у дослідних корів відмічали збільшення її границь. Зовнішня межа печінки в правій голодній ямці виходила за останнє ребро на 6- 12 см. При перкусії печінки у 12-му міжреберному проміжку зона притуплення опускалася нижче лінії маклока (на 6–14 см) і проектувалася на середину лопатки і навіть нижче неї. В 11-му міжреберному проміжку відмічалася збільшення зони притуплення до 18–28 см, а нижній край у деяких випадках доходив до реберної дуги.

Артеріальний тиск у тварин 1-ї групи знаходився у фізіологічно допустимих межах для невагітних тварин. У корів 2-ї групи артеріальний тиск був вище показників тварин з фізіологічним перебігом вагітності. Зокрема, систолічний тиск збільшився в 1,3 рази ($p < 0,001$), а діастолічний у 1,4 рази ($p < 0,001$), щодо тварин 1-ї групи. За допомогою експрес методу Uristik 11 - реагентних смужок для аналізу сечі, у тварин цієї групи виявили наявність білка в сечі ($1,03 \pm 0,28$). У корів з порушеннями функції нирок під час вагітності відзначали набряки в області підщелепного простору, підгрудка і в нижній частині живота. За рахунок протеїнурії вміст загального білка в

сироватці крові знизилося в 1,1 рази ($p < 0,001$) відносно показника тварин 1-ї групи (табл. 3.3).

Таким чином, тріада гестозу проявлялася у тварин при наявності супутньої патології печінки з розвитком гіпопротеїнемії

Таблиця 3.3.

Біохімічні показники сироватки крові та акушерська патологія у корів за фізіологічного перебігу вагітності та за наявності супутньої патології $M \pm m$ (n=15)

| Показники | 1-я група (норма) | 2-я група (патологія) |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| Загальний білок, сеча, г/л | – | 1,03±0,28 |
| Артеріальний тиск мм рт. ст. систола | 112±4,13 | 145,6±3,88*** |
| Артеріальний тиск мм рт. ст. діастола | 71,2±4,08 | 100,9±3,94*** |
| АСТ, Од | 407,6±10,89 | 445±12,26* |
| АЛТ, Од | 181±7,11 | 174,8±3,8 |
| Коефіцієнт де Рітіса | 2,3±0,07 | 2,59±0,1* |
| Сечовина, ммоль/л | 2,15±0,13 | 4,88±0,53*** |
| Креатинін, ммоль/л | 104,67±3,1 | 117±3,47** |
| Сечова кислота, ммоль/л | 295±39,54 | 342,7±32,17 |
| Холестерин, ммоль/л | 8,96±0,32 | 9,21±0,42 |
| Загальний білок, сироватка крові, г/л | 75,32±1,5 | 69,7±0,57*** |
| Затримання посліду % | 6,7 | 13,3 |
| Субінволюція матки % | 13,3 | 26,7 |
| Гнійно-катаральний ендометрит% | 6,7 | 20 |

Примітки: * - $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Аналіз результатів дослідження функціонального стану печінки, показав, що у корів 1-ї групи активність АСТ і АЛТ перебували у фізіологічно допустимих межах. Коефіцієнт де Рітіса, у корів з фізіологічним перебігом

вагітності перевищував максимально допустимі норми (0,91-1,75) для невагітних тварин в 1,3 рази.

При збільшенні розмірів печінки відбувалися її функціональні порушення. Зокрема розвивалася гіперферментемія АСТ. Активність АСТ у корів 2-ї групи знаходилася на верхній межі максимально допустимого рівня. У той же час спостерігалася тенденція до зменшення активності АЛТ. За рахунок зростання АСТ на тлі зниження АЛТ відбувалися порушення їх співвідношення. Коефіцієнт де Рітіса у корів 2-ї групи перевищував показники тварин 1-ї групи в 1,1 рази ($p < 0,05$).

При дослідженні фізіологічного стану нирок під час вагітності у корів 1-ї групи рівень сечовини в крові знижувався щодо невагітних тварин, але не опускався нижче гранично допустимої концентрації. Наявність супутньої патології печінки і тріади гестоза у корів 2-ї групи супроводжувалося збільшенням рівня сечовини на 56% ($p < 0,001$) у порівнянні з тваринами 1-ї групи.

Подібні зміни спостерігалася відносно показників креатиніну, сечової кислоти і холестерину. У корів 2-ї групи рівень креатиніну та сечової кислоти перевищував на 10,5% ($p < 0,01$) і 13,9% показники тварин з фізіологічним перебігом вагітності.

За фізіологічного перебігу вагітності відбувається підвищення рівня загального холестерину в порівнянні з невагітними тваринами. Відомо, що під час вагітності через підвищеного споживання холестерину для синтезу стероїдних гормонів збільшується його вміст у крові, що обумовлено забезпеченням потреб організму самки і плоду в стероїдних гормонах. [2, 14]. При наявності супутньої патології у тільних корів спостерігалася тенденція до збільшення концентрації холестерину порівняно з тваринами із фізіологічним перебігом вагітності, що вказує на підвищення стероїдогенезу.

В результаті аналізу частоти акушерської патології було встановлено, що у тварин з супутньою патологією печінки і тріадою гестозу кількість затримання посліду збільшилося на 6,7%, субінволюції матки на 13,4% і

гнійно-катарального ендометриту на 13,3%, відносно тварин з фізіологічним перебігом вагітності

У корів з патологією печінки під час вагітності розвивається триада гестозу, яка характеризується протеїнурією, гіпертензією та розвитком набряків. На тлі гестозу у корів збільшується кількість родової і післяродовий патології в 2-3 рази в порівнянні з тваринами з перебігом вагітності без ускладнень.

3.3. Гормональний профіль у корів за фізіологічного та патологічного перебігу вагітності

Рівень прогестерону, естрадіолу та їх співвідношення під час вагітності до кінця не з'ясовані, що вимагає подальшого вивчення за наявності супутньої патології та ускладненні вагітності гестозом під час вагітності. Гормональний профіль у плазмі крові корів в критичні періоди вагітності визначали методом імунно-ферментного аналізу.

Вивчення гормонального фону проводили згідно методики на коровах з фізіологічним перебігом вагітності та ускладненням в критичні періоди вагітності, родів та післяродового періоду, групу сформували з 12 тварин.

Рівень прогестерону в перший критичний період (1–3 міс.) був найвищий порівняно з іншими періодами вагітності і складав $17,73 \pm 1,1$ нг / мл ($p < 0,001$).

На тлі прогестеронового домінування спостерігалася базова концентрації естрадіолу в крові корів, що становила $23,54 \pm 7,77$ пг / мл ($p < 0,05$). Основним джерелом естрогенів під час вагітності є плацента, по мірі збільшення терміну гестації синтез та концентрація естрадіолу в крові прогресивно зростали відносно базової концентрації.

Динаміка стероїдних гормонів за фізіологічного перебігу вагітності у корів та за наявності супутньої патології представлена в Табл. 3.4.

До другого критичного періоду спостерігалось зниження концентрації прогестерону в крові тварин на 40,1% ($p < 0,001$), надалі вона залишалась на цьому ж рівні. Порівняно з першим критичним періодом, відмічали підвищення концентрація естрадіолу в 1,7 рази ($p < 0,005$).

Зниження прогестеронової домінанти пояснюється тим, що відбувається інтенсивний ріст і розвиток фетоплацентарного комплексу, що потребує збільшення естрогенів.

Таблиця 3.4

Рівень стероїдних гормонів за фізіологічного перебігу вагітності та з супутньою патологією, $M \pm m$ (n=12)

| Період | Прогестерон нг/мл | Естрадіол пг/мл |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|
| 1-3 міс. вагітності | <u>17,73±1,1</u> | <u>23,54±2,8</u> |
| норма/патологія | 14,45±0,97* | 32±2,6* |
| 4,5-5,5 міс. вагітності | <u>10,62±0,9</u> | <u>40,7±3,9</u> |
| норма/патологія | 17,37±2,9* | 43±1,6 |
| 7-8 міс. вагітності | <u>11,62±0,9</u> | <u>76,01±3,1</u> |
| норма/патологія | 17,01±1,8* | 53,18±4,1 *** |
| Аборти | 10,81±0,02*** | 13,8±3,15* |
| Мастит | 10,23±1,9 | 27,05±4,3*** |
| Субінволюція | 18,98±2,4** | 42,63±3*** |
| Хвороби дистального відділу кінцівок | 31,63±2,25*** | 64,24±4,4* |

Примітки: чисельник – норма; знаменник – патологія; * - $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

До 7–8 місяців вагітності рівень прогестерону в крові корів знизився на 34,5% ($p < 0,05$) у порівняно з першим критичним періодом, концентрація естрадіолу в даний період збільшилася у 3,2 рази ($p < 0,001$). Відповідно прогестерон-естрадіолове співвідношення в третій критичний період становило 152,9.

Найбільш виражені зміни в динаміці статевих стероїдів за перебігу вагітності з супутньою патологією відбувалися у третій критичний період. Так, рівень прогестерона збільшився в 1,5 разів ($p < 0,05$), порівняно з перебігом вагітності без ускладнень. Концентрація естрадіола в третій критичний період знизилася на 30% ($p < 0,001$), порівняно з показниками корів за фізіологічного перебігу вагітності.

Наступним етапом дослідження було встановлення рівня статевих стероїдів корів, у яких протягом вагітності реєстрували: аборти, мастити, хвороби кінцівок та в післяродовому періоді субінволюцію матки.

Під кінець першого критичного періоду вагітності найчастіше реєструвалися аборти, при повторному ректальному дослідженні, але траплялися поодинокі випадки абортів в 4,5 місяці вагітності. Порівняно з першим періодом фізіологічного перебігу вагітності, у корів напередодні абортів рівень прогестерона знижувався в 1,6 разів ($p < 0,001$). При цьому, концентрація естрадіола також знизилася на 41,4% ($p < 0,05$).

Щодо наступної патології, то вона не мала конкретного періоду, і мастити реєструвалися з 1 по 7 місяць вагітності. При наявності маститів у корів, рівень прогестерона порівняно з першим критичним періодом зменшився в 1,7 разів ($p < 0,001$), також відмічалася тенденція до збільшення концентрації естрадіола порівняно з першим фізіологічним періодом вагітності.

Прояв захворювань кінцівок у вагітних корів реєструвалися найчастіше в сухостійному періоді. Концентрація прогестерона, порівняно з 7–8 місяцями вагітності збільшилася в 2,7 разів ($p < 0,001$). Рівень естрадіола зменшився на 15% ($p < 0,05$), порівняно з фізіологічним перебігом вагітності

Тварини, у яких в сухостійному періоді діагностували гестоз, в третій критичний період мали підвищену концентрацію прогестерона, яка на 39% ($p < 0,001$) перевищувала фізіологічні показники даного періоду. Концентрація естрадіолу на 7–8 місяці вагітності у корів з гестозом навпаки знизилася на 44% ($p < 0,001$).

Таким чином, динаміка вмісту прогестерона і естрадіолу протягом фізіологічного перебігу вагітності в її критичні періоди вказує на розвиток дискомфорту для плода з наближенням родів [3, 4].

3.4. Причини, поширення і наслідки післяродової патології у корів

Серед корів господарств північно-східного регіону поширеність субінволюції матки залежала від сезонності отелів, умов утримання, (а саме, висока концентрація тварин на обмеженій території, велико групове секційне їх утримання, обмежений моціон та інсоляція), технології годівлі (недостатність в раціоні енергії та балансування її за рахунок концентрованих кормів, наявність в кормах мікотоксинів).

Структура поширення акушерської патології в ТОВ «Молоко Вітчизни» та ПСП «Пісківське» наведена в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Структура поширення акушерської патології в післяродовий період $M \pm m$ (n=140)

| Причини гінекологічної патології | Назва господарства | | | |
|----------------------------------|-----------------------|------|------------------|------|
| | ТОВ «Молоко Вітчизни» | | ПСП «Пісківське» | |
| | гол | % | гол | % |
| Затримка посліду | 5 | 5,95 | 3 | 3,97 |
| Субінволюція матки | 22 | 18,3 | 13 | 8,3 |
| Ендометрит | 26 | 21,7 | 35 | 23 |
| Вульвовагініт | 7 | 7,6 | 16 | 10,1 |
| Всього | 62 | 56,8 | 78 | 51,3 |

Поширеність акушерської патології в ТОВ «Молоко Вітчизни» переважала за показниками ПСП «Пісківське». Так, затримання посліду на 1,5% збільшилося порівняно з іншим господарством.

Субінволюція матки яка розвивалася як на тлі затримки посліду так і самостійно в першому господарстві на 9,5% була більшою порівняно з ПСП

«Пісківське». В подальшому в ТОВ «Молоко Вітчизни» у 37,3 % хворих корів та у 43,5% тварин в ПСП «Пісківське» субінволюція матки ускладнювалася ендометритом. Перебіг якого у ТОВ «Молоко Вітчизни» зменшився на 1,2%, порівняно з іншим господарством.

Частота вульвовагінітів та цервіцитів у ПСП «Пісківське» перевищувала захворюваність у ТОВ «Молоко Вітчизни» в 4,2% та 1,7% відповідно. Поширеність загальної акушерської патології в ТОВ «Молоко Вітчизни» на 5,5% перевищувала показники іншого господарства.

Провівши аналіз причин, які зумовлюють розвиток субінволюції матки у корів в даних господарствах, ми виділили такі основні та опосередковані фактори: скупчення тварин в одному секторі після родів, переміщення корів в стійло місцях та контамінація відкритих родових шляхів, згодовування недоброякісного корму, що містить афлатоксини (згідно експертного висновку № 232 ННЦ «ІЕКВМ»), низький рівень каротину та мікроелементів Cu та Zn в сироватці крові тварин, наявність солей важких металів у молозиві (перевищення МДР по As, Cd, Hg та Pb), перерозтягування матки при багатоплідній вагітності, крупноплідді, порушення стероїдогенеза у вагітних корів, наявність супутніх патологій та ускладнень під час вагітності, неправильне ведення родів, патологічні роди та травми родових шляхів попередні аборти та хронічні запальні процеси матки, затримка посліду.

3.5. Структура гінекологічної патології корів

З метою встановлення причин неплідності проводили гінекологічне дослідження маточного поголів'я ТОВ «Молоко Вітчизни» та ПСП «Пісківське» – господарств Чернігівської області. При цьому були виявлені наступні гінекологічні патології функціонального та запального характеру.

Поширеність розладу функції яєчників в обох господарствах коливалася в межах 28,5 – 35,2% (табл. 3.6.). Основну кількість серед дисфункції яєчників складала персистентне жовте тіло та гіпотрофія яєчників, які у 5,8 та 7,6 разів перевищували частоту лютеїнових кіст та на 9 та 12% кількість випадків

фолікулярних кіст в ТОВ «Молоко Вітчизни». Подібна тенденція спостерігалася в ПСП «Пісківське».

Таблиця 3.6.

Аналіз гінекологічної патології по стаду.

| Причини гінекологічної патології | Господарства | | | | Загалом по даним господарствах | |
|----------------------------------|-----------------------|------|------------------|------|--------------------------------|-------|
| | ТОВ «Молоко Вітчизни» | | ПСП «Пісківське» | | | |
| | гол | % | гол | % | гол | % |
| Персистентне жовте тіло | 42 | 9,9 | 32 | 16,8 | 74 | 12,0 |
| Гіпотрофія яєчників | 55 | 12,9 | 28 | 14,7 | 83 | 13,5 |
| Лютеїнова кіста | 7 | 1,70 | 3 | 1,6 | 10 | 1,6 |
| Фолікулярна кіста | 4 | 0,86 | 3 | 1,93 | 8 | 1,3 |
| Клінічна норма | 34 | 8 | 18 | 9,4 | 52 | 8,4 |
| Атонія матки | 12 | 2,8 | 11 | 5,7 | 23 | 3,7 |
| Переродження | 30 | 7 | 9 | 4,7 | 39 | 6,4 |
| Всього неплідних тварин | 426 | 100 | 191 | 100 | 617 | 100,0 |

Персистентне жовте тіло та гіпотрофія яєчників перевищували частоту лютеїнових кіст у 10,5 та 9,2 разів відповідно. Кількість фолікулярних кіст була меншою на 14,7 та 12,6% порівняно з персистентним жовтим тілом та гіпотрофією яєчників.

Серед неплідних корів, кількість клінічно здорових не перевищувала 10% в обох господарствах. Порушення ригідності матки складало 2,8 та 5,7% відповідно, та в 2 рази було більшим в ПСП «Пісківське», порівняно з іншим господарством. Серед перероджень яєчників переважали склеротичні процеси та становили 7 та 4,7% від загальної гінекологічної патології.

Наступним етапом наших досліджень було з'ясування запліднюючої здатності корів в різні пори року.

Дослідження проводилися у двох господарствах з безприв'язною системою утримання ПСП «Пісківське» та ТОВ «Молоко Вітчизни» Табл. 3.7.

Таблиця 3.7.

Запліднюваність корів протягом року у дослідних господарствах

| Пора року | Показник | | ТОВ «Молоко Вітчизни» | ПСП «Пісківське» |
|-----------|--------------|---|-----------------------|------------------|
| зима | осімінено | | 295 | 365 |
| | запліднилось | n | 91 | 128 |
| | | % | 30,8 | 35,1 |
| весна | осімінено | | 368 | 215 |
| | запліднилось | n | 134 | 91 |
| | | % | 36,4 | 42,3 |
| літо | осімінено | | 356 | 270 |
| | запліднилось | n | 93 | 91 |
| | | % | 26,1 | 33,7 |
| осінь | осімінено | | 296 | 285 |
| | запліднилось | n | 107 | 136 |
| | | % | 36,2 | 47,7 |

Встановлено, що найбільше осіменінь проводили весною – 27,85% та влітку 27,07%, проте запліднюваність найвищою була весною 36,4% та восени 36,2%. Це на нашу думку зумовлено зниженням заплідненості влітку через температурний стрес, що сприяє прояву ановуляторних статевих циклів.

3.6. Етіологічна роль мікрофлори у розвитку субінволюції матки корів

Результати проведених досліджень з вивчення етіології гострої субінволюції матки у корів показали, що безпосередньою причиною її розвитку є ослаблення маткової активності в послідову стадію отелення і в перші години після отельного періоду. При цьому у корів з субінволюцією матки протягом останнього місяця тільності і під час отелення в крові

достовірно підвищувалася концентрація прогестерона, який гальмує скоротливу функцію матки.

Результати досліджень представлені на рис. 3.3.

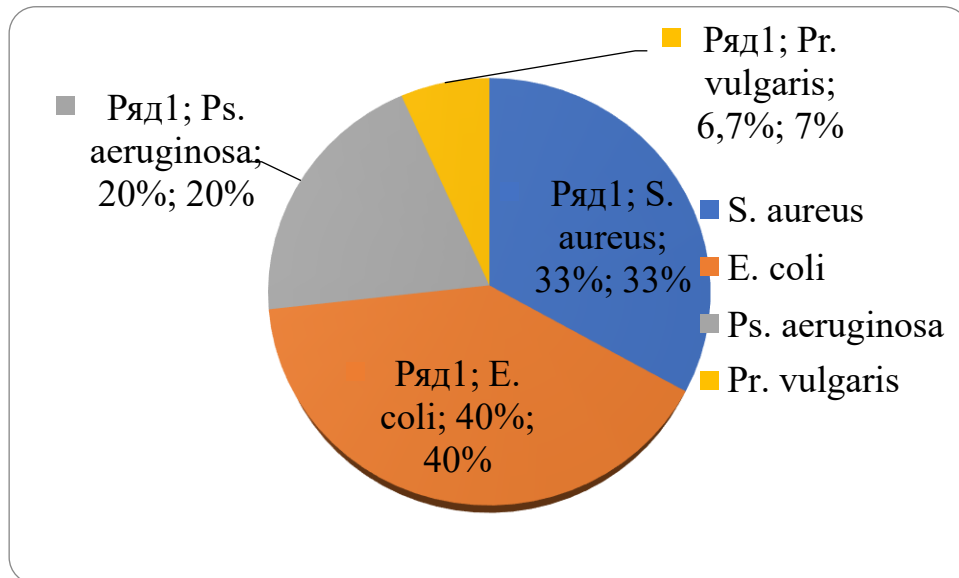


Рис. 3.3. Мікробіоциноз матки корів за субінволюції

У перші дві доби після родів у 81,7% тварин, у яких надалі розвинулася гостра субінволюція матки, зазначено рясне виділення рідких кров'янистих лохій, при цьому слизовий корок в каналі шийки матки у 87,6% тварин був відсутній. За нормального перебігу після отельного періоду у 43,1% тварин лохії представлені невеликою кількістю густого каламутного тягучого слизу солом'яно-жовтого чи світло-коричневого кольору, що знаходиться в незначній кількості як в порожнині піхви, так і в каналі шийки матки, утворюючи слизовий корок, який є своєрідним захисним бар'єром, що перешкоджає проникненню мікрофлори в її порожнину.

Під час дослідження було встановлено інтенсивну контамінацію порожнини матки умовно-патогенною мікрофлорою. І до 7-го дня експерименту у 100% піддослідних тварин в пробах цервікального слизу виділяли різні штами мікроорганізмів. Проте введення випробуваних засобів

вже в цей період сприяло позитивним змінам мікробної екосистеми репродуктивних органів.

Серед 15 проб вмісту відібраних з шийки матки корів хворих на субінволюцію, у 64% тварин була виділена *Escherichia coli*. Контамінацію матки *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* діагностували у 33,3% та 20% корів. Найменшу мікробну контамінацію матки становив *Proteus vulgaris*, його виділили лише у 6,7% тварин.

В усіх тварин мікробний пейзаж матки був представлений асоціацією мікроорганізмів. Найчастіше виділяли асоціацію з *E. coli*, *Ps. aeruginosa* та *S. aureus* – 49,8% від загальної кількості випадків. Наступною за поширеністю визначали асоціацію з *S. aureus* та *E. coli*, що становила 33,5%. Найменшої поширеності серед корів господарства зазнавала асоціація з наступних мікроорганізмів – *Pr. vulgaris* та *E. coli* (16,7%).

Наступним етапом дослідження було з'ясування патогенних властивостей мікроорганізмів шляхом біопроби та коагулазним тестом для *S. aureus*. В результаті проведеної біопроби було встановлено патогенність *E. coli*, *Ps. aeruginosa* для лабораторних тварин (Ld 66,7 – 100%). *S. aureus* позитивно прореагував в тесті з коагулазою, що свідчить про його патогенні властивості. *Pr. vulgaris* не володів патогенними властивостями для лабораторних тварин.

3.7. Діагностика субінволюції матки за показниками крові та цервікального слизу

Діагностику субінволюції матки проводять шляхом візуального контролю за характером лохій, спостереженням за клінічним станом тварин.

Для контролю за одужанням тварин при післяродовій субінволюції матки, застосовували проби Катеринова та Дюденко з лохіями. Також для постановки діагнозу використовували акушерсько-гінекологічну ложечку Панкова (АЛП).

Дослідження анатомо-топографічного стану матки (сонографічне дослідження статевих органів, скорочувальна здатність матки, її величина, наявність вмісту, топографія матки).

Загальний стан корів за субінволюції матки пригнічений, знижується апетит та продуктивність. В окремих тварин спостерігається субфібрильне підвищення температури тіла та уповільнення скорочень рубця.

При проведенні ректального дослідження у перші дві доби після отелення у більшості тварин, у яких надалі розвивалася гостра субінволюції матки, у 47,1% тварин було відсутнє виділення будь-яких лохий, а у 52,9% корів відзначено рясне виділення рідких кров'янистих лохий, при цьому слизова пробка в каналі шийки матки у 88,2% тварин була відсутня. Ригідність матки слабо виражена, складчастість її поверхні незначна, в той час як при дослідженні клінічно здорових корів через 2–3 доби після отелення на поверхні матки виявляли виражену поперечну і поздовжню складчастість, при масажі вона ставала горбистою, щільної консистенції.

За субінволюції у корів на 6–7 добу після родів відзначається звисання рогів матки за край лобкових кісток, що не обводяться рукою, при пальпації матка не реагує скороченням, має місце флуктуація, стінки дряблі, без вираженої складчастості після виконаного масажу можуть виділятися лохії рідкої консистенції брудно-сірого кольору та крихто подібна маса з домішками розпаду карункулів або шматки карункулів з ділянками судинної оболонки. За нормального перебігу післяродового періоду лохії мають густу гомогенну масу з домішкою слизу червоно-бурого кольору.

При дослідженні корів з субінволюцією на 10 – 11 добу після отелення матка має розміри, властиві 3,5 – 4,0 місячній вагітності, знаходиться в черевній порожнині, слабо реагує на масаж, після якого з статевих органів виділяються лохії рідкої або напіврідкої консистенції темно-бурого кольору з домішками незначної кількості слизу, в той час як при нормальному перебігу інволюційних процесів матка має розмір, властивий 2,5 – 3,0 місячній

вагітності з виділенням гомогенних лохій коричневого або солом'яно-жовтого кольору.

Критеріями завершення інволюції матки служили: зменшення її розмірів, коли вона вільно захоплюється кистю руки, знаходиться в тазовій порожнини, роги її відносно симетричні, пружно-еластичної консистенції і реагують на масаж. Піхвова частина шийки матки зменшена в розмірі, оформлена у вигляді розетки, виступає в порожнину піхви на 2,1 – 2,7 см, набряклість складок відсутня. Слизова оболонка піхви блідо-рожевого кольору, гладка, блискуча, помірно зволожена, виділення лохій з каналу шийки матки припиняється.

3.8. Прогнозування субінволюції матки та післяродового ендометриту за супутньої патології та за показниками сполучнотканинного обміну

Результати прогнозування субінволюції та ендометриту за показниками сполучнотканинного обміну у крові сухостійних корів наведені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8.

Прогнозування субінволюції та ендометриту за показниками сполучнотканинного обміну у крові сухостійних корів

| Прогноз | Перебіг післяродового періоду | | | | | |
|----------------------|-------------------------------|------|--------------|-------|------------|-------|
| | нормальний | | субінволюція | | ендометрит | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Сприятливий | 66 | 94,3 | 1 | 1,43 | 3 | 4,29 |
| Несприятливий | 4 | 5,7 | 24 | 34,3 | 23 | 32,9 |
| Всього | 70 | 100 | 25 | 35,71 | 26 | 37,14 |
| Прогноз підтвердився | 66 | 94,3 | 67 | 96 | 62 | 88,5 |

Із таблиці 3.8 видно, що у 5,7% корів при сприятливому прогнозі відмічали акушерські хвороби. Водночас при несприятливому прогнозі 5,7%

випадків реєстрували нормальний перебіг родів і післяродового періоду. У решти корів реєстрували ускладнення післяродового періоду субінволюцією матки або ендометритом. Такі неточності в прогнозі можуть бути обумовлені субклінічним перебігом генітальної та позагенітальної патології, яка не впливала на перебіг родів і післяродового періоду. Ймовірність прогнозу при субінволюції становила 96%, та ендометриті – 88,5%.

Таким чином, підвищення вмісту гексоз зв'язаних з білком та сіалових кислот на фоні зниження церулоплазміну та серомукоїдів за 60 – 30 діб до родів вказувало на порушення показників сполучнотканинного обміну, яке характеризувало розвиток субінволюції матки та післяродового ендометриту і зумовлювало виникнення післяродових хвороб.

В подальшому, нами був досліджений взаємозв'язок між концентрацією церулоплазміну в крові корів та рівнем статевих стероїдів. З цією метою було проведено визначення коефіцієнта кореляції церулоплазмін – естрадіол та церулоплазмін – прогестерон. Результати досліджень наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9.

Динаміка церулоплазміну та статевих стероїдів у крові сухостійних корів за фізіологічного перебігу вагітності та за наявності супутньої патології

| Період | Прогестерон нг/мл | Церулоплазмін мг/мл | r 1 | Естрадіол пг/мл | r 2 |
|---|----------------------|------------------------|-------|--------------------|-------|
| 7-8 міс. вагітності норма | 11,62±0,9 | 195,16±6,8 | 0,879 | 76,01±3,1 | 0,939 |
| 7-8 міс. вагітності супутня патологія | 17,01±3,58* | 172,8±6,55* | 0,861 | 53,18±4, *** | 0,945 |
| Мастит | 10,23±2,9*** | 176,8±5,1* | 0,875 | 27,05±4,3 | 0,867 |
| Гестоз | 18,98±2,4** | 179,4±2,5* | 0,844 | 42,63±3*** | 0,974 |
| Хвороби дисального відділу кінцівок | 31,63±2,25*** | 252,33±11,2*** | 0,935 | 64,24±4,4* | 0,955 |

Примітки. *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001, порівняно із здоровими тваринами. r 1 – коефіцієнт кореляції між церулоплазміном та прогестероном; r 2 – коефіцієнт кореляції між церулоплазміном та естрадіолом.

При визначенні коефіцієнта кореляції між церулоплазміном та естрадіолом, було встановлено, що за фізіологічного перебігу вагітності він

становив $r = 0,939$, за наявності супутньої патології та при ускладненні вагітності гестозом даний показник відповідав таким значенням 0,867-0,974. Коефіцієнт кореляції між церулоплазміном та прогестероном за фізіологічного перебігу вагітності складав 0,879, а за наявності супутньої патології та при ускладненні вагітності гестозом знаходився в межах 0,844-0,935.

Отримана величина вказує на наявність високої та позитивної кореляції між вмістом церулоплазміну, естрадіолу та прогестерону в крові корів.

Таким чином, данні дослідження дозволяють зробити висновок про те, що визначення рівня активності показників сполучнотканинного обміну в крові може бути використано в якості критерію оцінки стану самки і плода під час сухостою та для прогнозування субінволюції матки та ендометриту.

3.9. Результати лікування корів хворих на субінволюції матки

За субінволюції матки її шийка залишається відкритою і тому складаються сприятливі умови для проникнення і розмноження у порожнині матки патогенних мікроорганізмів, токсини яких підсилюють порушення обміну речовин і мікроциркуляції в уражених тканинах.

Для визначення чутливості виділеної мікрофлори до антибіотиків, був використаний метод дифузії в агар із застосуванням дисків (рис. 3.4.). Метод дифузії в агар для визначення чутливості бактерій до антибіотиків внаслідок простоти і доступності виконання в даний час використовується всіма практичними лабораторіями.

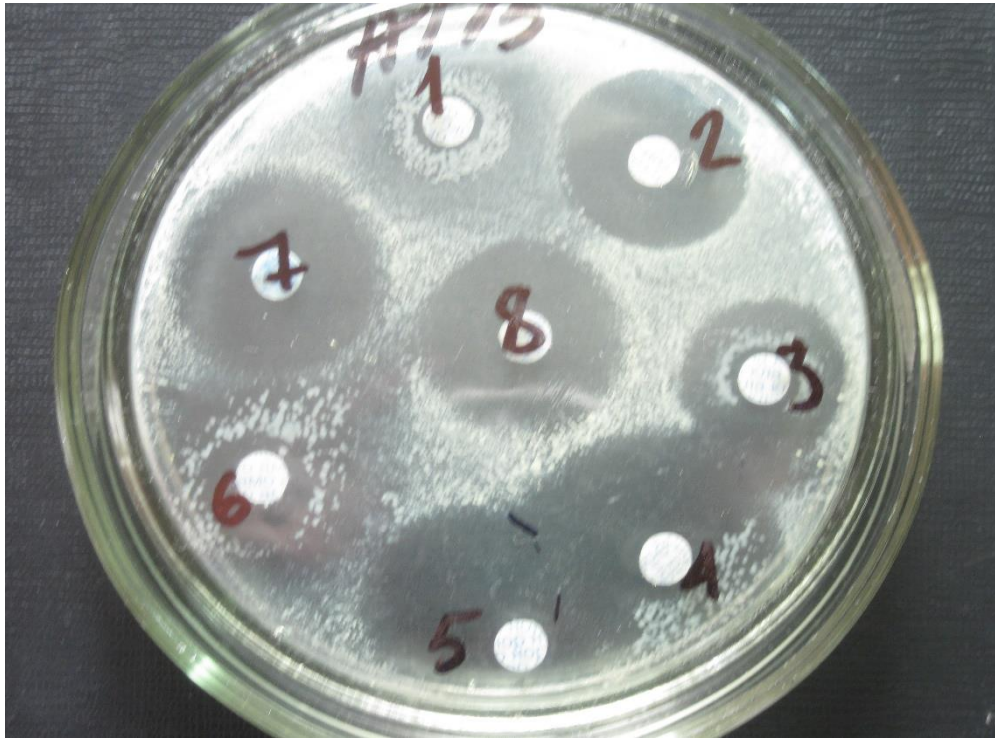


Рис. 3.4. Антибіотикочутливість мікрофлори у корів хворих на субінволюцію матки.

Антибіотична речовина, що входила до складу диска, дифундує в агар, формуючи навколо диска зону пригнічення росту чутливих до нього бактерій.

Для дослідження використовували 8 препаратів: цефалексин, цефтазидім, гентаміцин, ріфампіцин, амоксицилін, норфлуксацин та тетрациклін (табл. 3.10).

З даних таблиці видно, що всі види мікроорганізмів, які контамінують матку корів за субінволюції мали добре виражену чутливість до III покоління антибіотиків цефалоспоринового ряду. Так до цефалексину та цефтазидіму була високо чутлива вся мікрофлора без винятку. До гентаміцину *Staph. aureus* був нечутливим та умовно-чутливими виявилися *E. coli* та *P. aeruginosa*, добру чутливість до даного препарату виявив *Pr. vulgaris*. До ріфампіцину не був чутливим жодний з виділених мікроорганізмів. Помірну чутливість виділеної мікрофлори спостерігали до препаратів амоксициліну та норфлуксацину, окрім *Pr. vulgaris* який виявив високу чутливість до даних препаратів та *P. aeruginosa* яка була нечутливою до норфлуксацину.

Таблиця 3.10.

**Чутливість мікрофлори виділеної з матки за субінволюції з піхви до
антибіотиків**

| Антибіотики | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Proteus vulgaris</i> | Помірно чутливі | Чутливі |
|--------------|---|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------|---------|
| | Діаметр зони затримки росту мікрофлори (мм) | | | | | |
| Цефалексин | 32 | 32 | 28 | 32 | 15-18 | 19-34 |
| Цефтазидім | 28 | 30 | 32 | 32 | 15-17 | 18-32 |
| Гентаміцин | 10 | 15 | 15 | 17 | 14-16 | 17-27 |
| Ріфампіцин | 13 | 0 | 7 | 9 | 17-19 | 20-34 |
| Амоксицилін | 16 | 18 | 17 | 19 | 14-18 | 19-25 |
| Норфлуксацин | 17 | 15 | 10 | 20 | 16 - 21 | 22-29 |
| Тетрациклін | 10 | 17 | 10 | 15 | 17-22 | 23-31 |

До тетрацикліну не виявила чутливості майже вся мікрофлора, за винятком *E. coli*.

3.9.1. Стан обміну церулоплазміну, сіалових кислот та серомукоїдів під час лікування

Розвиток запального процесу за субінволюції матки у корів досить часто супроводжується наступними клінічними ознаками: зниження апетиту, пригнічення тварин та підвищення температури тіла. Такий стан хворих тварин вказує на розвиток патологічного процесу в організмі, який супроводжується підвищенням концентрація серомукоїдів в крові. Перебуваючи в складі вуглеводної частини глікопротеїнів, сіалові кислоти в сироватці крові помітно підвищується при ряді захворювань, що

супроводжуються запальними процесами або посиленою проліферацією тканин. В свою чергу сіалові кислоти входять до складу церулоплазміну, який є головним мідьвмісним білком плазми крові та виконує в організмі ряд біологічних функцій.

З огляду на вищевикладене вивчали патогенетичну роль показників, що характеризують розвиток субінволюції матки у корів, а саме церулоплазміну, серомукоїдів та сіалових кислот. Для цього були сформовані дві групи корів, дослідна та контрольна по 8 голів в кожній. Результати досліджень представлені в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11.

Показники динаміки церулоплазміну, серомукоїдів та сіалових кислот під час лікування субінволюції матки

| Показники | Церулоплазмін ммоль/л | Серомукоїди мг/мл | Сіалові кислоти Од. Геса |
|----------------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------|
| норма | 188,1±3,2 | 1,57±0,03 | 205±5,3 |
| перед лікуванням субінволюція | 255,11±7,1** | 2,3±0,16*** | 245±3,22** |
| дослідна гр. 7 день | 251,6±13,6 | 1,53±01 | 162,5±4,9 |
| контрольна гр. 7 день | 221,59±3,64* | 1,91±0,03 | 210±5,4*** |
| дослідна гр. 14 день | 187,41±5,29 | 0,93±0,06 | 157,3±5,47 |
| контрольна гр. 14 день | 198,3±2,48 | 1,39±0,03*** | 197,31±2,59** |

Примітка.* - $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

За фізіологічного перебігу післяродового періоду на 5-7 добу після отелення рівень церулоплазміну складав $188,2 \pm 4,4$ та був нижчим у 1,4 рази ($p < 0,01$), порівняно з групою корів, у яких діагностували субінволюцію матки. При цьому, відмічали збільшення рівня серомукоїдів та сіалових кислот у корів хворих на субінволюцію матки. Так концентрація серомукоїдів та

сіалових кислот у хворих корів перевищувала на 33,3% ($p < 0,001$) та 16,3% ($p < 0,01$) показники корів з фізіологічним перебігом післяродового періоду.

На сьому добу після лікування відмічали динаміку до зменшення концентрації в крові церулоплазміну у корів дослідної та контрольної групи, порівняно з показниками перед лікуванням. Рівень церулоплазміну в дослідній групі на 10,3% ($p < 0,05$) був більшим, у порівнянні з контрольною групою тварин, концентрація серомукоїдів також зменшилася. При цьому відмічали зменшення рівня сіалових кислот в обох групах, їх концентрація в дослідній групі зменшилася в 1,21 раза ($p < 0,001$) порівняно з контрольною.

3.9.2 Лікування хворих корів

Результати біохімічного дослідження окремих показників крові високопродуктивних корів на 3–7 добу після отелення вказують на певний вплив стану обміну речовин на відтворну функції впродовж 120 діб лактації (Таблиця 3.12). Зокрема, у корів, що залишилися неплідними або були вибракувані впродовж цього періоду відмічалось, вірогідне підвищення умісту глобулінів ($p < 0,05$) на 17,1% порівняно, з тваринами які стали тільними до $77,2 \pm 5,35$ (63–106 діб).

Таблиця 3.12.

Окремі показники гомеостазу корів на 3-7 добу після отелення

| Показники | Тільні, n=9 | Неплідні, n=10 |
|--------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Загальний білок, г/л | $76,2 \pm 2,34$ | $83,24 \pm 3,69^{\text{п}}$ |
| Білковий коефіцієнт, од. | $0,89 \pm 0,019$ | $0,71 \pm 0,013$ |
| Глобуліни, г/л | $42,36 \pm 2,37$ | $51,29 \pm 3,13^*$ |
| Альбуміни, г/л | $34,12 \pm 2,39$ | $31,96 \pm 3,54$ |
| АЛТ, од/л | $21,72 \pm 2,97$ | $19,98 \pm 2,97$ |
| АСТ, од/л | $102,38 \pm 6,37$ | $128,34 \pm 8,22^*$ |
| Коефіцієнт де Рітиса, од | $5,13 \pm 0,56$ | $6,35 \pm 0,68^{\text{п}}$ |

Продовження таблиці 3.12

| | | |
|------------------------------|--------------|-------------------------|
| Лужна фосфатаза, од/л | 102,59±6,54 | 96,37±5,33 |
| Сечовина, ммоль/л | 4,15±0,67 | 3,75±0,28 |
| Азот сечовини, мг% | 7,48±0,67 | 7,29±0,73 |
| Креатинін, мкмоль/л | 108,29±6,33 | 101,68±6,57 |
| Проба Вельтмана, мл | 0,33±0,012 | 0,24±0,011* |
| Глюкоза, ммоль/л | 2,86±0,64 | 2,47±0,38 |
| Заг. ліпопротеїди, мг% | 894,36±31,29 | 842,91±35,67 |
| Неорганічний фосфор, ммоль/л | 1,67±0,39 | 1,83±0,67 |
| Кальцій загальний, ммоль/л | 2,15±0,11 | 1,96±0,02 |
| Са/Р | 1,29±0,16 | 1,071±0,03 |
| Калій, ммоль/л | 4,69±0,019 | 5,51±0,16** |
| Манган, мкг% | 2,19±0,93 | 1,87±0,67 |
| Натрій, ммоль/л | 146,67±7,34 | 113,93±6,57** |
| Ферум, мкмоль/л | 21,68±1,37 | 24,76±3,64 ^п |
| Каротин, мкг% | 451,97±23,45 | 432,94±26,38 |
| Вітамін А, мкг/100 мл | 11,35±1,29 | 11,76±1,38 |
| Вітамін Е, мкг/мл | 1,69±0,12 | 1,95±0,33 |

Примітки: ^a – тенденція до підвищення або зниження; * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$ відносно корів першої групи.

Такий стан білкового обміну в цих корів, спричиняв тенденцію до гіперпротеїнемії ($p < 0,01$) за одночасної тенденції до зниження білкового коефіцієнта ($p < 0,05$) у 1,26 рази.

Крім того у корів, що в подальшому залишилися неплідними або були вибракувані, спостерігали укорочення стрічки Вельтмана на 28,59% з $0,33 \pm 0,012$ у першій групі корів до $0,24 \pm 0,011$ у другій ($p < 0,05$).

Такі відмінності білкового обміну та проби Вельтмана між коровами першої та другої груп відбувались на фоні підвищеної активності АСТ на 18,0% ($p < 0,05$), що зумовлювало тенденцію до підвищення коефіцієнта де Рітиса ($p < 0,051$) з $5,13 \pm 0,56$ од. у першій групі до $6,35 \pm 0,68$ од. – у тварин другої групи.

Слід також відмітити, що у корів, які залишилися неплідними або були выбракувані, відмічали зміни електролітного балансу крові. Так, рівень калію у цих тварин був вірогідно вищий на 14,4% ($p < 0,01$), а натрію, навпаки, менший на 20,6% ($p < 0,01$) відносно тварин, які стали тільними.

Подібну тенденцію відмічали у коливанні вмісту магнію та феруму. Уміст магнію в другій групі тварин мав тенденцію до зниження ($p < 0,051$), а феруму, навпаки, до підвищення ($p < 0,075$), відносно корів першої групи.

Слід відмітити, що обмін кальцію та фосфору характеризувався низьким умістом кальцію в крові обох груп корів, який становив $2,15 \pm 0,11$ і $1,67 \pm 0,39$ у першій, і $1,96 \pm 0,02$ ммоль/л у другій групах, тоді як рівень фосфору знаходився у межах референтних показників і складав відповідно $1,67 \pm 0,39$ і $1,83 \pm 0,67$ ммоль/л, що забезпечило співвідношення між кальцієм і фосфором $1,29 \pm 0,16$ у корів першої і $1,071 \pm 0,03$ – другої груп, відповідно.

Уміст мікроелементів, таких як купрум, цинк, манган, кобальт у крові корів обох груп, вірогідно не відрізнявся.

Вітамінний обмін у корів досліджуваних груп знаходився на однаковому рівні і показники, що характеризували його стан, вірогідно не відрізнялися між групами тварин.

Виходячи з результатів бактеріологічного дослідження, асоціація мікроорганізмів, які контамінують матку корів за субінволюції мали добре виражену чутливість до III покоління антибіотиків цефалоспоринового ряду. Таким чином, для лікування хворих тварин використовували комплексні схеми лікування, до складу яких входили антибіотики цефалоспоринового ряду.

Зокрема, коровам першої групи (контрольної) одноразово вводили Естронакс згідно з настановою щодо його використання, протягом наступних трьох діб застосовували Процитол та антибіотик цефалоспоринового ряду – Цебактал. Другу (дослідну) групу корів лікували шляхом поєднання ін'єкцій Естронакса, Процитола та цефалоспоринового третього покоління Цефтівіла. Порівняльна ефективність проведеного курсу лікування наведена в таблицях 3.13 та 3.14.

Таблиця 3.13.

**Показники інволюції статевих органів у корів залежно від
обраних схем лікування (M±m) (n=16)**

| Показники | Групи тварин | |
|--|--------------|------------|
| | 1-ша група | 2-га група |
| Строки припинення вібрації середніх маткових артерій, днів | 5,2±0,13 | 4,9±0,17 |
| Припинення виділення ексудату від початку лікування, днів | 17,6±0,21*** | 11,1±0,3 |
| Строки припинення виділення лохій, дні | 24,9±0,8** | 18,3±1,6 |
| Інволюція тіла та рогів матки, дні | 26,7±1,6** | 20,46±0,47 |
| Регресія жовтого тіла, дні | 11,3±0,66*** | 7,5±0,37 |
| Завершення інволюції статевих органів, дні | 32,6±1,6* | 28,2±1,2 |

Примітки: * - $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Після проведеного лікування, показники інволюції статевих органів у корів різних груп істотно відрізнялися. Так, припинення вібрації середніх маткових артерій у корів дослідної групи відбувалося швидше, ніж в контрольній. У порівнянні з першою групою, припинення виділення ексудату від початку лікування відбувалося швидше на 36,9% ($p < 0,001$) у корів другої групи, загалом лохіальний період в даній групі скоротився в 1,4 рази ($p < 0,01$).

Інволюція тіла та рогів матки в першій групі відбувалася повільніше на 23,4% ($p < 0,01$), порівняно з другою групою, подібні зміни відбувалися з ендокринною функцією жовтого тіла, його лізис у корів другої групи відбувався в 1,5 рази ($p < 0,01$) швидше ніж у корів першої групи. Повне завершення інволюції статевих органів у корів контрольної групи відбувалося на 13,5% ($p < 0,05$) повільніше за корів дослідної групи.

Таким чином, схема лікування застосована в дослідній групі прискорює процеси ретракції та регенерації статевих органів та пришвидшує відновлення статевої циклічності.

З даних таблиці видно, що проведення курсу лікування, рекомендованого настановою щодо використання цих препаратів (перша група), не забезпечувало достатнього лікувального ефекту. У 1-й групі по закінченню курсу лікування одужало 75% дослідних корів. Після першого осіменіння запліднилось 37,5%, після другого – 25%, а після третього – 12,5% корів. Не заплідненими залишилось 25% тварин у яких підгостра субінволюція матки перейшла у гнійно-катаральний ендометрит.

Таблиця 3.14.

Порівняльна ефективність проведеного курсу лікування

(n=16)

| група | одужало | запліднилось | | | | не запліднилось | метрит |
|---------|---------|--------------|-------|-------|--------|-----------------|--------|
| | | 1 осіменіння | 2 | 3 | всього | | |
| 1 група | 12 | 6 | 4 | 2 | 75% | 4 | 4 |
| | 75% | 37,5% | 25% | 12,5% | | 25,0% | 25,0% |
| 2 група | 16 | 8 | 6 | 2 | 100% | 0 | 0 |
| | 100% | 50% | 37,5% | 12,5% | | | |

В 2-й дослідній групі одужало 100% корів. Запліднилося з першого осіменіння – 75%, з другого – 25%.

Отже, отримані результати свідчать, що запропонована нами схема лікування за рахунок локального впливу безпосередньо на матку є більш

ефективною у порівнянні з першою схемою, прискорює завершення інволюції статевих органів, одужання тварин та профілактує післяродові ускладнення, такі як ендометрит.

Стан білкового обміну в корів сухостійного періоду був найвищий і середня його величина виходила за максимальний рівень референтних показників (табл. 3.15). Крім того, рівень білка у цих тварин відрізнявся від його величини у корів після отелення на 10,3% ($p < 0,001$), а також від високопродуктивних тварин на 6,3% ($p < 0,05$).

Таблиця 3.15.

Стан білкового обмін у корів

| Показники | Сухостійні корови n=19 | Корови після отелення n=21 | Корови на роздої n=14 | Високо-продуктивні корови n=21 | Низько-продуктивні корови n=22 |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Загальний білок, г/л | 88,43±1,76 | 79,2±1,81 *** | 84,85±1,51 | 82,36±2,1 * | 83,82±1,05 |
| Альбуміни, г/л | 34,9±0,81 | 33,89±0,55 | 36,52±0,14 | 36,31±0,84 | 35,37±0,84 |
| Глобуліни, г/л | 52,8±1,83 | 45,35±1,43** | 48,46±1,22 | 46,73±1,41** | 48,38±1,33* |
| Білковий коефіцієнт, од. | 0,69±0,03 | 0,71±0,05 | 0,78±0,02 | 0,72±0,01 | 0,73±0,02 |

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

В інших групах тварин відмічали лише тенденцію до зниження вмісту загального білка відносно корів сухостійного періоду. Підвищений вміст загального білка у крові сухостійних корів спричинявся в основному за рахунок зростання рівня глобулінів відносно всіх інших груп тварин на 9,1 –

14,8% ($p < 0,001$) за незначного коливання вмісту альбумінів. Відповідно білковий коефіцієнт був найменший у корів сухостійного періоду, але вірогідно не відрізнявся від показників інших груп тварин.

Білковий обмін певною мірою залежить від функціонального стану печінки. Активність ензимів, що характеризують функціональний стан печінки в усіх групах корів знаходилась у межах референтних показників, а у окремих тварин перевищувала їх максимальне значення (табл.3.16.).

Таблиця 3.16.

Функціональний стан печінки у корів

| Показники | Сухостійні корови n=19 | Корови після отелення n=21 | Корови на роздої n=14 | Високо продуктивні корови n=21 | Низько продуктивні корови n=22 |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| АЛТ, Од/л | 21,95±1,29 | 21,83±1,59 | 27,93±1,34** | 27,61±1,67** | 26,91±2,01* |
| АСТ, Од/л | 88,96±2,37 | 128,36±7,53** | 124,61±5,31*** | 108,92±3,67** | 115,93±4,91** |
| Індекс де Рігіса, од. | 4,37±0,21 | 6,11±0,39** | 4,49±0,21* | 4,05±0,22** | 4,69±0,41* |
| Лужна фосфатаза, Од/л | 108,52±3,95 | 108,31±2,29 | 115,31±4,01 | 103,61±2,29* | 108,23±2,97 |
| Проба Вельтмана | 0,21±0,05 | 0,33±0,04** | 0,28±0,07 | 0,26±0,04 | 0,24±0,01 |

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

Зокрема, середня активність АЛТ і АСТ була найнижчою у корів сухостійного періоду та знаходилась у межах референтних значень. У корів після отелення активність АЛТ знаходилась на тому ж рівні, а активність АСТ зростала у 1,43 рази ($p < 0,01$). У всіх інших групах корів активність АЛТ була вищою у 1,23 – 1,32 раза ($p < 0,05$ - $p < 0,01$), а АСТ – у 1,24 – 1,41 раза ($p < 0,01$ –

$p < 0,001$). Значно більш високі рівні сироваткових маркерів печінкових пошкоджень АЛТ, АСТ спостерігаються у корів під час кетозу [17]. Відповідно, індекс де Рітиса був найвищим у корів після отелення у всіх інших групах тварин він зменшувався на 23,6 – 33,2% ($p < 0,01$), що вказує на напружене функціонування печінки у цій групі тварин.

Проба Вельтмана в усіх групах тварин вказує перебіг хронічного запального процесу, що підтверджується підвищеним рівнем глобулінової фракції.

Рівень сечовини та азоту сечовини пов'язаний із станом рубцевого травлення, в результаті якого утворюється аміак, що нейтралізується в печінці і потрапляє в кров у вигляді сечовини (табл.3.17).

Таблиця 3.17.

Стан ліпідно-вуглеводного та азотистого обміну у корів

| Показники | Сухостійні n=19 | після отелення n=21 | на роздої n=14 | Високо- продуктивні n=21 | Низько- продуктивні n=22 |
|--------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Сечовина, ммоль/л | 4,52±0,21** | 4,49±0,14** | 5,54±0,12 | 4,69±0,21° | 4,51±0,33** |
| Азот сечовини, мг% | 8,39±0,27** | 7,77±0,21** | 10,52±0,53 | 9,16±0,23° | 8,53±0,28** |
| Креатинін, мкмоль/л | 112,32±2,29 | 112±4,29 | 104,65±4,12 | 103,62±2,61 | 102,37±3,31 |
| Ліпо- протеїди заг., мг% | 994,29±41,35** | 803,59±22,67 | 987,53±38,25** | 1037,69±29,65*** | 1029,3±41,59*** |
| Глюкоза, ммоль/л | 2,54±0,21 | 2,54±0,07 | 2,53±0,24 | 2,52±0,03 | 2,51±0,03 |

Найвищий рівень сечовини та її азоту відмічали у крові корів на роздої, що може відбуватися за рахунок введення в раціон значної кількості концентрованих кормів, у всіх інших групах корів, крім високопродуктивних тварин їх рівень був вірогідно менший на 18,1 – 23,7% ($p < 0,01$), що вказує на порушення рубцевого травлення у корів на роздої.

Коливання вмісту креатиніну в крові корів усіх груп вірогідно не відрізнялись. Рівень лужної фосфатази також вірогідно не змінювався, але у корів на роздої він був вищий, ніж у високопродуктивних тварин на 11,0%.

Найменший рівень ліпопротеїдів відмічали у крові корів після отелення у всіх інших групах він підвищувався у 1,22 - 1,29 рази. Такий стан ліпідного обміну у цих тварин можна пояснити початком ліполізу печінки, на що вказують ряд дослідників [19].

Уміст глюкози в усіх групах тварин коливався на рівні нижньої межі референтних показників і вірогідно не відрізнялись між групами.

Рівень загального кальцію у крові корів усіх груп визначався на нижній межі референтних показників, що свідчить про тривалий перебіг субклінічної гіпокальціємії.

Водночас рівень неорганічного фосфору був найменший у корів після отелення, а в усіх інших групах тварин мав тенденцію до підвищення крім корів сухостійного періоду, в яких він був вірогідно вищий на 14,9%.

Слід зазначити, що максимальний показник рівня глобулінів у корів першої групи мав меншу величину порівняно з мінімальним його значенням у другій групі, а у третій – більший за максимальний показник у другій. Це вказує на можливість використання перерахованих вище показників з метою діагностики та прогнозування важкого перебігу акушерської та/або іншої патології перехідного періоду та розвитку на її тлі хронічного маститу. Ці патологічні процеси обумовлені підвищеним або низьким вмістом глобулінів, внаслідок патологічного стану печінки та/або інших органів, які можна виявити ще перед отеленням, при годівлі сухостійних корів за раціонами з високим рівнем протеїну. Розглядаючи показники мінерального обміну, ми

звернули увагу на те, що рівень кальцію в сироватці крові корів першої групи знаходиться в еферентних межах і склав $2,4 \pm 0,145$ ммоль/л, тоді, як у другій і третій групах цей показник, хоч і недостовірно, але мають тенденцію до зниження $2,13 \pm 0,15$ $2,25 \pm 0,097$ ммоль/л. Також, при низькій концентрації кальцію в крові ми спостерігали граничне підвищення фосфору, який був у першій групі в межах фізіологічного рівня і достовірно нижчий ніж у другій та третій групі. При цьому, відповідно, суттєво знизилася відношення кальцію до фосфору у другій та третій групах і було достовірно нижчим ніж у першій. Цей показник становив $1,6 \pm 0,13$ у першій групі, $1,25 \pm 0,1432$ – у другій та $1,16 \pm 0,081$ у третій групі. Виходячи з результатів досліджень, можна зробити такі висновки. Згодовування сухостійним коровам за два-три тижні до отелу підвищеної кількості концентрованих кормів тваринам схильним до акушерської патології та розвитку маститу супроводжується зниженням вмісту загального білка та глобулінів, зменшенням активності АСТ щодо контрольної групи корів. Такі корови внаслідок ускладненого перебігу акушерської патології та хронічного маститу на її тлі та/або іншої патології перехідного періоду, як правило, вибувають із стада протягом двох-трьох місяців після отелення.

Відповідно кальцій-фосфорне співвідношення найвище було у корів після отелення і найменше у сухостійних корів у всіх інших групах тварин вірогідно не відрізнялось від корів після отелення але знаходилося на нижній межі референтних значень (табл.3.18).

Найвищу концентрацію калію у крові корів відмічали після отелення і у високопродуктивних тварин його рівень був вищий, ніж у сухостійних корів на 16,7 і тварин на роздої на 13,4%. У низькопродуктивних корів рівень калію у крові вірогідно не відрізнявся від тварин усіх груп.

Відомо, що у корів після отелення не розвивається гіпокаліємія навіть за зниженого апетиту [22]. Рівень натрію у крові корів на роздої був найменший і становив 86,5 – 87,5% від інших груп дійних корів.

Таблиця 3.18.

Стан вітамінно-мінерального обміну у корів

| Показники | Сухостійні корови | Корови після отелення | Корови на роздої | Високо продуктивні корови | Низько продуктивні корови |
|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|
| | n=19 | n=21 | n=14 | n=21 | n=22 |
| Калій, ммоль/л | 4,51±0,22 *** | 5,49±0,17 | 4,71±0,11* | 5,39±0,16 | 4,87±0,18 |
| Натрій, ммоль/л | 126,21±2,31 | 132,86±2,25 | 114,54±2,21** | 132,54±2,21 | 130,27±3,25 |
| Магній, ммоль/л | 1,51±0,02* | 1,4±0,03 | 1,37±0,02 | 1,38±0,07 | 1,38±0,02 |
| Залізо, мкмоль/л | 26,69±0,38* | 23,5±3,1 | 21,71±2,03 | 28,21±1,12* | 26,73±1,22 |
| Кобальт, мкг% | 10,12±0,33** | 13,68±0,52 | 6,21±0,34*** | 11,77±1,41 | 12,91±0,39 |
| Марганець, мкг% | 2,15±0,31 | 2,16±0,33 | 2,26±0,25 | 1,93±0,37 | 2,86±0,17* |
| Мідь, мкг% | 84,1±2,29 | 79,49±1,51 | 85,35±4,21 | 82,79±3,39 | 85,67±2,25** |
| Цинк, мкг% | 74,35±2,37* | 63,21±2,59 | 70,28±3,35* | 67,64±1,67 | 66,71±2,29 |
| Каротин, мкг% | 491,37±22,51 | 482,57±22,13 | 479,34±22,69 | 453,97±29,38 | 404,69±37,23 |
| Вітамін А, мкг/100 мл | 18,31±0,51* | 14,32±2,11 | 24,86±3,41** | 21,83±2,12** | 18,63±1,27* |
| Вітамін Е, мкг/мл | 2,87±0,21 | 2,39±0,34 | 3,54±0,31** | 3,45±0,36* | 3,38±0,18* |

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

Концентрація магнію у корів сухостійного періоду була найвища і відрізнялася від його рівня у груп дійних корів на 9,5 – 12,7%.

Так як рівень магнію у корів залежить виключно від його засвоєння з раціону, тому вміст магнію у кормах забезпечує його баланс [23, 24]. Відомо, що більша частина магнію засвоюється з рубця. Однак, коли у раціоні високий рівень кальцію він складає конкуренцію магнію, так як механізм транспорту у них однаковий [25, 26]. Таким чином, висока концентрація кальцію у рубці може бути причиною зниження засвоєння магнію. Найбільш важливим для засвоєння кальцію є збільшення концентрації іонізованого кальцію в рубці [27]. Абсорбція кальцію у передшлунках зростає зі збільшенням рівня його споживання коровами [28-30].

Уміст заліза у крові корів на роздої був найменший і вірогідно відрізнявся від сухостійних і високопродуктивних тварин, що, очевидно, може бути пов'язане як із зовнішніми лактаційними втратами, так і з ініціацією перекисного окислення ліпідів та споживанням даного елемента в процесі активації оксидоредуктаз, через зростання метаболічної активності.

Рівень кобальту в крові корів на роздої був найменший і вірогідно відрізнявся від усіх груп корів у 1,7 – 2,2 рази.

Відомо, що обмін кобальту в жуйних тварин відбувається в основному в рубці, де деякі мікроорганізми використовують його для синтезу ціанкобаламіну, тому зниження рівня даного мікроелементу як кофактору вітаміну В12, можна пояснити істотним споживанням його в енергетичному обміні і, зокрема, синтезі пропіонової кислоти.

Концентрація марганцю у крові корів усіх груп була майже однаковою, але у високопродуктивних корів вона була вірогідно меншою, ніж у низькопродуктивних у 1,5 рази. Низька концентрація марганцю, очевидно, пов'язана з його споживання на специфічну ліпотропну дію, що підвищує утилізацію ліпідів у організмі.

Найнижчі рівні купруму та цинку було виявлено в крові корів у післяотельному періоді, що можна пояснити залученням даних мікроелементів до напруженого метаболізму з активацією колагенсинтезуючих, антиоксидативних та ензиматичних процесів після родів.

Найменший рівень міді відмічали у крові корів після отелення в подальшому він підвищувався на 4,0% у високопродуктивних тварин і на 7,0% у – низькопродуктивних.

Рівень цинку в крові корів після отелення був найменший і вірогідно відрізнявся від сухостійних тварин і корів на роздої.

Рівень каротину в крові корів знаходився на нижній межі референтних показників з незначними коливаннями між групами.

Найменший рівень вітамінів А і Е відмічали у крові корів після отелення, що можна пояснити зменшеним споживанням корму в цей період [20, 21] і їх виділенням з молозивом і молоком. В усіх інших групах рівень вітаміну А був вищий на 28,2 – 75,4%, а вміст вітаміну Е мав тенденцію до підвищення у корів сухостійного періоду, в інших групах був вірогідно вищий на 37,5 – 45,8%.

3.9.3 Динаміка статевих гормонів сироватки крові корів після лікування

Перед лікуванням на 7-9 день після родів концентрація прогестерона та естрадіола становила $12,33 \pm 1,8$ нг/мл та $76,58 \pm 5,2$ пг/мл відповідно.

Динаміка стероїдних гормонів за субінволюції матки у корів представлена на рис. 3.5.

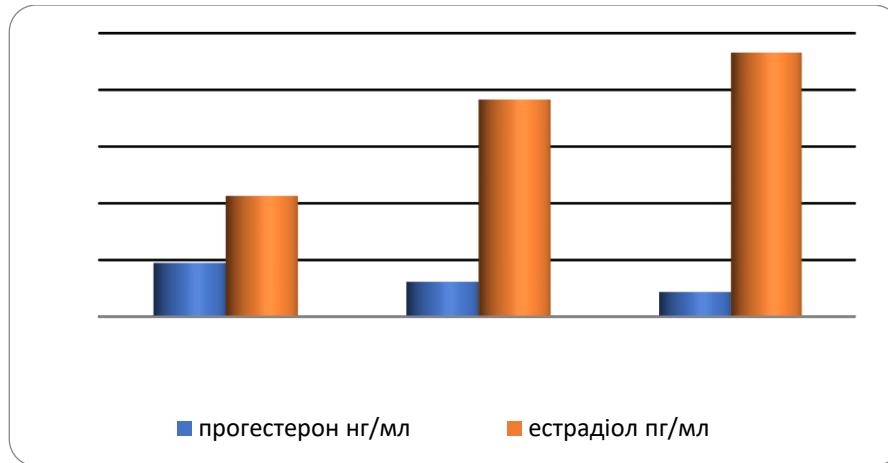


Рис. 3.5. Вміст статевих гормонів у сироватці крові корів протягом лікування.

Таким чином, за субінволюції матки в післяродовий період концентрація прогестерона зменшилася в 1,5 рази ($p < 0,05$), а рівень естрадіола зріс в 1,8 разів ($p < 0,001$), порівняно з патологічним перебігом третього критичного періоду. Порівнюючи показники перед лікуванням з фізіологічним перебігом третього критичного періоду було встановлено, що за субінволюції матки рівень прогестерона та естрадіола на 7-9 добу післяродового періоду, відповідає фізіологічним показникам 7-8 місяця вагітності.

То ж, головним чинником порушення інволюційних процесів є зрушення естрогеново-прогестеронового співвідношення, збереження в організмі «прогестеронового блоку» міометрію.

Після проведеного нами лікування рівень прогестерона та естрадіола становив $8,71 \pm 2,71$ нг/мл та $93,14 \pm 5,6$ пг/мл відповідно. Отже, після одужання у тварин відмічалася тенденція до зменшення рівня прогестерона, та наростання концентрації естрадіола, яка збільшилася на 18% ($p < 0,05$), порівняно з показниками до лікування.

РОЗДІЛ 4.

УЗАГАЛЬНЕННЯ, АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Сучасні технології вирощування ремонтних телиць, забезпечують їх осіменіння у 14 – 15-ти місячному віці.

Узагальнені результати нашого дослідження стану відтворної функції корів залежно від віку перших родів та кількості лактацій дає підстави стверджувати проте, що в господарствах під час осіменіння телиць не враховують параметри фізіологічної зрілості та вік тварин. Як наслідок цього, після родів зменшувалася вгодованість тварин, що супроводжувалося ускладненим перебігом післяродового періоду та збільшенням частоти акушерських патологій таких як: затримка посліду на 5,3 – 6,6%, субінволюція матки на 9,6 – 13,4% та гнійно-катаральний ендометрит на 8,7 – 12,3 % у корів всіх груп протягом першої лактації. При цьому імперданс період та період запліднення збільшилися у 1,6 та 1,4 рази, порівняно з другою лактацією. У тварин, які мали на момент отелення вік понад 30 місяців, продуктивність протягом п'яти лактацій була на 13,5% (4338,6 кг) меншою у порівнянні з іншими групами [87, 109], що збігається з результатами досліджень інших авторів [68, 203].

Вивчаючи перебіг вагітності у корів звертали увагу на частоту абортів, супутню патологію та ускладнення вагітності гестозом.

У групі нетелів під час вагітності частота супутньої патології становила – 16,7%. Збільшення границь печінки і порушення функції нирок реєструвалися найчастіше у 16,7% тварин, але це було в 1,6 рази рідше ніж у корів різних вікових груп.

Найбільший сплеск супутньої патології та ускладнення вагітності гестозом реєстрували у корів під час п'ятої лактації. Порівняно з попередньою лактацією збільшилися випадки маститів у 1,3 рази, хвороби дистальних

відділів кінцівок у 1,28 рази, патології печінки та порушень функції нирок у 1,5 разів. Частота ускладнень вагітності гестозом, також збільшилися на 3,6%.

Захворюваність метритом у молочних корів навіть вища (~ 20%) [194]; отже, корови є хорошою моделлю для вивчення маткових інфекцій у великих ссавців. У нашому попередньому дослідженні мікробіота матки під час отелення була розрізнена між коровами, які залишалися здоровими, і коровами, у яких пізніше розвинувся метрит, показуючи, що матка починає створювати бактеріальну спільноту, спрямовану або на здоров'я, або на хворобу, незабаром після отелення [195]. Стратегії управління для контролю джерела бактеріального зараження або контролю проліферації патогенних бактерій у матці, такі як вакцинація [196] або використання пробіотиків [197], можуть допомогти запобігти метриту у молочних корів.

Поширена думка, що маткові бактерії піднімаються з піхви або через піхву із зовнішнього середовища або калу, коли шийка матки, яка служить анатомічним та імунологічним бар'єром, відкривається під час пологів. Патогени, пов'язані з розвитком метриту, такі як *Bacteroides*, *Fusobacterium* і *Porphyromonas* [198], є частиною нормальної флори рубця корів [199] і виділяються з фекаліями; отже, висхідне забруднення матки з навколишнього середовища може сприяти розвитку метриту. Також було показано, що вагінальна мікробіота м'ясних і молочних корів містить основні патогени матки, такі як *Bacteroides*, *Fusobacterium* і *Porphyromonas* [200, 201]; отже, можливе висхідне зараження матки з піхви. Тим не менш, відомо, що один специфічний патоген матки, *Fusobacterium necrophorum* (*F. necrophorum*), проникає в кровообіг, ймовірно, під час епізодів ацидозу рубця, і викликає абсцеси печінки у корів. Цікаво, що *F. necrophorum* зазвичай спільно культивується з *Trueperella* (*Arcanobacterium*) *pyogenes* [195], іншим важливим патогеном матки [190]. Крім того, було вперше повідомлено, що *Helcococcus ovis*, новий збудник матки [198], викликає ендокардит клапанів у великої рогатої худоби [199]. Таким чином, гематогенну передачу слід розглядати як можливий шлях розповсюдження маткових збудників на додаток до

висхідного зараження з або через піхву. Дійсно, кров є нормальним компонентом лохій; тому материнська кров природним чином переміщується в просвіт матки після народження. У корів це здебільшого відбувається через дегенеративні зміни судин, що характеризуються пікнозом з наступним каріорексисом ендотеліальних клітин і клітин оболонки дрібних кровоносних судин, зміни, які спостерігаються протягом 24 годин після отелення [200]. Ендометрій стає сильно набряклим протягом перших 24 годин після отелення [198], що, ймовірно, є результатом вищезгаданих судинних змін, що призводить до витоку компонентів крові в просвіт матки. Хоча бактерії можуть вільно плавати в крові, нещодавні дослідження на мишах і коровах показали, що бактерії можуть транспортуватися до позакишкових ділянок мононуклеарними клітинами [202]. Цікаво, що транслокація в позакишкові ділянки була більш поширеною у мишей на пізніх термінах гестації та незабаром після пологів, ніж у мишей, які не були вагітними або перебували на початку або в середині лактації [201]. У корів, як і в інших видів, спостерігається масова міграція лейкоцитів у матку при пологах, що наближаються, і в матку після пологів [197]; отже, вільно плаваючі бактерії або бактерії, охоплені моноцитами/макрофагами, можуть бути легко перенесені в просвіт матки після отелення.

Мікробіом крові не досліджувався у молочних корів після пологів. Тут ми припустили, що кров корови матиме мікробіом, який міститиме основні маткові патогени, такі як *Fusobacterium*, *Bacteroides* і *Porphyromonas*, отже, гематогенний шлях стане можливим шляхом передачі з кишечника в матку. Враховуючи, що мікробіота в калі представляє дистальну частину кишкової мікробіоти [201], ми прагнули охарактеризувати бактеріальні спільноти в крові, фекаліях і зразках матки, щоб дослідити, як ці спільноти пов'язані між собою. Ми зібрали зразки від тих самих 12 особин протягом 60 хвилин після отелення, щоб мінімізувати екзогенне бактеріальне забруднення, і через 2 дні після отелення, щоб дослідити зміни в бактеріальному співтоваристві. Кров збирали асептично з яремної вени. Оскільки вагінальний мікробіом також

містить маткові патогени, ми включили вагінальний мікробіом з попереднього дослідження [192] в наш аналіз для порівняння. Це дослідження дає уявлення про походження бактерій матки, а також про потенційну роль мікробіоти кишечника та крові в захворюваннях матки.

Сучасна парадигма походження маткових бактерій полягає в тому, що фізичні бар'єри порушуються під час пологів, що дозволяє бактеріям підніматися статевими шляхами з піхви або через піхву з навколишнього середовища, а також зі шкіри та фекалій тварини [195]. Тим не менш, як зазначалося раніше, збудники матки, такі як *F. necrophorum* і *Trueperella pyogenes* [197], викликають абсцес печінки, а *Helcococcus ovis* викликає ендокардит клапанів [201]; тому не можна скидати з рахунків гематогенний шлях колонізації матки. Раніше ми повідомляли, що матка мала встановлений мікробіом протягом 60 хвилин після отелення [195], що вказує на те, що колонізація відбулася до або незабаром після отелення шляхом висхідного забруднення з піхви або через нього, через кровотік або обох. Тут ми показали, що в крові міститься унікальний мікробіом, який містить основні патогени матки, такі як *Bacteroides*, *Fusobacterium* і *Porphyromonas*. Наявність маткових збудників у калі та крові вказує на можливість гематогенного поширення бактерій із кишківника в матку. Тим не менш, висхідне зараження матки не можна відкидати, оскільки піхва також містить основні маткові збудники. Цікаво, що інші маткові патогени, такі як *Prevotella*, *Helcococcus*, *Filifactor*, *Campylobacter* і *Arcanobacterium*, не були частиною основного вагінального мікробіому. Крім того, вагінальна мікробіота відрізнялася від мікробіоти матки на графіку NMDS (рис. 4а), хоча обидві мікробіоти показали схожість з фекальною мікробіотою. Таким чином, ці результати вказують на те, що як вагінальна, так і маткова мікробіота зазнають впливу кишкової мікробіоти, як було запропоновано в попередньому дослідженні [28]. Тим не менш, варто зазначити, що вагінальні зразки були зібрані в іншій групі корів, що обмежує нашу здатність проводити прямі порівняння мікробіомів матки та вагіни. Тому

для підтвердження наших висновків у майбутніх дослідженнях потрібен вибірковий аналіз у тих самих тварин.

Попередні дослідження показали, що мережевий аналіз є потужним інструментом для дослідження взаємодії мікробів у складних середовищах, таких як ґрунт і вода [204]. Таким чином, ми застосували аналіз мережі до наших зразків, щоб знайти бактеріальні роди, які є важливими в структурі їхньої мікробіоти. Цікаво, що маткові патогени, такі як *Bacteroides*, *Porphyromonas* і *Fusobacterium*, утворили подібні мережі в крові та матці, незважаючи на різницю в кількості та складі мікробіоти (додатковий файл 7: малюнок S4). У піхві або калі цього не спостерігалось. На даний момент незрозуміло, чому ця мережа утворюється в крові, але це може бути важливим фактором для їх передачі в інші ділянки тіла, такі як матка або печінка. Особливий інтерес викликав той факт, що *Coxiella* виявилася частиною кровоносної мережі, яка включала маткові збудники. *Coxiella* – бактерія, яка інфікує та розмножується всередині моноцитів і має тропність до матки [205]; отже, ймовірно, що приплив лейкоцитів до просвіту матки після отелення сприяє високій поширеності *Coxiella* на день 0. Кореляція *Coxiella* з матковими патогенами вказує на те, що маткові патогени також можуть транспортуватися та переноситися в просвіт матки моноцитами. Хоча кишкові мікроби спостерігалися в лейкоцитах крові корів у середині лактації, маткові збудники були виявлені не у всіх корів [202]; отже, слід досліджувати наявність маткових збудників у лейкоцитах крові незабаром після отелення. Дійсно, дослідження показало, що бактеріальна транслокація в позакишкові ділянки була більш поширеною на пізніх термінах вагітності та незабаром після пологів, ніж у невагітному стані або на початку або в середині лактації [199]. Тим не менш, вільно плаваючі бактерії в крові також можуть бути передані в матку через дегенеративні судинні зміни, які відбуваються незабаром після отелення [201].

Тут ми використовували ddPCR для кількісного визначення специфічних для матки патогенів і всіх бактерій. Краплинна цифрова ПЛР

вважається технологією ПЛР третього покоління, і було показано, що вона більш точна, ніж ПЛР у реальному часі [206]. Ми виявили, що загальна кількість бактерій була нижчою в матці, ніж у крові та фекаліях на 0-й день, незважаючи на високу видову різноманітність і багатство. Це показує, що кров є досить рясним джерелом бактерій для посіву інших тканин. Спостереження більшої кількості *B. heparinolyticus* у матці, ніж у крові чи фекаліях під час отелення, свідчить про тропність цієї бактерії до матки. Незрозуміло, як ця бактерія концентрується в матці, але те саме не спостерігалось для *F. necrophorum*, хоча *F. necrophorum* також продемонструвала адаптацію до середовища матки на початку післяпологового періоду. Негативна кореляція загальної кількості бактерій між маткою та кров'ю (додатковий файл 6: малюнок S3) підтверджує ідею транспорту бактерій із крові до матки через лейкоцити крові.

Також відмічали, що концентрація імуноглобулінів сироватки крові у нетелей була меншою ніж у сухостійних корів у 1,4 раза, хоча їх вміст у корів знаходився на нижній межі фізіологічної норми, що свідчить про імунодефіцитний стан у нетелей і у 33,3% корів.

Під час вагітності існують періоди, які є критичними для розвитку ембріона та плода. В ці періоди адаптаційно-компенсаторні механізми самки і плода функціонують напружено, існує загроза переривання вагітності [112].

Період вагітності від 1-го до 3-х місяців найбільш несприятливий для розвитку ембріона та плода. В перший критичний період відбувається органогенез, повне формування всіх органів і тканин плода, а також плаценти [53]. Саме в цей критичний період може виникати до 10% абортів, які майже не діагностується. [1].

В період 4,5-5,5 місяців вагітності інтенсивно росте матка, особливу небезпеку в цей час складають вірусні інфекції, які викликають порушення функції плаценти та інфікування плодових оболонок [1]. Загрозу для плоду також становлять розриви шийки матки при попередніх родів [1, 8].

Наступний етап інтенсивного росту плода і матки починається на 7-8 місяці вагітності. Порушення перебігу вагітності в цей період може викликати такі ускладнення, як пізній гестоз та фетоплацентарна недостатність [38].

Особливо важливі перші місяці онтогенезу, під дією несприятливих факторів навколишнього середовища ембріон може загинути або у нього можуть виникнути аномалії розвитку. З несприятливих факторів в даний період найбільш небезпечні хімічні – хіміотерапевтичні засоби та ангельмінтики, які володіють тератогенними властивостями, а також біологічні (наприклад герпес вірус та вірус родини Flaviviridae)[128].

Крім того цей етап онтогенезу нагадує перебіг онкогенезу. Відомо, що існують маркери, спільні для вагітності та розвитку онкологічного процесу, визначена їх роль у формуванні спільних біологічних властивостей ембріональних та злоякісних клітин [5]. Онкомаркери такі як: альфа-фетопротейн (АФП), раковий антиген 125 (СА 125), муциноподібний карцинома-асоційований антиген (МСА) та хоріонічний гонадотропін відносяться до глікопротеїнів, продукуються тканинами ембріона та плацентою, містяться в підвищеному рівні при нормальному перебігу вагітності [5,6].

Другий критичний період співпадає з плідним (фетальним) періодом внутрішньоутробного розвитку – фетогенезом. Фетоплацентарний комплекс забезпечує нормальний перебіг вагітності в даний період. Плацента синтезує практично всі гормони материнського організму, специфічні білки вагітності, ферменти, фактори росту, нейропептиди, релаксанти та стимулятори. Завдяки захисній функції плаценти від плода вагітній тварині переходять альфа-фетопротейн (АФП) - білок який володіє значною імуносупресивною активністю, а також глікокортикостероїди, які синтезують наднирники плода. Плацента як імунний бар'єр розділяє два генетично чужорідні організми (мати і плід) [7,8].

Білково-вуглеводні сполуки виконують структурну та захисну функцію, приймають участь в імунологічних реакціях, у формуванні імуноглобулінів (ГП складові фракції $\alpha 1$ і $\alpha 2$ глобулінів) та інтерферону.

Компоненти сполучнотканинного матриксу – ГАГ беруть участь у фібрілlogenезі разом з ГП, функції глікозаміногліканів полягають у збереженні тканинної проникливості, водно-сольової рівноваги, виконують трофічну функцію, регулюють клітинне ділення та диференціацію, приймають участь в репарації, володіють анатоксичними властивостями. Концентрація ГАГ та ГП збільшується при передчасному розриві плідних оболонок, при недоношеній вагітності на фоні фетоплацентарної недостатності [22].

В обох господарствах ТОВ «Молоко Вітчизни» та ПСП «Пісківське» реєструється інфекційний ринотрахеїт та вірусна діарея. Особливістю збудника вірусної діареї є те, що вірус проходить через гемато-плацентарний бар'єр та викликає припинення життєдіяльності ембріона. Герпесвірус у статевозрілих тварин характеризується пустульозним вульвовагінітом та абортами. Наявність саме цих інфекційних захворювань в господарствах є причиною виникнення абортів в даний період.

Водночас відбуваються зміни у білковому, вуглеводному та ліпідному обміні. Посилюються окисні процеси, відбувається підвищена утилізація холестерину в надниркових залозах, плаценті. При цьому в організмі накопичуються продукти неповного розщеплення жирів. Вуглеводний обмін значно підвищений у зв'язку з підвищенням енергоємних біосинтетичних процесів [162].

Вуглеводи добре засвоюються організмом, відкладаючись у вигляді глікогену в печінці, м'язах, плаценті та ендометрії матки. Починає переважати аеробний гліколіз. Активізуються глікогеноліз і глюконеогенез, посилюється перехід вуглеводів у ліпіди, ектогенез.

Мінеральний обмін у вагітних зазнає істотних змін. З мінеральних компонентів найбільш висока потреба в солях кальцію, підвищена витрата заліза під час вагітності створює передумови до розвитку анемії. Знижується

вміст усіх груп вітамінів. Таким чином, під час вагітності відбувається зміна функціонального стану всіх систем, що спрямовано на підтримку життєдіяльності плода.

Запальні процеси також можуть руйнувати сполучну тканину і піднімати концентрацію серомукоїдів у плазмі крові в кілька разів. Концентрація серомукоїдів в крові суттєво збільшується, особливо в гострій фазі запалення, і зазнає незначного збільшення в хронічний період

Встановлено, що сіалові кислоти є компонентом клітинних рецепторів, специфічних для деяких вірусів.

Вміст СК в сироватці крові помітно підвищується при ряді захворювань, що супроводжуються запальними процесами або посиленою проліферацією тканин.

Перебіг вагітності на даному етапі нагадує розвиток запального процесу і супроводжується підвищенням рівня білково-вуглеводних сполук, що входять до складу гостро фазних білків і є його маркерами. За рахунок цього, під час перебігу вагітності з супутньою патологією рівень церулоплазмін та сіалових кислот збільшується порівняно з фізіологічним перебігом.

Через ПОЛ відбувається стероїдогенез, для зрівноважування оксидантних та антиоксидантних процесів витрачається велика кількість церулоплазміну. Церулоплазмін стабілізує клітинні мембрани, зменшує токсичність вільних радикалів та зумовлює нейропротективний ефект, збільшує активність супероксиддисмутази та антиоксидантної системи в цілому, а саме зменшує рівні дієнових, триєнових кон'югатів та азотемінів [23].

Під час розпаду церулоплазміну вивільнюється значна кількість сіалових кислот, чим і пояснюється їх підвищення в даний період. Наявність сіалових кислот у складі білків крові і деяких гормонів (хоріонічного гонадотропіну, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів) визначає тривалість циркуляції цих сполук в кровотоці. На збільшення сіалових кислот впливає поступове наростання концентрації ХГ у фетальний період вагітності

Зниження концентрації церулоплазмiна на 7-8 місяці вагітності за даними пов'язане з фетоплацентарної недостатністю та пізнім гестозом. Даний факт може бути поясненим виснаженням антиоксидантної системи захисту організму, в умовах напруженого її функціонування, викликаного розвитком вказаних тяжких ускладнень вагітності [123].

Високий рівень сіалових кислот в третій критичний період вагітності може бути обумовлений інтенсивним розпадом церулоплазмiна та підвищеним рівнем хоріонічного гонадотропіну, який при фізіологічному перебігу вагітності починаючи з 6-го місяця поступово зменшується до моменту родів, а при тяжких токсикозах та гестозах, його рівень залишається незмінно високим [156].

Визначення активності амінотрансфераз в сироватці крові має діагностичне значення через їх органоспецифічність, а саме: АЛТ переважає в печінці, а АСТ - в міокарді, отже, при інфаркті міокарда або гепатиті підвищується активність в крові одного з ферментів [5,6].

Співвідношення АСТ/АЛТ, а не окремі їх показники, дозволяє виявляти патологічні зрушення при латентному перебігу патологічного процесу, коли ферментативна активність АСТ і АЛТ знаходяться в межах фізіологічних значень [2]. Співвідношення ферментативної активності сироваткових АСТ і АЛТ називають коефіцієнтом де Рітiса. Його значення у здорових тварин становить від 0,91 до 1,75 [1, 3].

Порушення функції нирок знижує екскрецію креатиніну, обумовлюючи підвищення його рівня в сироватці, яке характеризує стан клубочкової фільтрації.

Підвищення рівня сечовини в сироватці крові спостерігається при різних патологіях нирок - пошкодженні клубочків, каналців, інтерстиціальної тканини.

Підвищений вміст сечової кислоти в крові спостерігається при порушенні її виділення з сечею, патологічних станах, пов'язаних з посиленням розпаду клітин, зміною ендокринної регуляції обміну пуринових основ.

Підвищення концентрації сечової кислоти асоціюється з гіпертензією, атеросклерозом, ожирінням, гіперліпідемією [3, 9].

В організмі тварин знаходиться 80% вільного і 20% зв'язаного холестерину. Він необхідний для біосинтезу наднирниками стероїдних гормонів, включаючи кортизол, альдостерон, статевих гормонів: естрогенів, прогестерону та тестостерону [10]. Підвищений вміст холестерину в крові призводить до таких захворювань як атеросклероз, стенокардія, коронарний тромбоз і серцева недостатність.

Провідну роль у дослідженні перебігу вагітності у корів відіграє стан ендокринної системи, а саме рівень статевих стероїдів.

Естрадіол сприяє затримці натрію і води в організмі (значною мірою від його впливу з'являються набряки у тільних корів), підвищує згортання крові. У крові з пуповини концентрація загального естрадіолу дуже висока [3,4].

Прогестерон виробляється жовтим тілом яєчників, плацентою та еритроцитами плода в період вагітності. Завдяки прогестерону знижується збудливість мускулатури матки, одночасно підвищується тонус матки. При цьому він гальмує дозрівання фолікулів в яєчнику. Прогестерон впливає на формування екстер'єру тварини, розподіл жирової тканини, забезпечує ріст і розвиток статевих органів, молочних залоз, підготовку організму до вагітності, родів, лактації. Крім того, впливає на водний, мінеральний та вуглеводний обмін; володіє імунодепресивними властивостями [5].

Також прогестерон володіє імунодепресивними властивостями, завдяки чому блокує імунну відповідь материнського організму на чужорідне тіло – ембріон.

Під час вагітності діагностується високий рівень прогестерону, перед родами та після них рівень гормону різко падає, при затриманні посліду він перебуває в підвищеній концентрації.

До формування плаценти лише жовте тіло вагітності продукує прогестерон, наявність додаткових жовтих тіл вагітності підвищує його концентрацію протягом даного періоду [7]. При порушенні цього процесу

виникає загроза абортів. Саме в цей період може виникати до 10% абортів, які майже не реєструються спеціалістами [1,2].

В перші три місяці вагітності відбуваються гормональні зміни в організмі тварини, при неповноцінності жовтого тіла вагітності знижується рівень прогестерона, що призводить до загрози переривання вагітності. Причиною виникнення дефіциту прогестерона, на даному етапі вагітності можуть бути порушення функції яєчників, наявність запальних процесів або порушення функції інших ендокринних залоз - гіпофізу, наднирників, щитовидної залози [32].

В період 4,5-5,5 місяців вагітності інтенсивно росте матка, особливу небезпеку в цей час складають вірусні інфекції, які викликають порушення функції плаценти та інфікування плодових оболонок [13]. Загрозу для плоду також становлять розриви шийки матки, та їх заміщення сполучною тканиною, як ускладнення після попередніх важких родів. [1, 48].

За рахунок дії вищезазначених факторів відбуваються зрушення в стероїдогенезі, для збереження життєздатності плода, з компенсаторною метою інтенсивно продукується прогестерон.

У третій критичний період вагітності відбувається інтенсивний ріст плода і дозрівання плаценти. В результаті зменшення інтенсивності матково-плацентарного кровообігу через процеси «старіння» плаценти. Ріст плаценти до кінця вагітності сповільнюється значно більше, ніж розвиток плода. В третій критичний період вагітності відбувається інтенсивний ріст плода та дозрівання плаценти [76].

При неповноцінності жовтого тіла, виникає його регресія, знижується рівень прогестерона, та відбувається переривання вагітності. Це призводить, до зниження не лише прогестерона, а й інших гормонів яєчників [35]. За рахунок недостатнього стероїдогенеза відбуваються аборти в даний період. Виникнення абортів на даному етапі, також може бути спричинене вірусними інфекціями, які реєструються в зазначених господарствах. А саме, інфекційний ринотрахеїт та вірусна діарея. Особливістю збудника вірусної

діарей є можливість проникати через гемато-плацентарний бар'єр. Зараження ІРТ відбувається під час осіменіння, при травмуванні пустул та занесенню їх секрету разом з сім'ям в шийку матки. За даними авторів (McGowan et al, 1993) ВД та ІРТ спричиняють зниження рівня тільності на 77 добу з 79% до 33% [54].

Первинна субінволюція розвивалася за рахунок ускладнень таких як: пізній гестоз, гіпоксія плода та порушення прогестерон-естрадіолового співвідношення, ризик збільшується при багатоплідній вагітності [65]. Можливо, дія перерахованих факторів обумовлює різке підвищення сполучнотканинних елементів у корів в останні місяці вагітності та провокує в післяродовому періоді розвиток субінволюції.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне та практичне обґрунтування впливу супутньої патології у корів на перебіг вагітності та досліджено її роль у виникненні хвороб післяродового періоду, таких як субінволюції матки та ендометрит. Вивчено стан сполучнотканинного і гормонального обміну у корів з фізіологічним перебігом вагітності та за супутньої патології, досліджено печінково-нирковий профіль у корів та обґрунтовано його роль у розвитку гестоз. На основі отриманих результатів розроблено прогностично – діагностичні критерії розвитку субінволюції матки та післяродового ендометриту у корів. Досліджено перебіг післяродового періоду у корів за наявності супутньої патології під час вагітності та встановлено роль мікрофлори у патогенезі субінволюції та ендометриту у корів.

1. Найбільший сплеск супутньої патології та ускладнення вагітності гестозом реєстрували у корів під час п'ятої лактації. Порівняно з попередньою лактацією збільшилися випадки маститів у 1,3 рази, хвороби дистальних відділів кінцівок у 1,28 рази, патології печінки та порушень функції нирок у 1,5 разів. Частота ускладнень вагітності гестозом, також збільшилися на 3,6%.

2. При дослідженні показників сполучнотканинного обміну, найменший рівень гексоз, ГАГ та ГП реєстрували у корів з фізіологічним перебігом вагітності на 7-8 місяці, він знизився на 43,5% ($p > 0,001$), 41,8% ($p > 0,005$) та 46,2% ($p > 0,005$) у порівнянні з першим критичним періодом вагітності.

У корів за наявності супутньої патології за 60-30 днів до родів відмічали високий рівень гексоз та ГАГ. Їх рівень був більший за показники корів з фізіологічним перебігом вагітності на 54% ($p < 0,001$) та 66,5% ($p < 0,001$) відповідно, також відмічалася тенденція до збільшення рівня ГП.

3. У корів на 7-8 місяці вагітності рівень церулоплазміну зріс на 31,7% ($p < 0,005$) відносно другого критичного періоду. Концентрація серомукоїдів у корів сухостійного періоду перевищувала значення при попередніх термінах дослідження на 26,5% ($p < 0,001$). Рівень сіалових кислот порівняно з другим

критичним періодом зменшився на 45% ($p < 0,05$). За наявності супутньої патології у корів рівень церулоплазміну зменшився на 11,5% ($p < 0,05$), серомукоїдів на 37,5% ($p < 0,001$). Концентрація сіалових кислот перевищувала показники корів з вагітністю без ускладнень на 28% ($p < 0,001$).

4. Наявність супутньої патології печінки і тріади гестоза у корів 2-ї групи супроводжувалося збільшенням рівня сечовини на 56% ($p < 0,001$) у порівнянні з тваринами 1-ї групи. Подібні зміни спостерігалася відносно показників креатиніну, сечової кислоти і холестерину. У корів 2-ї групи рівень креатиніну та сечової кислоти перевищував на 10,5% ($p < 0,01$) і 13,9% показники тварин з фізіологічним перебігом вагітності. При збільшенні розмірів печінки відбувалися її функціональні порушення. Зокрема розвивалася гіперферментемія АСТ. За рахунок зростання АСТ на тлі зниження АЛТ відбувалися порушення їх співвідношення. Коефіцієнт де Рітиса у корів 2-ї групи перевищував показники тварин 1-ї групи в 1,1 рази ($p < 0,05$).

5. Найбільш виражені зміни в динаміці статевих стероїдів за перебігу вагітності з супутньою патологією відбувалися у третій критичний період. Так, рівень прогестерона збільшився в 1,5 разів ($p < 0,05$), порівняно з перебігом вагітності без ускладнень. Концентрація естрадіола в третій критичний період знизилася на 30% ($p < 0,001$), порівняно з показниками корів за фізіологічного перебігу вагітності.

6. В результаті аналізу частоти акушерської патології було встановлено, що у тварин з супутньою патологією печінки і тріадою гестозу кількість затримання посліду збільшилося на 6,7%, субінволюції матки на 13,4% і гнійно-катарального ендометриту - на 13,3%, відносно тварин з фізіологічним перебігом вагітності

7. Мікробна контамінація матки корів за субінволюції був представлений асоціацією мікроорганізмів. Найчастіше виділяли асоціацію з *E. coli*, *Ps. aeruginosa* та *S. aureus* – 49,8% від загальної кількості випадків. Наступною за поширеністю визначали асоціацію з *S. aureus* та *E. coli*, що становила 33,5%.

Найменшої поширеності серед корів господарства зазнавала асоціація з наступних мікроорганізмів – *Pr. vulgaris* та *E. coli* (16,7%).

8. За фізіологічного перебігу післяродового періоду на 5-7 добу після отелення рівень гексоз зв'язаних з білком був вищим у 1,3 рази ($p < 0,05$), порівняно групою корів, у яких діагностували субінволюцію матки. При цьому, рівень глікозаміногліканів збільшився на 55,5% ($p < 0,001$), відмічалось зменшення концентрації глікопротеїнів. Коефіцієнт ГАГ/ГП у клінічно здорових корів на 5-7 добу післяродового періоду становив 1,3; у корів хворих на субінволюцію – 0,5. Рівень церулоплазміну на 5-7 добу після отелення складав $188,2 \pm 4,4$ та був нижчим у 1,4 рази ($p < 0,01$), порівняно з групою корів, у яких діагностували субінволюцію матки. При цьому, відмічали збільшення рівня серомукоїдів та сіалових кислот у корів хворих на субінволюцію матки. Так концентрація серомукоїдів та сіалових кислот у хворих корів перевищувала на 33,3% ($p < 0,001$) та 16,3% ($p < 0,01$) показники корів з фізіологічним перебігом післяродового періоду.

9. Комплексне лікування корів за субінволюції матки прискорює інволюція тіла та рогів матки на 23,4% ($p < 0,01$), регресію жовтого тіла в 1,5 рази ($p < 0,01$) та повне завершення інволюції статевих органів на 13,5% ($p < 0,05$), у порівнянні з аналогічною схемою терапії без застосування СКК.

10. Застосування сухостійним коровам першої групи препаратів Е-селену, інтровіту і пропіленгліколю та згодовування вітамінномінерального лизунця в другій, знижувало частоту розвитку субінволюцію матки у 1,6–1,8 рази. Поширеність ендометритів була меншою у 2–2,9 рази порівняно з тваринами контрольної групи.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. «Методи профілактики патології родів та післяродового періоду у корів», що затверджені Науково-методичною радою Сумського НАУ (протокол 12 від 25 квітня 2022 р.).

2. Для лікування корів із субінволюцією матки та для профілактики ендометриту застосовувати комплексну схему, що включає одноразове введення Естронаксу – 2 мл, засіб що впливає на скоротливу функцію матки Прокитол – 10 мл 3-чі з інтервалом 24 год, антибіотик Цефтівіл у дозі 1 мл/50 кг маси тіла внутрішньом'язово протягом 3-х діб.

3. З метою профілактики післяродової патології у корів в період сухостою у першому випадку застосовувати парентеральне введення Е-селену та інтровіту в дозі 12 та 15 мл на тварину, з повторним введенням через 21 день. В подальшому в пізньому сухостої до раціону додавали рідкий пропіленгліколь з розрахунку 250-300 г. У другому, за 2 тижні до очікуваного отелення та в перші два тижні лактації застосовували мінерально-вітамінний лизунець з розрахунку 250 г.

4. Для профілактики субінволюції матки та післяродового ендометриту коровам, в перші години після родів, внутрішньочеревно вводили сироватку у дозі 0,07 мл/кг.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Харенко М. І. Відтворна здатність корів молочних господарств та показники і причини у них патологічних родів [Електронний ресурс] / М. І. Харенко, Н. П. Гребеник, Л. В. Рисліна // Збірник наукових праць ІЕКВМ. – Харків : ІЕКВМ, 2015. - С. 275-281.
2. Застосування тканинних препаратів при симптоматичній формі неплідності корів Грищук Г. П., Ревунець А. С., Карпюк В. В., Ковальчук Ю. В. Наук.-техн. бюл. ДНДКІ вет. препаратів та кормових добавок і Ін-ту біології тварин. 2015. Вип. 16, № 2. С. 361–366
3. Причини вибраковування корів з продуктивного стада [Електронний ресурс] / А. Й. Краєвський, О. М. Чекан, Н. П. Гребеник [та ін.] // Науковий вісник ветеринарної медицини. – 2022. – № 1. – С. 14-32. – Режим доступу : Doi: 10.33245/2310-4902-2022-173-1-14-32. – Заголовок з екрану.
4. Веремчук Я. Благополуччя тварин у контексті нового Закону України «Про ветеринарну медицину» / Я. Веремчук, А. Ревунець, І. Волківський // Біобезпека, захист та благополуччя тварин : зб. тез Міжнар. наук.-практ. конф., 27 трав. 2021 р. – К. : Науково-методичний центр ВФПО, 2021. – С. 4–6.
5. Ревунець А. С., Грищук Г. П., Веремчук Я. Ю. Тканинна терапія та її значення при акушерсько-гінекологічних хворобах тварин. Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування. 2020. № 5. С. 138-142. <https://doi.org/10.31890/vttp.2020.05.25>
6. Краєвський А. Й. Перебіг родів і післяродового періоду у корів на фоні травмування родових шляхів [Електронний ресурс] / А. Й. Краєвський, А. Г. Середжимова // Вісник Сумського національного аграрного університету : науковий журнал. - Сер. "Ветеринарна медицина" / Сумський національний аграрний університет. - Суми : СНАУ, 2018. - Вип. 11 (43). – С. 162-165.
7. Власенко С. А. Характеристика коагуляційних процесів у корів протягом вагітності, післяродового періоду та за акушерської й гінекологічної патології / С. А. Власенко, М. В. Рубленко, Т. М. Чернишенко, О. В.

Горницька, Т. М. Платонова // Біологія тварин. - 2016. - Т. 18, № 4. - С. 14-21.
- Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/bitv_2016_18_4_4.

8. Яблонський В. А., Хомин С. П., Калиновський Г. М., Харута Г. Г., Харенко М. І. Завірюха В. І., Любецький В. Й. Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології. / За редакцією В. А. Яблонського та С. П. Хомина. Підручник. – Вінниця: Нова Книга, 2006 – 592 с

9. Мельник В. О. Акушерство, гінекологія і біотехнологія відтворення тварин : конспект лекцій / В. О. Мельник, О. О. Кравченко. – Миколаїв : МНАУ, 2018. – 140 с.

10. Калиновський Г.М., Захарін В.В., Гончаренко В.В. /Корекція перебігу отелення у нетелей і післяотельного періоду в корів-первісток – Житомир: «Полісся», 2013. – 132 с.

11. Емброзе Дж. Фактори, що впливають на плідність корів. Ветеринарна практика. 2015. № 4. С. 38–46.

12. Калиновський Г. М., Ревунець А. С., Гришук Г. П. Стан відтворення і причини неплідності корів. Вісник ЖНАЕУ. 2016. № 1 (55), т. 3. С. 442–447

13. Pelyh K., Fedorenko S. Поширеність кіст яєчників у корів за їх неплідності. Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування. 2019. № 3. С. 225–229. Doi:<https://doi.org/10.31890/vttp.2019.03.30>.

14. Шиляєва Д. В. Патологія отелення і післяотельного періоду та її профілактика : кваліф. робота : спец. 211 «Ветеринарна медицина» / Поліський нац. ун-т, каф. акушерства і хірургії ; наук. кер. Гришук Г. П. – Житомир, 2021. – 37 с.

15. В. В. Гончаренко, Г. П. Гришук, С. І. Шеремет Стан обміну речовин у сухостійних корів, як основа обґрунтування профілактики і лікування телят за шлунково-кишкових захворювань // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького . 2019. №93 (1).

16. Vergara, C. F., Döpfer, D., Cook, N. B., Nordlund, K. V., McArt, J. A., Nydam, D. V., & Oetzel, G. R. (2014). Risk factors for postpartum problems in dairy cows: explanatory and predictive modeling. *Journal of dairy science*, 97(7), 4127–4140. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6440>
17. Warren H. Preventing common metabolic disorders in dairy cattle / Н. Warren// Dairy Cattle (ruminant health and nutrition). – 2016. – N 3.– P. 196–213
18. Довідник з повноцінної годівлі сільськогосподарських тварин / [Ібатуллін І.І., Бащенко М.І., Жукорський О.М. та ін.]; за ред. І.І. Ібатулліна та О.М. Жукорського. – К.: Аграрна наука, 2016. – 336 с.
19. Кравченко, С & Канівець, Н & Романенко, Є. (2017). Профілактика кетозу високопродуктивних корів у весняний період. Вісник Полтавської державної аграрної академії. 94-96. 10.31210/visnyk2017.04.19.
20. Склярів П. М. Прогнозування перебігу післяродового періоду у корів / П. М. Склярів, О. О. Зубков // Науковий вісник ветеринарної медицини || Scientific journal of veterinary medicine / Білоцерківський НАУ. – 2021. – № 2. – С. 7-17. – Режим доступу : <http://dspace.dsau.dp.ua/jspui/handle/123456789/6231>.
21. Угнівенко А. М. Генотипні фактори, що призводять до дистощії у м'ясної худоби / А. М. Угнівенко, Г. П. Бондаренко, Н. В. Кос. // Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України. - 2014. - № 5. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nd_2014_5_19.
22. Seradzhimova, A., Kraevskii, A., Chekan, O., & Ponomarenko, V. (2019). PREVENTION OF TRAUMA OF THE BIRTH CANAL DURING THE DELIVERY OF COWS. *Scientific Horizons*, 2(75), 67-72. <https://doi.org/10.332491/2663-2144-2019-75-2-67-72>
23. Краєвський А. Й. Перебіг родів і післяродового періоду у корів на фоні травмування родових шляхів [Електронний ресурс] / А. Й. Краєвський, А. Г. Середжимова // Вісник Сумського національного аграрного університету

: науковий журнал. - Сер. "Ветеринарна медицина" / Сумський національний аграрний університет. - Суми : СНАУ, 2018. - Вип. 11 (43). – С. 162-165.

24. Yuan, C., Tan, D., Meng, Z., Jiang, M., Lin, M., Zhao, G., & Zhan, K. (2023). The Effects of Sodium Acetate on the Immune Functions of Peripheral Mononuclear Cells and Polymorphonuclear Granulocytes in Postpartum Dairy Cows. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(17), 2721. <https://doi.org/10.3390/ani13172721>

25. Сябро А. С. Вплив прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу на формування відтворної здатності свиней та способи корекції : дис. ... д-ра філософії : 204 / Полтавський державний аграрний університет. Полтава, 2023. 231 с.

26. Мельник В. О. Акушерство, гінекологія і біотехнологія відтворення тварин : конспект лекцій / В. О. Мельник, О. О. Кравченко. – Миколаїв : МНАУ, 2018. – 140 с.

27. Власенко, С. А. Патогенетичні механізми порушень репродуктивної функції у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців [Текст] : автореф. дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.05, 16.00.07 / Власенко Світлана Анатоліївна ; Білоцерків. нац. аграр. ун-т. - Біла Церква, 2017. - 41 с. : рис., табл. - Бібліогр.: с. 30-38

28. Reznikov, O.G. & Sachynska, O.V. & Faliush, O.A. & Lymaryeva, A.A. & Perchuk, I.G.. (2023). Ендокринні дизраптори — пренатальні чинники розладів репродуктивного здоров'я. *Endokrynologia*. 28. 21-35. 10.31793/1680-1466.2023.28-1.21.

29. Середжимова А. Г. Прогнозування, діагностика, лікування та профілактика родового травматизму у корів [Текст] : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.07 / Середжимова Алла Григорівна ; Львів. нац. ун-т вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. - Львів, 2021. - 20 с.

30. Краєвський А. Й. Лікування корів за субклінічного ендометриту та його профілактика [Електронний ресурс] / А. Й. Краєвський, М. М. Кургуз, А. Б. Лазоренко, С. А. Краєвський // Вісник Сумського національного аграрного

університету : науковий журнал. - Сер. "Ветеринарна медицина" / Сумський національний аграрний університет. - Суми : СНАУ, 2015. - Вип. 1 (36). - С. 199-203.

31. Сачук Р. М., Стравський Я. С., Кацараба О. А., Жигалюк С. В., Кулініч О. В., Кушнір М. І. Моніторинг акушерської патології корів у сільськогосподарських підприємствах Рівненської області // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького . 2019.

32. Chekan, O.. (2023). The role of obstetrical diseases in the development of subclinical metritis. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*. 25. 9-15. 10.32718/nvlvet11002.

33. Корейба Л. В. Аборти та їх наслідки в корів / Л. В. Корейба, Н. В. Алексєєва, Ю. В. Дуда // Тваринництво сьогодні : щоміс. наук.-практ. журн. – 2021. – № 8. – С. 26-33. – Режим доступу : <http://dspace.dsau.dp.ua/jspui/handle/123456789/5398>.

34. Chen, S. Y., Schenkel, F. S., Melo, A. L. P., Oliveira, H. R., Pedrosa, V. B., Araujo, A. C., Melka, M. G., & Brito, L. F. (2022). Identifying pleiotropic variants and candidate genes for fertility and reproduction traits in Holstein cattle via association studies based on imputed whole-genome sequence genotypes. *BMC genomics*, 23(1), 331. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08555-z>

35. Ring, S. C., McCarthy, J., Kelleher, M. M., Doherty, M. L., & Berry, D. P. (2018). Risk factors associated with animal mortality in pasture-based, seasonal-calving dairy and beef herds. *Journal of animal science*, 96(1), 35–55. <https://doi.org/10.1093/jas/skx072>

36. Dong, H. V., Suzuki, M., Takemae, H., Jamsransuren, D., Matsuda, S., Nguyen, H. D., Mizutani, T., Takeda, Y., & Ogawa, H. (2022). Viral RNA extraction using an automatic nucleic acid extractor with magnetic particles and genetic characterization of bovine viral diarrhea virus in Tokachi Province, Japan, in 2016-2017. *The Journal of veterinary medical science*, 84(11), 1543–1550. <https://doi.org/10.1292/jvms.22-0096>

37. Stalder, H., Bachofen, C., Schweizer, M., Zanoni, R., Sauerländer, D., & Peterhans, E. (2018). Traces of history conserved over 600 years in the geographic distribution of genetic variants of an RNA virus: Bovine viral diarrhoea virus in Switzerland. *PloS one*, *13*(12), e0207604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207604>
38. Hidayati, D. N., Untari, T., Wibowo, M. H., Akiyama, K., & Asmara, W. (2018). Cloning and sequencing *gB*, *gD*, and *gM* genes to perform the genetic variability of bovine herpesvirus-1 from Indonesia. *Veterinary world*, *11*(9), 1255–1261. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.1255-1261>
39. Gruber, S., & Mansfeld, R. (2019). Herd health monitoring in dairy farms - discover metabolic diseases. An overview. Gesundheitsmonitoring in Milchviehherden – Stoffwechselstörungen rechtzeitig erkennen. Ein Überblick. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, *47*(4), 246–255. <https://doi.org/10.1055/a-0949-1637>
40. Compton, C. W., Young, L., & McDougall, S. (2015). Subclinical ketosis in post-partum dairy cows fed a predominantly pasture-based diet: defining cut-points for diagnosis using concentrations of beta-hydroxybutyrate in blood and determining prevalence. *New Zealand veterinary journal*, *63*(5), 241–248. <https://doi.org/10.1080/00480169.2014.999841>
41. Pinedo, P., Santos, J. E. P., Galvão, K. N., Schuenemann, G. M., Chebel, R. C., Bicalho, R. C., Gilbert, R. O., Rodriguez-Zas, S. L., Seabury, C. M., Rosa, G. J. M., & Thatcher, W. W. (2022). Combined effect of purulent vaginal discharge and anovulation on pregnancy status in a large multi-state population of Holstein cows. *JDS communications*, *4*(2), 106–110. <https://doi.org/10.3168/jdsc.2022-0271>
42. Ryan, N. J., Meade, K. G., Williams, E. J., O'Farrelly, C., Grant, J., Evans, A. C. O., & Beltman, M. E. (2020). Purulent vaginal discharge diagnosed in pasture-based Holstein-Friesian cows at 21 days postpartum is influenced by previous lactation milk yield and results in diminished fertility. *Journal of dairy science*, *103*(1), 666–675. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17116>

43. Overton, M. W., & Dhuyvetter, K. C. (2020). Symposium review: An abundance of replacement heifers: What is the economic impact of raising more than are needed?. *Journal of dairy science*, *103*(4), 3828–3837. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17143>
44. Martens H. (2023). Invited Review: Increasing Milk Yield and Negative Energy Balance: A Gordian Knot for Dairy Cows?. *Animals : an open access journal from MDPI*, *13*(19), 3097. <https://doi.org/10.3390/ani13193097>
45. Rilanto, T., Reimus, K., Orro, T., Emanuelson, U., Viltrop, A., & Mõtus, K. (2020). Culling reasons and risk factors in Estonian dairy cows. *BMC veterinary research*, *16*(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02384-6>
46. Giurgiu, O. V., Berean, D. I., Ionescu, A., Ciupe, M. S., Cimpean, C. R., Radu, C. I., Bitica, D. G., Bogdan, S., & Bogdan, M. L. (2023). The effect of oral administration of zeolite on the energy metabolism and reproductive health of Romanian spotted breed in advanced gestation and post partum period. *Veterinary and animal science*, *23*, 100333. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2023.100333>
47. Zhang, B., Ma, X., Huang, B., Jiang, Q., Loo, J. J., Lv, X., Zhang, W., Li, M., Wen, J., Yin, Y., Wang, J., Yang, W., & Xu, C. (2022). Transcriptomics of circulating neutrophils in dairy cows with subclinical hypocalcemia. *Frontiers in veterinary science*, *9*, 959831. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.959831>
48. Beiranvand, H., Ahmadi, F., Babajanzade-Sorati, S., & Alamouti, A. A. (2023). Effects of fresh-cow grouping strategy and rumen-protected glucose on production performance, reproductive variables and risk of culling in Holstein cows. *Veterinary medicine and science*, *9*(3), 1338–1348. <https://doi.org/10.1002/vms3.1088>
49. Martinez, N., Sinedino, L. D. P., Bisinotto, R. S., Daetz, R., Risco, C. A., Galvão, K. N., Thatcher, W. W., & Santos, J. E. P. (2016). Effects of oral calcium supplementation on productive and reproductive performance in Holstein cows. *Journal of dairy science*, *99*(10), 8417–8430. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10529>

50. Abreu, M. B., Valdecabres, A., Marcondes, M. I., Correa, A., Lobos, N. E., Peterson, C. B., Atwell, D., & Silva-Del-Rio, N. (2023). Implications of supplementing mid-lactation multiparous Holstein cows fed high by-product low-forage diets with rumen-protected methionine and lysine in a commercial dairy. *Animal : an international journal of animal bioscience*, *17*(4), 100749. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2023.100749>

51. Kia, S., Mohri, M., & Seifi, H. A. (2023). Association of precalving serum NEFA concentrations with postpartum diseases and reproductive performance in multiparous Holstein cows: Cut-off values. *Veterinary medicine and science*, *9*(4), 1757–1763. <https://doi.org/10.1002/vms3.1143>

52. Silva, R. D. G. E., Loiola, M. V. G., Filho, A. L. R., Cotrim, D. C., Dos Santos Rekowsky, B. S., Lopes, I. M. S., de A Bulcão, L. F., de Araújo, M. L. G. M. L., Dos S Pina, D., de Carvalho, G. G. P., & de Freitas, J. E., Jr (2023). Effect of the racial group and body condition score at calving on production performance and metabolic profile of buffaloes during the transition period. *Tropical animal health and production*, *55*(4), 261. <https://doi.org/10.1007/s11250-023-03667-4>

53. López, C., Hincapié, V., & Carmona, J. U. (2023). Comparison of Two Methods for the Measurement of Blood Plasma and Capillary Blood Glucose in Tropical Highland Grassing Dairy Cows. *Animals : an open access journal from MDPI*, *13*(22), 3536. <https://doi.org/10.3390/ani13223536>

54. Mair B., Drillich M., Klein-Jöbstl D., Kanz P., Borchardt S., Meyer L., Schwendenwein I., Iwersen M. Glucose concentration in capillary blood of dairy cows obtained by a minimally invasive lancet technique and determined with three different hand-held devices. *BMC Vet. Res.* 2016;12:34. doi: 10.1186/s12917-016-0662-3. - DOI - PMC - PubMed

55. Kabir M., Hasan M.M., Tanni N.S., Parvin M.S., Asaduzzaman M., Ehsan M.A., Islam M.T. Metabolic profiling in periparturient dairy cows and its relation with metabolic diseases. *BMC Res. Notes.* 2022;15:231. doi: 10.1186/s13104-022-06130-z. - DOI - PMC - PubMed

56. Borchardt, S., & Staufenbiel, R. (2012). Evaluation of the use of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate concentrations in pooled serum samples for herd-based detection of subclinical ketosis in dairy cows during the first week after parturition. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(8), 1003–1011. <https://doi.org/10.2460/javma.240.8.1003>
57. Guyot, H., Detilleux, J., Lebreton, P., Garnier, C., Bonvoisin, M., Rollin, F., & Sandersen, C. (2017). Comparison of Various Indices of Energy Metabolism in Recumbent and Healthy Dairy Cows. *PloS one*, 12(1), e0169716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169716>
58. de Oliveira, E. B., Monteiro, H. F., Pereira, J. M. V., Williams, D. R., Pereira, R. V., Silva Del Rio, N., Menta, P. R., Machado, V. S., & Lima, F. S. (2023). Changes in Uterine Metabolome Associated with Metritis Development and Cure in Lactating Holstein Cows. *Metabolites*, 13(11), 1156. <https://doi.org/10.3390/metabo13111156>
59. Martens H. (2023). Invited Review: Increasing Milk Yield and Negative Energy Balance: A Gordian Knot for Dairy Cows?. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(19), 3097. <https://doi.org/10.3390/ani13193097>
60. Premi, M., Mezzetti, M., Ferronato, G., Barbato, M., Piccioli Cappelli, F., Minuti, A., & Trevisi, E. (2021). Changes of Plasma Analytes Reflecting Metabolic Adaptation to the Different Stages of the Lactation Cycle in Healthy Multiparous Holstein Dairy Cows Raised in High-Welfare Conditions. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(6), 1714. <https://doi.org/10.3390/ani11061714>
61. Choupani, M., Riasi, A., Alikhani, M., & Samadian, M. R. (2023). Effect of sustained-release antioxidant bolus on body condition score, blood parameters, uterine health, and some reproductive parameters in transition dairy cows under heat stress condition. *Tropical animal health and production*, 55(6), 424. <https://doi.org/10.1007/s11250-023-03841-8>
62. Paulauskas, A., Juozaitienė, V., Džermeikaitė, K., Bačėninaitė, D., Urbonavičius, G., Tušas, S., Šlyžius, E., Baumgartner, W., Rutkauskas, A., & Antanaitis, R. (2023). Association between Milk Electrical Conductivity Biomarkers

with Lameness in Dairy Cows. *Veterinary sciences*, 10(1), 47. <https://doi.org/10.3390/vetsci10010047>

63. Urbonavicius, G., Antanaitis, R., Zilaitis, V., Tusas, S., Kajokiene, L., Zymantiene, J., Spancerniene, U., Gavelis, A., Juskiene, V., & Juozaitienė, V. (2020). The influence of lameness on several automatic milking system variables and reproductive performance indicators in dairy cows. *Polish journal of veterinary sciences*, 23(3), 383–390. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2020.134682>

64. Sadiq, M. B., Ramanoon, S. Z., Shaik Mossadeq, W. M. M., Mansor, R., & Syed-Hussain, S. S. (2021). Preventive Hoof Trimming and Animal-Based Welfare Measures Influence the Time to First Lameness Event and Hoof Lesion Prevalence in Dairy Cows. *Frontiers in veterinary science*, 8, 631844. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.631844>

65. Oliveira, R. C., Pralle, R. S., de Resende, L. C., Nova, C. H. P. C., Caprarulo, V., Jendza, J. A., Troescher, A., & White, H. M. (2018). Prepartum supplementation of conjugated linoleic acids (CLA) increased milk energy output and decreased serum fatty acids and β -hydroxybutyrate in early lactation dairy cows. *PloS one*, 13(5), e0197733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197733>

66. Dai, T., Ma, Z., Guo, X., Wei, S., Ding, B., Ma, Y., & Dan, X. (2023). Study on the Pattern of Postpartum Uterine Involution in Dairy Cows. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(23), 3693. <https://doi.org/10.3390/ani13233693>

67. Lin, Y., Yang, H., Ahmad, M. J., Yang, Y., Yang, W., Riaz, H., Abulaiti, A., Zhang, S., Yang, L., & Hua, G. (2021). Postpartum Uterine Involution and Embryonic Development Pattern in Chinese Holstein Dairy Cows. *Frontiers in veterinary science*, 7, 604729. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.604729>

68. Triwutanon, S., & Rukkwamsuk, T. (2023). Factors affecting first ovulation in postpartum dairy cows under tropical conditions: A review. *Open veterinary journal*, 13(12), 1536–1542. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2023.v13.i12.3>

69. Cheong S.H, Sá Filho O.G, Absalón-Medina V.A, Pelton S.H, Butler W.R, Gilbert R.O. Metabolic and endocrine differences between dairy cows that do or do not ovulate first postpartum dominant follicles. *Biol. Reprod.* 2016;94:1–11.

70. Miranda-CasoLuengo, R., Lu, J., Williams, E. J., Miranda-CasoLuengo, A. A., Carrington, S. D., Evans, A. C. O., & Meijer, W. G. (2019). Delayed differentiation of vaginal and uterine microbiomes in dairy cows developing postpartum endometritis. *PloS one*, *14*(1), e0200974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200974>
71. Churakov, M., Karlsson, J., Edvardsson Rasmussen, A., & Holtenius, K. (2021). Milk fatty acids as indicators of negative energy balance of dairy cows in early lactation. *Animal : an international journal of animal bioscience*, *15*(7), 100253. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100253>
72. Sheldon IM, Williams EJ, Miller AN, Nash DM, Herath S. Uterine diseases in cattle after parturition. *Vet J.* 2008; 176: 115–121. 10.1016/j.tvjl.2007.12.031 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Foley C, Chapwanya A, Creevey CJ, Narciandi F, Morris D, Kenny EM, et al. Global endometrial transcriptomic profiling: transient immune activation precedes tissue proliferation and repair in healthy beef cows. *BMC Genomics.* 2012; 13: 489 10.1186/1471-2164-13-489 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Chapwanya A, Meade KG, Foley C, Narciandi F, Evans AC, Doherty ML, et al. The postpartum endometrial inflammatory response: a normal physiological event with potential implications for bovine fertility. *Reprod Fertil Dev.* 2012; 24: 1028–1039. 10.1071/RD11153 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Sheldon IM, Cronin J, Goetze L, Donofrio G, Schuberth HJ. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol Reprod.* 2009; 81: 1025–1032. 10.1095/biolreprod.109.077370 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Williams EJ, Fischer DP, Pfeiffer DU, England GC, Noakes DE, Dobson H, et al. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine

bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*. 2005; 63: 102–117. 10.1016/j.theriogenology.2004.03.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

77. Olson JD, Ball L, Mortimer RG, Farin PW, Adney WS, Huffman EM. Aspects of bacteriology and endocrinology of cows with pyometra and retained fetal membranes. *Am J Vet Res*. 1984; 45: 2251–2255. [PubMed] [Google Scholar]

78. Elliott L, McMahan KJ, Gier HT, Marion GB. Uterus of the cow after parturition: bacterial content. *Am J Vet Res*. 1968; 29: 77–81. [PubMed] [Google Scholar]

79. Griffin JF, Hartigan PJ, Nunn WR. Non-specific uterine infection and bovine fertility. I. Infection patterns and endometritis during the first seven weeks post-partum. *Theriogenology*. 1974; 1: 91–106. [PubMed] [Google Scholar]

80. Williams EJ, Fischer DP, Noakes DE, England GCW, Rycroft A, Dobson H, et al. The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology*. 2007; 68: 549–559. 10.1016/j.theriogenology.2007.04.056 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Leblanc SJ, Osawa T, Dubuc J. Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows. *Theriogenology*. 2011; 76: 1610–1618. 10.1016/j.theriogenology.2011.07.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Santos TM, Gilbert RO, Bicalho RC. Metagenomic analysis of the uterine bacterial microbiota in healthy and metritic postpartum dairy cows. *J Dairy Sci*. 2011; 94: 291–302. 10.3168/jds.2010-3668 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

83. Santos TM, Bicalho RC. Diversity and succession of bacterial communities in the uterine fluid of postpartum metritic, endometritic and healthy dairy cows. *PLoS ONE*. 2012; 7: e53048 10.1371/journal.pone.0053048 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Peng Y, Wang Y, Hang S, Zhu W. Microbial diversity in uterus of healthy and metritic postpartum Holstein dairy cows. *Folia Microbiol.* 2013; 58: 593–600. [PubMed] [Google Scholar]
85. Machado VS, Oikonomou G, Bicalho ML, Knauer WA, Gilbert R, Bicalho RC. Investigation of postpartum dairy cows' uterine microbial diversity using metagenomic pyrosequencing of the 16S rRNA gene. *Vet Microbiol.* 2012; 159: 460–469. 10.1016/j.vetmic.2012.04.033 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Knudsen LRV, Karstrup CC, Pedersen HG, Angen O, Agerholm JS, Rasmussen EL, et al. An investigation of the microbiota in uterine flush samples and endometrial biopsies from dairy cows during the first 7 weeks postpartum. *Theriogenology.* 2016; 86: 642–650. 10.1016/j.theriogenology.2016.02.016 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Knudsen LR, Karstrup CC, Pedersen HG, Agerholm JS, Jensen TK, Klitgaard K. Revisiting bovine pyometra—new insights into the disease using a culture-independent deep sequencing approach. *Vet Microbiol.* 2015; 175: 319–324. 10.1016/j.vetmic.2014.12.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Jeon SJ, Vieira-Neto A, Gobikrushanth M, Daetz R, Mingoti RD, Parize ACB, et al. Uterine microbiota progression from calving until establishment of metritis in dairy cows. *Appl Environ Microbiol.* 2015; 81: 6324–6332 10.1128/AEM.01753-15 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Jeon SJ, Lima FS, Vieira-Neto A, Machado VS, Lima SF, Bicalho RC, et al. Shift of uterine microbiota associated with antibiotic treatment and cure of metritis in dairy cows. *Vet Microbiol.* 2018; 214: 132–139. 10.1016/j.vetmic.2017.12.022 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Rodrigues NF, Kastle J, Coutinho TJ, Amorim AT, Campos GB, Santos VM, et al. Qualitative analysis of the vaginal microbiota of healthy cattle and cattle with genital-tract disease. *Genet Mol Res.* 2015; 14: 6518–6528. 10.4238/2015.June.12.4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

91. Wang J, Sun C, Liu C, Yang Y, Lu W. Comparison of vaginal microbial community structure in healthy and endometritis dairy cows by PCR-DGGE and real-time PCR. *Anaerobe*. 2016; 38: 1–6. 10.1016/j.anaerobe.2015.11.004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Laguardia-Nascimento M, Branco KMGR, Gasparini MR, Giannattasio-Ferraz S, Leite LR, Araujo FMG, et al. Vaginal microbiome characterization of Nellore cattle using metagenomic analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0143294 10.1371/journal.pone.0143294 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Wang Y, Ametaj BN, Ambrose DJ, Ganzle MG. Characterisation of the bacterial microbiota of the vagina of dairy cows and isolation of pediocin-producing *Pediococcus acidilactici*. *BMC Microbiol*. 2013; 13: 19 10.1186/1471-2180-13-19 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Wang Y, Wang J, Li H, Fu K, Pang B, Yang Y, et al. Characterization of the cervical bacterial community in dairy cows with metritis and during different physiological phases. *Theriogenology*. 2018; 108: 306–313. 10.1016/j.theriogenology.2017.12.028 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Bicalho MLS, Santin T, Rodrigues MX, Marques CE, Lima SF, Bicalho RC. Dynamics of the microbiota found in the vaginas of dairy cows during the transition period: Associations with uterine diseases and reproductive outcome. *J Dairy Sci*. 2017; 100: 3043–3058. 10.3168/jds.2016-11623 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Pascottini OB & LeBlanc SJ 2020b Metabolic markers for purulent vaginal discharge and subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology* 155 28–43. (<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.06.005>)
97. LeBlanc S. J. (2014). Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal : an international journal of animal bioscience*, 8 *Suppl 1*, 54–63. <https://doi.org/10.1017/S1751731114000524>

98. Sheldon, I. M., Molinari, P. C. C., Ormsby, T. J. R., & Bromfield, J. J. (2020). Preventing postpartum uterine disease in dairy cattle depends on avoiding, tolerating and resisting pathogenic bacteria. *Theriogenology*, *150*, 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.017>
99. Sheldon, I. M., Cronin, J. G., & Bromfield, J. J. (2019). Tolerance and Innate Immunity Shape the Development of Postpartum Uterine Disease and the Impact of Endometritis in Dairy Cattle. *Annual review of animal biosciences*, *7*, 361–384. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-020518-115227>
100. Song, P., Sun, M., Liu, C., Liu, J., Lin, P., Chen, H., Zhou, D., Tang, K., Wang, A., & Jin, Y. (2023). Reactive Oxygen Species Damage Bovine Endometrial Epithelial Cells via the Cytochrome C-mPTP Pathway. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *12*(12), 2123. <https://doi.org/10.3390/antiox12122123>
101. Shen, W., Ma, X., Shao, D., Wu, X., Wang, S., Zheng, J., Lv, Y., Ding, X., Ma, B., & Yan, Z. (2022). Neutrophil Extracellular Traps Mediate Bovine Endometrial Epithelial Cell Pyroptosis in Dairy Cows with Endometritis. *International journal of molecular sciences*, *23*(22), 14013. <https://doi.org/10.3390/ijms232214013>
102. Wagener, K., Gabler, C., & Drillich, M. (2017). A review of the ongoing discussion about definition, diagnosis and pathomechanism of subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, *94*, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.02.005>
103. Clemmons, B. A., Reese, S. T., Dantas, F. G., Franco, G. A., Smith, T. P. L., Adeyosoye, O. I., Pohler, K. G., & Myer, P. R. (2017). Vaginal and Uterine Bacterial Communities in Postpartum Lactating Cows. *Frontiers in microbiology*, *8*, 1047. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01047>
104. Knudsen, L. R., Karstrup, C. C., Pedersen, H. G., Angen, Ø., Agerholm, J. S., Rasmussen, E. L., Jensen, T. K., & Klitgaard, K. (2016). An investigation of the microbiota in uterine flush samples and endometrial biopsies from dairy cows during the first 7 weeks postpartum. *Theriogenology*, *86*(2), 642–650. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.02.016>

105. Pascottini, O. B., Leroy, J. L. M. R., & Opsomer, G. (2022). Maladaptation to the transition period and consequences on fertility of dairy cows. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, *57 Suppl 4*, 21–32. <https://doi.org/10.1111/rda.14176>
106. Sheldon, I. M., Molinari, P. C. C., Ormsby, T. J. R., & Bromfield, J. J. (2020). Preventing postpartum uterine disease in dairy cattle depends on avoiding, tolerating and resisting pathogenic bacteria. *Theriogenology*, *150*, 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.017>
107. Sheldon, I. M., Cronin, J. G., & Bromfield, J. J. (2019). Tolerance and Innate Immunity Shape the Development of Postpartum Uterine Disease and the Impact of Endometritis in Dairy Cattle. *Annual review of animal biosciences*, *7*, 361–384. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-020518-115227>
108. Zhivaki, D., & Kagan, J. C. (2022). Innate immune detection of lipid oxidation as a threat assessment strategy. *Nature reviews. Immunology*, *22(5)*, 322–330. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00618-8>
109. Pascottini, O. B., Van Schyndel, S. J., Spricigo, J. F. W., Carvalho, M. R., Mion, B., Ribeiro, E. S., & LeBlanc, S. J. (2020). Effect of anti-inflammatory treatment on systemic inflammation, immune function, and endometrial health in postpartum dairy cows. *Scientific reports*, *10(1)*, 5236. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62103-x>
110. Gilbert, R. O., & Santos, N. R. (2016). Dynamics of postpartum endometrial cytology and bacteriology and their relationship to fertility in dairy cows. *Theriogenology*, *85(8)*, 1367–1374. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.10.045>
111. Eisenhofer, R., Minich, J. J., Marotz, C., Cooper, A., Knight, R., & Weyrich, L. S. (2019). Contamination in Low Microbial Biomass Microbiome Studies: Issues and Recommendations. *Trends in microbiology*, *27(2)*, 105–117. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.11.003>
112. LeBlanc S. J. (2020). Review: Relationships between metabolism and neutrophil function in dairy cows in the peripartum period. *Animal : an international*

journal of animal bioscience, 14(S1), s44–s54.

<https://doi.org/10.1017/S1751731119003227>

113. Lietaer, L., Bogado Pascottini, O., Hernandez-Sanabria, E., Kerckhof, F. M., Lacoere, T., Boon, N., Vlamincx, L., Opsomer, G., & Van de Wiele, T. (2021). Low microbial biomass within the reproductive tract of mid-lactation dairy cows: A study approach. *Journal of dairy science*, 104(5), 6159–6174. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19554>

114. Raliou, M., Dembélé, D., Düvel, A., Bolifraud, P., Aubert, J., Mary-Huard, T., Rocha, D., Piumi, F., Mockly, S., Heppelmann, M., Dieuzy-Labayé, I., Zieger, P., G E Smith, D., Schuberth, H. J., Sheldon, I. M., & Sandra, O. (2019). Subclinical endometritis in dairy cattle is associated with distinct mRNA expression patterns in blood and endometrium. *PloS one*, 14(8), e0220244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220244>

115. Sheldon, I. M., Cronin, J. G., & Bromfield, J. J. (2019). Tolerance and Innate Immunity Shape the Development of Postpartum Uterine Disease and the Impact of Endometritis in Dairy Cattle. *Annual review of animal biosciences*, 7, 361–384. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-020518-115227>

116. Lietaer, L., Bogado Pascottini, O., Heirbaut, S., Demeyere, K., Vandaele, L., Meyer, E., Fievez, V., Leroy, J. L. M. R., & Opsomer, G. (2023). Viability and function dynamics of circulating versus endometrial polymorphonuclear leukocytes in postpartum dairy cows with subclinical or clinical endometritis. *Journal of dairy science*, 106(5), 3436–3447. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22471>

117. Lietaer, L., Bogado Pascottini, O., Hernandez-Sanabria, E., Kerckhof, F. M., Lacoere, T., Boon, N., Vlamincx, L., Opsomer, G., & Van de Wiele, T. (2021). Low microbial biomass within the reproductive tract of mid-lactation dairy cows: A study approach. *Journal of dairy science*, 104(5), 6159–6174. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19554>

118. Lietaer, L., Bogado Pascottini, O., Heirbaut, S., Demeyere, K., Vandaele, L., Meyer, E., Fievez, V., Leroy, J. L. M. R., & Opsomer, G. (2023).

Viability and function dynamics of circulating versus endometrial polymorphonuclear leukocytes in postpartum dairy cows with subclinical or clinical endometritis. *Journal of dairy science*, *106*(5), 3436–3447.

<https://doi.org/10.3168/jds.2022-22471>

119. Pascottini, O. B., Van Schyndel, S. J., Spricigo, J. F. W., Rousseau, J., Weese, J. S., & LeBlanc, S. J. (2020). Dynamics of uterine microbiota in postpartum dairy cows with clinical or subclinical endometritis. *Scientific reports*, *10*(1), 12353.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-69317-z>

120. Rutten, C. J., Steeneveld, W., Inchaisri, C., & Hogeveen, H. (2014). An ex ante analysis on the use of activity meters for automated estrus detection: to invest or not to invest?. *Journal of dairy science*, *97*(11), 6869–6887.

<https://doi.org/10.3168/jds.2014-7948>

121. Rodney, R. M., Celi, P., Scott, W., Breinhild, K., Santos, J. E. P., & Lean, I. J. (2018). Effects of nutrition on the fertility of lactating dairy cattle. *Journal of dairy science*, *101*(6), 5115–5133. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14064>

122. Lucy M. C. (2019). Symposium review: Selection for fertility in the modern dairy cow-Current status and future direction for genetic selection. *Journal of dairy science*, *102*(4), 3706–3721. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15544>

123. Craig, H. J. B., Stachowicz, K., Black, M., Parry, M., Burke, C. R., Meier, S., & Amer, P. R. (2018). Genotype by environment interactions in fertility traits in New Zealand dairy cows. *Journal of dairy science*, *101*(12), 10991–11003.

<https://doi.org/10.3168/jds.2017-14195>

124. Chaters, G., Rushton, J., Dulu, T. D., & Lyons, N. A. (2018). Impact of foot-and-mouth disease on fertility performance in a large dairy herd in Kenya. *Preventive veterinary medicine*, *159*, 57–64.

<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.08.006>

125. Gernand, E., König, S., & Kipp, C. (2019). Influence of on-farm measurements for heat stress indicators on dairy cow productivity, female fertility, and health. *Journal of dairy science*, *102*(7), 6660–6671.

<https://doi.org/10.3168/jds.2018-16011>

126. Nyabinwa, P., Kashongwe, O. B., Hirwa, C. D., & Bebe, B. O. (2020). Effects of endometritis on reproductive performance of zero-grazed dairy cows on smallholder farms in Rwanda. *Animal reproduction science*, *221*, 106584. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106584>
127. Dahiya, S., Kumari, S., Rani, P., Onteru, S. K., & Singh, D. (2018). Postpartum uterine infection & ovarian dysfunction. *The Indian journal of medical research*, *148*(Suppl), S64–S70. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_961_18
128. Gundling N, Feldmann M, Hoedemaker M. [Hormonal treatments for fertility disorders in cattle]. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere*. (2012) 4:255–63. doi: 10.1055/s-0038-1623121
129. Sterry, R. A., Silva, E., Kolb, D., & Fricke, P. M. (2009). Strategic treatment of anovular dairy cows with GnRH. *Theriogenology*, *71*(3), 534–542. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.08.020>
130. Yu, G. M., Bai, J. H., Liu, Y., Maeda, T., & Zeng, S. M. (2016). A weekly postpartum PGF_{2α} protocol enhances uterine health in dairy cows. *Reproductive biology*, *16*(4), 295–299. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2016.10.006>
131. Haimerl, P., Heuwieser, W., & Arlt, S. (2018). Short communication: Meta-analysis on therapy of bovine endometritis with prostaglandin F_{2α}-An update. *Journal of dairy science*, *101*(11), 10557–10564. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14933>
132. Darendeliler F. (2018). Growth and growth hormone: recent papers on efficacy and adverse effects of growth hormone and World Health Organisation growth standards. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, *31*(1), 1–3. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0531>
133. Rizzo, A., Gazza, C., Silvestre, A., Maresca, L., & Sciorsci, R. L. (2018). Scopolamine for uterine involution of dairy cows. *Theriogenology*, *122*, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.08.025>,
134. Hanzen, C., Pieterse, M., Scenczi, O., & Drost, M. (2000). Relative accuracy of the identification of ovarian structures in the cow by ultrasonography

and palpation per rectum. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 159(2), 161–170. <https://doi.org/10.1053/tvj.1999.0398>

135. Meira, E. B., Jr, Henriques, L. C., Sá, L. R., & Gregory, L. (2012). Comparison of ultrasonography and histopathology for the diagnosis of endometritis in Holstein-Friesian cows. *Journal of dairy science*, 95(12), 6969–6973. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4950>

136. Smith, R. F., Oultram, J., & Dobson, H. (2014). Herd monitoring to optimise fertility in the dairy cow: making the most of herd records, metabolic profiling and ultrasonography (research into practice). *Animal : an international journal of animal bioscience*, 8 Suppl 1, 185–198. <https://doi.org/10.1017/S1751731114000597>

137. Smith, R. F., Oultram, J., & Dobson, H. (2014). Herd monitoring to optimise fertility in the dairy cow: making the most of herd records, metabolic profiling and ultrasonography (research into practice). *Animal : an international journal of animal bioscience*, 8 Suppl 1, 185–198. <https://doi.org/10.1017/S1751731114000597>

138. Reshalaitihan, M., & Hanada, M. (2019). Influence of calving difficulty on dry matter intake immediately after calving of dairy cows. *Animal science journal = Nihon chikusan Gakkaiho*, 90(4), 539–546. <https://doi.org/10.1111/asj.13188>

139. Martín-Tereso, J., ter Wijlen, H., van Laar, H., & Verstegen, M. W. (2014). Peripartal calcium homoeostasis of multiparous dairy cows fed rumen-protected rice bran or a lowered dietary cation/anion balance diet before calving. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 98(4), 775–784. <https://doi.org/10.1111/jpn.12137>

140. Sundrum A. (2015). Metabolic Disorders in the Transition Period Indicate that the Dairy Cows' Ability to Adapt is Overstressed. *Animals : an open access journal from MDPI*, 5(4), 978–1020. <https://doi.org/10.3390/ani5040395>

141. Dahiya, S., Kumari, S., Rani, P., Onteru, S. K., & Singh, D. (2018). Postpartum uterine infection & ovarian dysfunction. *The Indian journal of medical research*, 148(Suppl), S64–S70. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_961_18

142. Braga Paiano, R., Becker Birgel, D., & Harry Birgel Junior, E. (2019). Uterine Involution and Reproductive Performance in Dairy Cows with Metabolic Diseases. *Animals : an open access journal from MDPI*, 9(3), 93. <https://doi.org/10.3390/ani9030093>
143. da Silva, D. C., Fernandes, B. D., Dos Santos Lima, J. M., Rodrigues, G. P., Dias, D. L. B., de Oliveira Souza, E. J., & Filho, M. A. M. (2019). Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy cows in the Sousa city micro-region, Paraíba state. *Tropical animal health and production*, 51(1), 221–227. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1680-x>
144. Couto Serrenho, R., DeVries, T. J., Duffield, T. F., & LeBlanc, S. J. (2021). Graduate Student Literature Review: What do we know about the effects of clinical and subclinical hypocalcemia on health and performance of dairy cows?. *Journal of dairy science*, 104(5), 6304–6326. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19371>
145. Aleri, J. W., Hine, B. C., Pyman, M. F., Mansell, P. D., Wales, W. J., Mallard, B., & Fisher, A. D. (2016). Periparturient immunosuppression and strategies to improve dairy cow health during the periparturient period. *Research in veterinary science*, 108, 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.07.007>
146. Dervishi, E., Zhang, G., Hailemariam, D., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2016). Occurrence of retained placenta is preceded by an inflammatory state and alterations of energy metabolism in transition dairy cows. *Journal of animal science and biotechnology*, 7, 26. <https://doi.org/10.1186/s40104-016-0085-9>
147. Armengol, R., Fraile, L., & Bach, A. (2022). Key Performance Indicators Used by Dairy Consultants During the Evaluation of Reproductive Performance in a First Visit. *Frontiers in veterinary science*, 9, 871079. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.871079>
148. Boulton, A. C., Rushton, J., & Wathes, D. C. (2017). An empirical analysis of the cost of rearing dairy heifers from birth to first calving and the time taken to repay these costs. *Animal : an international journal of animal bioscience*, 11(8), 1372–1380. <https://doi.org/10.1017/S1751731117000064>

149. Overton, M. W., & Dhuyvetter, K. C. (2020). Symposium review: An abundance of replacement heifers: What is the economic impact of raising more than are needed?. *Journal of dairy science*, *103*(4), 3828–3837. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17143>
150. Ribeiro, E. S., Gomes, G., Greco, L. F., Cerri, R. L. A., Vieira-Neto, A., Monteiro, P. L. J., Jr, Lima, F. S., Bisinotto, R. S., Thatcher, W. W., & Santos, J. E. P. (2016). Carryover effect of postpartum inflammatory diseases on developmental biology and fertility in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, *99*(3), 2201–2220. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10337>
151. Dubuc, J., & Denis-Robichaud, J. (2017). A dairy herd-level study of postpartum diseases and their association with reproductive performance and culling. *Journal of dairy science*, *100*(4), 3068–3078. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12144>
152. Barletta, R. V., Maturana Filho, M., Carvalho, P. D., Del Valle, T. A., Netto, A. S., Rennó, F. P., Mingoti, R. D., Gandra, J. R., Mourão, G. B., Fricke, P. M., Sartori, R., Madureira, E. H., & Wiltbank, M. C. (2017). Association of changes among body condition score during the transition period with NEFA and BHBA concentrations, milk production, fertility, and health of Holstein cows. *Theriogenology*, *104*, 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.07.030>
153. Matthew R. Amos, Gareth D. Healey, Robert J. Goldstone, Suman M. Mahan, Anna Düvel, Hans-Joachim Schuberth, Olivier Sandra, Peter Zieger, Isabelle Dieuzy-Labayé, David G.E. Smith, Iain Martin Sheldon, Differential Endometrial Cell Sensitivity to a Cholesterol-Dependent Cytolysin Links *Trueperella pyogenes* to Uterine Disease in Cattle, *Biology of Reproduction*, Volume 90, Issue 3, 1 March 2014, 54, 1–13, <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.115972>
154. de Goffau, M.C., Lager, S., Sovio, U. *et al.* Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature* **572**, 329–334 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1451-5>

155. Karstrup, C. C., Klitgaard, K., Jensen, T. K., Agerholm, J. S., & Pedersen, H. G. (2017). Presence of bacteria in the endometrium and placentomes of pregnant cows. *Theriogenology*, *99*, 41-47.
156. Moore, S. G., Ericsson, A. C., Poock, S. E., Melendez, P., & Lucy, M. C. (2017). Hot topic: 16S rRNA gene sequencing reveals the microbiome of the virgin and pregnant bovine uterus. *Journal of dairy science*, *100*(6), 4953-4960.
157. Jeon, S. J., Vieira-Neto, A., Gobikrushanth, M., Daetz, R., Mingoti, R. D., Parize, A. C. B., ... & Galvão, K. N. (2015). Uterine microbiota progression from calving until establishment of metritis in dairy cows. *Applied and environmental microbiology*, *81*(18), 6324-6332.
158. Jeon, S. J., Cunha, F., Ma, X., Martinez, N., Vieira-Neto, A., Daetz, R., ... & Galvão, K. N. (2016). Uterine microbiota and immune parameters associated with fever in dairy cows with metritis. *PloS one*, *11*(11), e0165740.
159. Sicsic, R., Goshen, T., Dutta, R., Kedem-Vaanunu, N., Kaplan-Shabtai, V., Pasternak, Z., ... & Raz, T. (2018). Microbial communities and inflammatory response in the endometrium differ between normal and metritic dairy cows at 5–10 days post-partum. *Veterinary research*, *49*, 1-15.
160. Jeon, S. J., & Galvão, K. N. (2018). An advanced understanding of uterine microbial ecology associated with metritis in dairy cows. *Genomics & informatics*, *16*(4).
161. Galvão, K. N., Bicalho, R. C., & Jeon, S. J. (2019). Symposium review: The uterine microbiome associated with the development of uterine disease in dairy cows. *Journal of dairy science*, *102*(12), 11786-11797.
162. Meira Jr, E. B. S., Ellington-Lawrence, R. D., Silva, J. C. C., Higgins, C. H., Linwood, R., Rodrigues, M. X., ... & Bicalho, R. C. (2020). Recombinant protein subunit vaccine reduces puerperal metritis incidence and modulates the genital tract microbiome. *Journal of dairy science*, *103*(8), 7364-7376.
163. Denis-Robichaud, J., & Dubuc, J. (2015). Randomized clinical trial of intrauterine cephalosporin infusion in dairy cows for the treatment of purulent vaginal

discharge and cytological endometritis. *Journal of dairy science*, 98(10), 6856-6864.

164. Moraes, J. G. N., Silva, P. R. B., Mendonça, L. G. D., Okada, C. T. C., & Chebel, R. C. (2021). Risk factors for purulent vaginal discharge and its association with reproductive performance of lactating Jersey cows. *Journal of Dairy Science*, 104(12), 12816-12829.

165. McDougall, S., Aberdein, D., Bates, A., & Burke, C. R. (2020). Prevalence of endometritis diagnosed by vaginal discharge scoring or uterine cytology in dairy cows and herds. *Journal of dairy science*, 103(7), 6511-6521.

166. Kelly, E. T., McAloon, C. G., O'Grady, L., Duane, M., Somers, J. R., & Beltman, M. E. (2022). Reproductive tract disease in Irish grazing dairy cows: Retrospective observational study examining its association with reproductive performance and accuracy of 2 diagnostic tests. *Journal of Dairy Science*, 105(6), 5471-5492.

167. Arango-Sabogal, J. C., Dubuc, J., Krug, C., Denis-Robichaud, J., & Dufour, S. (2019). Accuracy of leukocyte esterase test, endometrial cytology and vaginal discharge score for diagnosing postpartum reproductive tract health status in dairy cows at the moment of sampling, using a latent class model fit within a Bayesian framework. *Preventive veterinary medicine*, 162, 1-10.

168. Kelly, E., McAloon, C. G., O'Grady, L., Duane, M., Somers, J. R., & Beltman, M. E. (2020). Cow-level risk factors for reproductive tract disease diagnosed by 2 methods in pasture-grazed dairy cattle in Ireland. *Journal of dairy science*, 103(1), 737-749.

169. LeBlanc, S. J. (2014). Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal*, 8(s1), 54-63.

170. Pascottini, O. B., Probo, M., LeBlanc, S. J., Opsomer, G., & Hostens, M. (2020). Assessment of associations between transition diseases and reproductive performance of dairy cows using survival analysis and decision tree algorithms. *Preventive veterinary medicine*, 176, 104908.

171. Tison, N., Bouchard, E., DesCôteaux, L., & Lefebvre, R. C. (2017). Effectiveness of intrauterine treatment with cephalosporin in dairy cows with purulent vaginal discharge. *Theriogenology*, *89*, 305-317.
172. Dubuc, J., Fauteux, V., Villettaz-Robichaud, M., Roy, J. P., Rousseau, M., & Buczinski, S. (2021). Efficacy of a second intrauterine cephalosporin infusion for the treatment of purulent vaginal discharge and endometritis in postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *104*(3), 3559-3563.
173. Dubuc, J., & Denis-Robichaud, J. (2017). A dairy herd-level study of postpartum diseases and their association with reproductive performance and culling. *Journal of dairy science*, *100*(4), 3068-3078.
174. De Boer, M. W., LeBlanc, S. J., Dubuc, J., Meier, S., Heuwieser, W., Arlt, S., ... & McDougall, S. (2014). Invited review: Systematic review of diagnostic tests for reproductive-tract infection and inflammation in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *97*(7), 3983-3999.
175. Pothmann, H., Müller, J., Pothmann, I., Tichy, A., & Drillich, M. (2019). Reproducibility of endometrial cytology using cytobrush technique and agreement for the diagnosis of subclinical endometritis between five predefined endometrial sites. *Reproduction in Domestic Animals*, *54*(2), 350-357.
176. Pascottini, O. B., Hostens, M., Dini, P., Vandepitte, J., Ducatelle, R., & Opsomer, G. (2016). Comparison between cytology and histopathology to evaluate subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, *86*(6), 1550-1556.
177. Bogado Pascottini, O., Hostens, M., Dini, P., Vandepitte, J., Ducatelle, R., & Opsomer, G. (2016). Distribution of inflammation and association between active and chronic alterations within the endometrium of dairy cows. *Reproduction in domestic animals*, *51*(5), 751-757.
178. Fagundes, N. S., Rezende, A. L., Alvarenga, P. B., Magalhães, L. Q., Santos, R. M., Headley, S. A., ... & Saut, J. P. (2019). Proinflammatory gene expression relative to the collection technique of endometrial samples from cows with and without subclinical endometritis. *Journal of dairy science*, *102*(6), 5511-5517.

179. Cardoso, B., Oliveira, M. L., Pugliesi, G., Batista, E. D. O. S., & Binelli, M. (2017). Cytobrush: a tool for sequential evaluation of gene expression in bovine endometrium. *Reproduction in Domestic Animals*, 52(6), 1153-1157.
180. Lucy, M. C., Evans, T. J., & Poock, S. E. (2016). Lymphocytic foci in the endometrium of pregnant dairy cows: Characterization and association with reduced placental weight and embryonic loss. *Theriogenology*, 86(7), 1711-1719.
181. Sellmer, I., Moraes, J. G. N., Caldeira, M. O., Poock, S. E., Spencer, T. E., & Lucy, M. C. (2022, January). Impact of uterine disease on the reestablishment of uterine glands in early postpartum dairy cows. In *JOURNAL OF DAIRY SCIENCE* (Vol. 105, pp. 314-315). STE 800, 230 PARK AVE, NEW YORK, NY 10169 USA: ELSEVIER SCIENCE INC.
182. Ramirez-Garzon, O., Soares Magalhaes, R., Satake, N., Hill, J., Jimenez, C., Holland, M. K., & McGowan, M. (2021). Effect of endometrial sampling procedures on subsequent pregnancy rate of cattle. *Animals*, 11(6), 1683.
183. Magata, F., & Shimizu, T. (2017). Effect of lipopolysaccharide on developmental competence of oocytes. *Reproductive toxicology*, 71, 1-7.
184. Lima, F. S., Vieira-Neto, A., Snodgrass, J. A., De Vries, A., & Santos, J. E. P. (2019). Economic comparison of systemic antimicrobial therapies for metritis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 102(8), 7345-7358.
185. Lima, F. S., Vieira-Neto, A., Snodgrass, J. A., De Vries, A., & Santos, J. E. P. (2019). Economic comparison of systemic antimicrobial therapies for metritis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 102(8), 7345-7358.
186. De Oliveira, E. B., Cunha, F., Daetz, R., Figueiredo, C. C., Chebel, R. C., Santos, J. E., ... & Galvão, K. N. (2020). Using chitosan microparticles to treat metritis in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 103(8), 7377-7391.
187. Silva, T. V., de Oliveira, E. B., Pérez-Báez, J., Risco, C. A., Chebel, R. C., Cunha, F., ... & Galvão, K. N. (2021). Economic comparison between ceftiofur-treated and nontreated dairy cows with metritis. *Journal of Dairy Science*, 104(8), 8918-8930.

188. Gilbert, R. O. (2019). Symposium review: Mechanisms of disruption of fertility by infectious diseases of the reproductive tract. *Journal of dairy science*, *102*(4), 3754-3765.
189. Diaz-Lundahl, S., Heringstad, B., Garmo, R. T., Gillund, P., & Krogenæs, A. K. (2022). Heritability of subclinical endometritis in Norwegian Red cows. *Journal of Dairy Science*, *105*(7), 5946-5953.
190. Wiltbank, M. C., Baez, G. M., Garcia-Guerra, A., Toledo, M. Z., Monteiro, P. L., Melo, L. F., ... & Sartori, R. (2016). Pivotal periods for pregnancy loss during the first trimester of gestation in lactating dairy cows. *Theriogenology*, *86*(1), 239-253.
191. Hudson, C. D., & Green, M. J. (2018). Associations between routinely collected Dairy Herd Improvement data and insemination outcome in UK dairy herds. *Journal of dairy science*, *101*(12), 11262-11274.
192. Amos, M. R., Healey, G. D., Goldstone, R. J., Mahan, S. M., Düvel, A., Schuberth, H. J., ... & Sheldon, I. M. (2014). Differential endometrial cell sensitivity to a cholesterol-dependent cytolysin links *Trueperella pyogenes* to uterine disease in cattle. *Biology of Reproduction*, *90*(3), 54-1.
193. Piersanti, R. L., Zimpel, R., Molinari, P. C., Dickson, M. J., Ma, Z., Jeong, K. C., ... & Bromfield, J. J. (2019). A model of clinical endometritis in Holstein heifers using pathogenic *Escherichia coli* and *Trueperella pyogenes*. *Journal of dairy science*, *102*(3), 2686-2697.
194. Lima, F. S., Vieira-Neto, A., Vasconcellos, G. S., Mingoti, R. D., Karakaya, E., Solé, E., Bisinotto, R. S., Martinez, N., Risco, C. A., Galvão, K. N., & Santos, J. E. (2014). Efficacy of ampicillin trihydrate or ceftiofur hydrochloride for treatment of metritis and subsequent fertility in dairy cows. *Journal of dairy science*, *97*(9), 5401–5414. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7569>
195. Jeon, S. J., Vieira-Neto, A., Gobikrushanth, M., Daetz, R., Mingoti, R. D., Parize, A. C., de Freitas, S. L., da Costa, A. N., Bicalho, R. C., Lima, S., Jeong, K. C., & Galvão, K. N. (2015). Uterine Microbiota Progression from Calving until

Establishment of Metritis in Dairy Cows. *Applied and environmental microbiology*, 81(18), 6324–6332. <https://doi.org/10.1128/AEM.01753-15>

196. Machado, V. S., Bicalho, M. L., Meira Junior, E. B., Rossi, R., Ribeiro, B. L., Lima, S., Santos, T., Kussler, A., Foditsch, C., Ganda, E. K., Oikonomou, G., Cheong, S. H., Gilbert, R. O., & Bicalho, R. C. (2014). Subcutaneous immunization with inactivated bacterial components and purified protein of *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum* and *Trueperella pyogenes* prevents puerperal metritis in Holstein dairy cows. *PloS one*, 9(3), e91734. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091734>

197. Deng, Q., Odhiambo, J. F., Farooq, U., Lam, T., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2015). Intravaginal lactic Acid bacteria modulated local and systemic immune responses and lowered the incidence of uterine infections in periparturient dairy cows. *PloS one*, 10(4), e0124167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124167>

198. Jeon, S. J., Cunha, F., Ma, X., Martinez, N., Vieira-Neto, A., Daetz, R., Bicalho, R. C., Lima, S., Santos, J. E., Jeong, K. C., & Galvão, K. N. (2016). Uterine Microbiota and Immune Parameters Associated with Fever in Dairy Cows with Metritis. *PloS one*, 11(11), e0165740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165740>

199. Lima, F. S., Oikonomou, G., Lima, S. F., Bicalho, M. L., Ganda, E. K., Filho, J. C., Lorenzo, G., Trojancanec, P., & Bicalhoa, R. C. (2015). Prepartum and postpartum rumen fluid microbiomes: characterization and correlation with production traits in dairy cows. *Applied and environmental microbiology*, 81(4), 1327–1337. <https://doi.org/10.1128/AEM.03138-14>

200. Swartz, J. D., Lachman, M., Westveer, K., O'Neill, T., Geary, T., Kott, R. W., Berardinelli, J. G., Hatfield, P. G., Thomson, J. M., Roberts, A., & Yeoman, C. J. (2014). Characterization of the Vaginal Microbiota of Ewes and Cows Reveals a Unique Microbiota with Low Levels of Lactobacilli and Near-Neutral pH. *Frontiers in veterinary science*, 1, 19. <https://doi.org/10.3389/fvets.2014.00019>

201. Bicalho, M. L. S., Santin, T., Rodrigues, M. X., Marques, C. E., Lima, S. F., & Bicalho, R. C. (2017). Dynamics of the microbiota found in the vaginas of

dairy cows during the transition period: Associations with uterine diseases and reproductive outcome. *Journal of dairy science*, 100(4), 3043–3058.

<https://doi.org/10.3168/jds.2016-11623>

202. Young, W., Hine, B. C., Wallace, O. A., Callaghan, M., & Bibiloni, R. (2015). Transfer of intestinal bacterial components to mammary secretions in the cow. *PeerJ*, 3, e888. <https://doi.org/10.7717/peerj.888>

203. Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*, 6(237), 237ra65.

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>

204. Li, B., Yang, Y., Ma, L., Ju, F., Guo, F., Tiedje, J. M., & Zhang, T. (2015). Metagenomic and network analysis reveal wide distribution and co-occurrence of environmental antibiotic resistance genes. *The ISME journal*, 9(11), 2490–2502.

<https://doi.org/10.1038/ismej.2015.59>

205. Kim, T. G., Jeong, S. Y., & Cho, K. S. (2014). Comparison of droplet digital PCR and quantitative real-time PCR for examining population dynamics of bacteria in soil. *Applied microbiology and biotechnology*, 98(13), 6105–6113.

<https://doi.org/10.1007/s00253-014-5794-4>

206. Dreo, T., Pirc, M., Ramšak, Ž., Pavšič, J., Milavec, M., Zel, J., & Gruden, K. (2014). Optimising droplet digital PCR analysis approaches for detection and quantification of bacteria: a case study of fire blight and potato brown rot. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 406(26), 6513–6528.

<https://doi.org/10.1007/s00216-014-8084-1>

Додатки

Додаток А

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у журналах наукометричної бази Scopus

1. Chekan, O., Dopa, V., Musiienko, Yu., Plyuta, L., & Risovaniy, V. (2023). The course of the postpartum period in cows in the presence of concomitant pathology. *Scientific Horizons*, 26(11), 19-28. <https://doi.org/10.48077/scihor11.2023.19> (Здобувач провів дослідження та проаналізував отримані дані)

Наукові праці, опубліковані у наукових фахових виданнях України:

2. Чекал О. М., Допа В.О. (2023). Вплив поєднаної зміни деяких показників гомеостазу на відтворну функцію корів. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина, (2(61), 55–61. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.16> (Здобувач провів дослідження та проаналізував отримані дані)

3. Краєвський А.Й., Чекал О.М., Гребеник Н.П., Мусієнко Ю.В., Травецький М.О., Допа В.О., Касяненко В.М., Лазоренко А.Б. (2022). Причини вибраковування корів з продуктивного стада. Науковий вісник ветеринарної медицини,. № 1. С. 14–32. <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2022-173-1-14-32> (Здобувач проаналізував отримані дані та опублікував статтю)

4. Kraevskiy A., Dopa, V., Chekan, A., & Musiienko, Y. (2020). Age structure of fertilization of heifers and its influence on the frequency of complication of calving in first-calf cow and their culling from the herd . Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine, (1 (48), 23-31. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2020.1.4> (Здобувач провів дослідження та проаналізував отримані дані)

5. Допа В.О. (2024). Прогностичне значення показників гомеостазу корів на 3-7 добу після отелення. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина, 4(63), 37–42. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.4.6> (Здобувач провів дослідження та проаналізував отримані дані)

Матеріали наукових конференцій:

6. Допа В.О. (2023) Динаміка біохімічних показників сироватки крові корів в сухостійному періоді Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми фізіології тварин», присвячена 100-річному ювілею ректора Степана Васильовича Стояновського. С. 19–20

Методичні рекомендації

7. Чекан О.М., Допа В.О. «Методи профілактики патології родів та післяродового періоду у корів». Суми, 2022. 27 с. (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 12, від 25.04.2022 року.). (Здобувач проаналізувала результати досліджень, підготувала та оформила матеріали для методичних рекомендацій).

Додаток Б

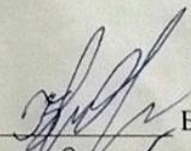
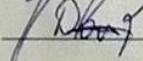
Затверджую


Генеральний директор
ТОВ «Молоко Вітчизни»
Федір РОШКА
22.02.2024 р.



Акт

Ми, що нижче підписалися: головний лікар ветеринарної медицини загального відділу ТОВ «Молоко Вітчизни» Дзєбчук Т. І., лікар ветеринарної медицини Бурко Б. В., аспірант кафедри акушерства Сумського НАУ Допа В.О. склали цей акт про проведення заходів щодо профілактики та лікування корів, хворих на післяродову патологію з метою прогнозування та профілактики патологій транзитного періоду у корів. Результати науково-дослідної роботи Допа Вячеслава Олександровича впроваджено у виробничий процес для лікування корів із післяродовими ускладненнями.

 Бурко Б.В.
 Допа В.О.

 Дзєбчук Т.І.

Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової та міжнародної діяльності

**ВИСНОВОК ЗАСІДАННЯ КОМІСІЇ З БІОЕТИКИ****від 15 вересня 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, зоогігієни та безпеки і якості продуктів тваринництва;

Вивчила матеріали експериментальних досліджень, аспіранта кафедри акушерства та хірургії Доли Вячеслава Олександровича на тему: «Прогностично-діагностичні критерії ускладненого перебігу родів і

післяродового періоду у корів та розробка комплексних лікувально-профілактичних заходів». Експерименти проводились протягом 2019-2023 р.р. коровах породи голштин: здорових та хворих на післяродову патологію. 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 Доци Вячеслава Олександровича на тему: «Прогностично-діагностичні критерії ускладненого перебігу родів і післяродового періоду у корів та розробка комплексних лікувально-профілактичних заходів», ґрунтувалися на принципах моральних цінностей людини, не нанесення шкоди тваринам, милосердя та справедливості до них. При проведенні експериментальних досліджень Доци В.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



Оксана ШКРОМАДА

Секретар комісії:



Олександр ЧЕКАН

Додаток Г

МІНІСТЕРСТВО НАУКИ І ОСВІТИ УКРАЇНИ

СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет ветеринарної медицини

Кафедра акушерства та хірургії

Методичні рекомендації Методи профілактики патології родів та післяродового періоду у корів.

УДК 619:618

Укладачі: Чекан О.М., Дота В.О.

Методичні рекомендації «Методи профілактики патології родів та післяродового періоду у корів». - Суми: 2022. –27 с.

В митодичних рекомендаціях викладено дані щодо діагностики, прогнозування та лікування сорів за патології родів та післяродового періоду

Рекомендовані для фахівців ветеринарної медицини та студентів факультетів ветеринарної медицини України

Рецензенти: доктор ветеринарних наук, професор Камбур М.Д.

Лузан М.П. начальник управління ветеринарної медицини у Сумській області

Відповідальний за випуск: Чекан О.М., кандидат ветеринарних наук завідувач кафедри акушерства СНАУ

Рекомендовано до видання методичною радою Сумського національного аграрного університету. Протокол № 12 від «25» квітня 2022 р.)

Суми – 2022