

В.С. БЕГУНОВ, Г.Ф. МЕДВЕДЕВ, В.Н. БЕЛЯВСКИЙ, С.Б. ПОЗНЯК

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ПРОТИВОМИКРОБНОГО АНТИСЕПТИЧЕСКОГО МАТОЧНОГО СРЕДСТВА (ПАМС)**

(Поступила в редакцию 21.08.2006)

В статье даны результаты исследований, которые позволяют утверждать, что противомикробное, антисептическое маточное средство (ПАМС) является малотоксичным веществом, которое в концентрации 5,2% при воздействии в течение 2-х часов проявило бактерицидность в отношении стафилококка, эшерихий и протей. Результаты клинического испытания препарата свидетельствуют о том, что ПАМС является эффективным средством для лечения коров с задержанием последа.

The article presents results of research, which show that anti-microbe antiseptic uterus preparation is not a very toxic substance, which, in the concentration of 5,2%, during two hours showed its bactericide qualities in fighting stafilokok, esherihiy and protey. Results of clinical test show that anti-microbe antiseptic uterus preparation is an effective means of treating cows with late coming out of after-birth.

Среди акушерских заболеваний у КРС задержание последа является достаточно распространенной патологией, которая регистрируется во все времена года, но чаще всего зимой и весной, а у высокопродуктивных животных и летом. Частота этого заболевания колеблется обычно в пределах 5-8%, но в отдельных случаях может достигать 25% и более [4, 6].

В Республике Беларусь основным методом лечения коров с задержанием последа, как считают П.А. Красочко, О.Г. Новиков, А.И. Ятусевич, является мануальный, включающий оперативное отделение последа, внутриматочное введение антимикробных средств широкого спектра действия и стимуляторов сократительной функции матки [2]. Другие методы применяют реже, так как не всегда обеспечивают отделение оболочек после применения лечения. Однако мануальное отделение последа, особенно неквалифицированное или послешное его проведение, по мнению П.Б. Баженовой, В.У. Давыдова, Г.С. Степанова, вызывает повреждение тканей матки, что способствует развитию тяжелой формы метрита или параметрита [1]. В результате заболевания у животных существенно понижается воспроизводительная функция, нередко по этой причине после одного-двух отелов животное выбраковывают. Кроме того, как доказано Т.Е. Гудимовой, Г.Ф. Медведевым, И.А. Долин, В.Н. Белявский, Н.И. Гавриченко, при загрязнении пола и подстилки выделениями из половых органов создается большая угроза инфицирования вымени через сосок и возникновения мастита [6, 7].

В настоящее время в зарубежной практике предпочтение отдают консервативному (медикаментозному) лечению данной патологии. Оно основано на однократном или регулярном применении антимикробных и других средств, которые вводятся в матку для предотвращения гниения плаценты и развития тяжелого воспалительного процесса. Протеиновый слой, расположенный между ворсинками хориона и криптами карункулов и обеспечивающий их прочную связь, во время лечения разрушается. Через 5-7 дней после отела оболочки спонтанно или при незначительном усилии удаляются из матки.

При однократном применении чаще используют лекарственные средства в форме антисептической жидкости, а при многократном – препараты вводят в матку в форме таблеток, болусов и т.д. [8]. Для медикаментозного и комплексного лечения задержания последа используются твердые лекарственные формы: экзутер М (внутриматочные таблетки), метромакс (палочки), гистеротон (цилиндрические или плоские брикеты), утеросепттоник-супер (суппозитории) [8, 11]. Однако жидкие лекарственные средства для лечения коров с задержанием последа в Республике Беларусь не производятся и не применяются.

В связи с вышеизложенным, создание новых препаратов в виде жидкой лекарственной формы для лечения задержания последа является весьма актуальной задачей ветеринарной науки.

Совместными усилиями сотрудников кафедры физиологии, биотехнологии и ветеринарии БГСХА, кафедры технологии лекарственных средств Витебского государственного медицинского университета и кафедры физиологии и биохимии животных Гродненского государственного аграрного университета был разработан новый препарат для лечения коров с задержанием последа. Это комплексное лекарственное средство, включающее антимикробные вещества, витамины, соли борной и лимонной кислот, получившее название ПАМС (противомикробное антисептическое маточное средство). Водный раствор препарата вводят в матку однократно не позднее 24-х часов после отела.

Цель работы – изучить токсические и антимикробные свойства ПАМС, его терапевтическую эффективность при задержании последа у коров.

Эксперимент по изучению острой токсичности двух вариантов препарата ПАМС был проведен в виварии ГГМУ. Для этого из здоровых белых нелинейных крыс в возрасте 2,5-3 месяцев и массой 150-200 г было сформировано три группы по восемь животных (4 самки, 4 самца) в каждой. Первая группа была контрольной, а вторая и третья – опытными. Животным второй и третьей групп натошак с помощью шприца с металлическим зондом вводили в желудок суспензию двух вариантов препарата ПАМС (с левомицетином и норфлоксацином). Суточную дозу препаратов (2000 мг/кг массы тела) вводили крысам в три приема с интервалом 5-6 часов. Живот-

ным контрольной группы по такой же схеме и тем же способом вводили дистиллированную воду. Объем вводимой жидкости для животных всех групп был одинаковым и составил 4 мл.

После заправки за животными постоянно вели клинические наблюдения на протяжении 14 дней. Учитывали отношение к корму и воде, внешний вид и поведение животных, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, подвижность, ритм и частоту дыхания, выживаемость. По окончании опыта всех животных убивали, отбирали кровь, стабилизировали трилоном Б и определяли основные гематологические показатели (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и гематокрит) на автоматическом анализаторе MEDONIC SA 620 (Швеция). Для изучения патологоанатомических изменений в органах и тканях всех крыс вскрывали [10].

Исследования по изучению хронической токсичности ПАМС проводили в виварии государственного диагностического учреждения «Гродненская областная ветеринарная лаборатория». Для проведения опыта из беспородных самок кроликов в возрасте 5-ти месяцев и живой массой 2,5-3 кг было сформировано три группы по 5 животных в каждой. Первая группа была контрольной, а вторая и третья – опытными. В эксперименте оценивали токсичность двух вариантов преларата ПАМС. Крольчихам второй группы вводили ПАМС с левомецетином, а третьей – с норфлоксацином. Препараты растворяли согласно временному наставлению и вводили однократно во влагалище по 0,5 мл с помощью одноразового шприца в течение трех дней. Животным контрольной группы таким же способом в те же сроки вводили растворитель (дистиллированную воду).

О наличии у препарата раздражающих свойств судили по состоянию слизистой влагалища, которое оценивали методом осмотра, начиная с первого дня введения препарата и в течение трех дней после прекращения его введения. Обращали внимание на наличие гиперемии, отека, болезненности в области вульвы и выделений из влагалища [5].

Для изучения антимикробных свойств ПАМС у растелившихся коров с послеродовыми заболеваниями (задержание последа, метрит) отбирали в стерильные пробирки отделяемое из полости матки и исследовали в лаборатории кафедры микробиологии и эпизоотологии ГТАУ на наличие микрофлоры, путем посева на питательные среды. Выделенная микрофлора из полости матки новотельных коров исследовалась на чувствительность к противомикробному антисептическому маточному средству с использованием следующей методики: в 50 мл стерильного 0,9% NaCl растворили 2,6 г ПАМС, т.е. получили раствор препарата, содержащего 52 мг/мл или 5,2% действующего вещества. Далее делали последовательные разведения 1:2 в шести пробирках до концентрации 1,62% и эти разведения разлили в три ряда по 1 мл, а 7-я пробирка с физраствором была контрольной. Затем приготовили отдельно взвеси эпидермального стафилококка, кишечной палочки и вульгарного протее густотой 2 млрд./мл микробных тел по оптическому стандарту и по три капли этих взвесей внесли в каждый ряд опытных пробирок и в контрольную пробирку. Исследования проводили при комнатной температуре. Высев делали стандартной петлей через 60 минут, 3 часа и 24 часа. Из пробирок со стафилококком высев производили на мясопептонный агар, а из пробирок с кишечной палочкой и вульгарным протеом на среду Эндо. Изучение терапевтической эффективности ПАМС при задержании последа у коров проведено в РУП «Учхоз БГСХА» в период с июля 2000 г. по апрель 2002 г. Использованы высокопродуктивные животные черно-пестрой или голштинской породы. После выявления заболевания применяли сначала консервативное лечение.

В первом опыте было использовано 37 коров с задержанием последа различной тяжести: полным, неполным и частичным. Было сформировано три группы животных. Коровам первой группы (n=13) применяли ПАМС, второй группы (n=13) – суппозитории утеросептоник-супер и третьей группы (n=11) – внутриматочные палочки фирмы «Инвеса» (Испания), основным компонентом которых являлся тетрациклин.

Во второй опыт было включено 42 коровы с различной тяжестью заболевания. Сформировали также три группы подопытных животных. Коровам первой группы (n=17) вводили ПАМС, второй группы (n=15) – суппозитории утеросептоник-супер и третьей группы (n=10) – внутриматочные таблетки гинобиотик (Словения).

В обоих опытах после постановки диагноза (через 6-7 ч после выведения плода) животным всех трех групп инъекцировали окситоцин 40 ЕД, а затем вводили один из трех препаратов. Суппозитории (по 5 штук), палочки или таблетки (по 2 штуки) вводили в матку между хорионом и эндометрием один или два раза с промежутком в 20-24 ч до спонтанного или мануального отделения последа; ПАМС в виде раствора вводили однократно. Перед введением препарата ПАМС и после его введения наружные половые органы и свисающую часть последа обрабатывали 0,05% раствором калия перманганата. Непосредственно перед применением ПАМС 1-3 литра дистиллированной воды нагревали в эмалированной кастрюле до 60-70°C, высыпали туда порошок смеси и растворяли при помешивании. После охлаждения до температуры тела животного (38°C) раствор процеживали через стерильный ватно-марлевый тампон. В матку раствор вводили с помощью стерильной кружки Эсмарха, для чего резиновую трубку кружки рукой вводили между хорионом и стенкой матки. Большую часть раствора (2/3) вводили в тот рог матки, где размещался плод. Манипуляции по введению препарата проводили рукой, одетой в стерильную полиэтиленовую перчатку, которую предварительно увлажняли физиологическим раствором. Через сутки животных исследовали, и если послед не отделился, то осторожно делали массаж матки через прямую кишку (5-7 минут), при этом слегка подтягивали и скручивали послед за свисающую часть. Если

послед не отделялся самостоятельно или после легкого ректального массажа матки через 1-2 дня, его отделяли оперативно. Для предупреждения осложнений в матку дополнительно вводили суппозитории (первым и вторым группам), палочки или таблетки (третьим группам). При обнаружении у подопытных животных признаков эндометрита им вводили в матку противомикробные средства: рифациклин или тилозинокар, согласно инструкциям по применению препаратов.

В процессе лечения учитывали время спонтанного или мануального отделения последа, возникновение осложнений и сроки выздоровления животных. С 8-10-го дня до момента овуляции или проявления охоты с интервалом в 96 часов проводили ректальное исследование половых органов подопытных животных. Определяли сроки послеродовой инволюции половых органов и характер морфологических изменений в яичниках, наличие в них фолликулов и желтых тел. Инволюцию считали завершенной при восстановлении матки до небеременного состояния и прекращении существенных изменений в диаметре рогов матки. Для оценки воспроизводительной функции подопытных коров определяли время восстановления половой цикличности, интервал от отела до оплодотворения, оплодотворяемость после первого осеменения, индекс осеменения, количество дней бесплодия.

В результате проведения исследований на крысах по изучению острой токсичности ПАМС было установлено, что животные всех групп, в том числе и контрольной, в течение 2-3 дней после манипуляций с введением препарата (в контроле – воды) находились в состоянии угнетения: слабо поедали корм, были вялыми, малоподвижными. Введение металлического зонда в желудок вызвало у крыс учащенное дыхание, которое приходило в норму чрез 1-1,5 часа. В остальное время (4-14-й дни) общее состояние животных было удовлетворительным.

При патологоанатомическом осмотре внутренних органов (сердца, легких, кишечника, почек) и слизистых оболочек (рта, пищевода, желудка, кишечника, мочевого пузыря) у животных всех групп макроскопических изменений не выявлено. Достоверных отличий между контрольными и подопытными животными по большинству исследуемых гематологических показателей также не установлено.

Таким образом, препарат ПАМС является малотоксичным лечебным средством (согласно классификации химических веществ таковыми являются те, для которых величина ЛД₅₀ при введении через рот составляет более 1000 мг/кг). В связи с тем, что за время опыта по изучению хронической токсичности ПАМС на слизистой оболочке влагалища самок кроликов опытных групп каких-либо изменений не выявлено, можно сделать вывод и о том, что препарат ПАМС (с левомецетином или норфлоксацином) раздражающими свойствами не обладает.

При микробиологическом исследовании содержимого полости матки новотельных коров с различными послеродовыми заболеваниями выделили следующие микроорганизмы: эпидермальные стафилококки, кишечную палочку, а от двух коров и вульгарный протей и плесневые грибы. Выделенная микрофлора исследована на чувствительность к ПАМС. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Бактерицидность ПАМС к выделенной микрофлоре

Микроорганизмы	Экспозиция	Концентрация ПАМС (мг/мл)						Контроль
		5,2 52	2,6 26	1,3 13	0,7 7,0	0,3 3,0	0,2 2,0	
Стафилококк	60 минут	–	–	5	16	мн.	спл	спл
Эшерихия		спл	спл	спл	спл	спл	спл	спл
Протей		–	р	р	р	р	р	р
Стафилококк	3 часа	–	–	–	18	р	р	р
Эшерихия		47	мн	спл	спл	спл	спл	спл
Протей		–	–	р	р	р	р	р
Стафилококк	24 часа	–	–	–	–	мн	спл	спл
Эшерихия		–	13	77	Гр	мн	спл	спл
Протей		–	–	–	–	–	р	р

Примечание: цифры – количество колоний микроорганизмов; г – небольшое количество колоний; мн – количество колоний меньше контрольной; спл и р – количество микробов выросших как в контроле

Таким образом, наиболее выраженное бактерицидное свойство ПАМС установлено в отношении вульгарного протей, затем эпидермального стафилококка и менее выраженное в отношении кишечной палочки. Однако через три часа воздействия препарата рост кишечной палочки уменьшался, а действие его в течение 24-х часов в концентрации 5,2% оказалось бактерицидным. В концентрации 2,6% и ниже ПАМС проявлял задерживающее рост (бактериостатическое) действие.

В первом опыте при полном задержании последа (по 4 коровы в группах) ни в одном случае спонтанного отделения последа не наблюдали. При неполном задержании (также по 4 коровы в группах) спонтанно или после массажа матки послед отделился у двух коров 1-й и 2-й групп и у всех животных 3-й группы, а при частичном (5, 5 и 3 коровы) – у всех животных. Из всех подопытных коров не потребовалось оперативного отделения последа у 21 (56,7%). В течение первых двух недель по различным причинам было выбраковано две коровы (из 2-й и 3-й групп). В связи с этим полный анализ данных проведен по оставшимся животным (13, 12 и 10 соответственно в 1-3 группах).

Воспалительные процессы в матке различной тяжести развились у многих животных. Только при неполном задержании у одного животного 3-й группы и при частичном задержании последа у трех коров 1-й,

двух коров 2-й и у всех коров 3-й группы осложнений не наблюдалось. Для устранения воспалительного процесса лечение начинали с 8-9-го дня. Продолжительность лечения составляла в среднем 11-12 дней (0-27 дней). За это время делали в среднем 3,3-3,7 внутриматочных введений лекарственного средства. Клиническое выздоровление животных происходило к концу третьей недели после отела. Какого либо преимущества по этому показателю ни один из препаратов не имел. Осеменение подопытных животных проводили в хорошо выраженную охоту, в течение которой не проявлялись признаки воспалительного процесса. Стельность диагностировали через 2-3 месяца после последнего осеменения. При завершении опыта стельность была установлена у 10, 11 и 9 коров соответственно в 1-3 группах. Две коровы из 1-й, а также по одному животному из 2-й и 3-й групп оказались нестельными.

Таким образом, если учесть два важных показателя воспроизводительной функции – интервалы от отела до оплодотворения и оплодотворяемость после первого осеменения, – то наиболее близки к стандарту (85 дней и 60%) они у коров первой (которым применили ПАМС) и второй (которым применили утеросептотоник-супер) групп. У коров третьей группы (им применили внутриматочные палочки) оба этих показателя были слишком далеки от стандарта (табл. 2).

Таблица 2. Показатели воспроизводительной функции коров 1-3-й групп

Показатели	$\bar{X} \pm m\bar{x}$
Время восстановления половой цикличности, дней	
1	92,6 ± 15,6
2	91,6 ± 17,2
3	79,1 ± 16,2
Интервал от отела до оплодотворения, дней	
1	126,0 ± 25,5
2	119,6 ± 19,5
3	143,7 ± 2,7
Индекс осеменений	
1	1,5 ± 0,2
2	1,6 ± 0,2
3	1,8 ± 0,3
Количество дней бесплодия	
1	96,0 ± 18,5
2	89,6 ± 16,3
3	113,7 ± 19,7
Оплодотворяемость, %	
1	70,0
2	54,5
3	44,4

Возможно, что внутриматочные палочки, оказывая существенное влияние на течение воспалительного процесса и клиническое проявление эндометрита, отрицательно не повлияли на активность фолликулогенеза в яичниках, тем самым не препятствовали своевременному проявлению половой охоты. Однако полного устранения воспалительного процесса до наступления охоты не было. Это не способствовало нормальному развитию беременности и, возможно, происходила гибель зародышей в поздние сроки. Животные повторяли охоту через длительный интервал.

Во 2-й группе осеменение коров произведено позднее, оплодотворяемость после первого осеменения была выше. Поэтому интервал от отела до оплодотворения был менее продолжительным, чем у коров 3-й и 1-й групп. У животных 1-й группы интервал от отела до первого осеменения почти такой же, как и у коров 2-й группы, но оплодотворяемость оказалась самой высокой. Поэтому даже при более длительном интервале между осеменением у повторивших охоту коров, интервал от отела до оплодотворения в среднем по группе у них оказался не намного продолжительнее.

Во втором опыте при полном задержании последа спонтанное отделение последа не происходило. При неполном задержании спонтанно или после массажа матки послед отделился у трех коров (по одной во всех группах), а при частичном – у четырех коров 1-й и у всех животных 2-й и 3-й групп.

Из всей группы подопытных коров не потребовалось оперативного отделения последа у 16-ти (38,1%).

Более низкий процент спонтанного отделения последа после начала лечения в этом опыте может быть связан с тяжестью заболевания. Почти у половины животных задержание последа классифицировано как неполное. И хотя степень задержания последа клинически дифференцировали, как и в первом опыте, особенности морфологической связи хориона с карункулами у больных животных могли оказаться неучтенными. Сочетание причин, обусловивших заболевание, также было не одинаковым (последствия более жаркого лета и различия в составе и полноценности пастбищного корма, перемещение животных из одного отделения в другое и др.). Также как и в первом опыте, воспалительные процессы в матке развились у многих животных. Только при частичном задержании у двух коров 2-й и у четырех коров 3-й групп (всего у 6 из 42) осложнений не наблюдалось. Клинические признаки воспалительного процесса обнаруживали через 7-8 дней после отела. С этого момента лечение возобновляли. Продолжительность лечения составила в среднем 9-12 дней. За это время делали в среднем 3,0-3,8 внутриматочных введений лекарственного средства. Каких-либо других особенностей проявления осложнений в этом опыте мы не наблюдали. Все подопытные животные были осеменены. При завершении опыта оставались неоплодотворенными три коровы в 1-й и две во 2-й группах. Данные о воспроизводительной функции по стельным животным приведены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели воспроизводительной функции коров 1-3-й групп

Показатели	$\bar{X} \pm m \bar{x}$
Время восстановления половой цикличности, дней	
1	95,7 ± 7,3
2	76,5 ± 8,8
3	61,6 ± 9,2
Интервал от отела до оплодотворения, дней	
1	122,5 ± 16,8
2	112,8 ± 11,6
3	119,0 ± 22,4
Индекс осеменений	
1	1,4 ± 0,2
2	1,7 ± 0,2
3	1,7 ± 0,2
Количество дней бесплодия	
1	92,5 ± 15,6
2	82,8 ± 12,1
3	89,0 ± 18,6
Оплодотворяемость, %	
1	71,4
2	46,1
3	40,0

Как видно из таблицы, в этом опыте сохранялась тенденция более раннего осеменения коров 2-й и 3-й групп по сравнению с животными 1-й группы (на 34,1 и 19,2 дней соответственно). Разница между 1-й и 3-й группами достоверна ($P < 0,05$). У коров 3-й группы интервал от отела до первого осеменения был оптимальным.

Однако после первого осеменения оплодотворилось в этой группе только 4 коровы из 10 (40%). Из 13 коров 2-й группы оплодотворилось 6 (46,1%) и из 14 в 1-й группе – 10 (71,4%). С учетом неоплодотворенных животных этот показатель составил соответственно 40%, 40% и 58,8%. Второе осеменение было более результативным, и 5 животных оплодотворилось. В результате индекс осеменения составил 1,7, т.е. не превысил стандарт (до 2,0). Интервал от отела до оплодотворения в среднем у коров этой группы составил 119,0 дней. У животных 2-й группы оплодотворяемость после первого осеменения также была невысокой (40%), но второе осеменение их было проведено гораздо ранее. Поэтому интервал от отела до оплодотворения у них оказался даже короче – 112,8 дней. У коров первой группы интервал от отела до оплодотворения оказался самым продолжительным и составил 122 дня. Это связано с тем, что одна корова, у которой признаки послеродового эндометрита отсутствовали, многократно повторяла охоту, и интервал до оплодотворения составил 327 дней.

Выводы

Таким образом, применение экспериментального препарата ПАМС и суппозиториев утеросептоник-супер при комплексной терапии коров с задержанием последа обеспечивает более высокие показатели воспроизводительной функции по сравнению с импортными препаратами – внутриматочными палочками фирмы Инвеса (Испания) и таблетками гинобиотик (Словения).

Результаты исследований позволяют утверждать, что (ПАМС является малотоксичным веществом, которое в концентрации 5,2% при воздействии в течение 24 часов проявило бактерицидность в отношении стафилококка, эшерихий и протей. Результаты клинического испытания препарата свидетельствуют о том, что ПАМС является эффективным средством для лечения коров с задержанием последа и может быть рекомендован ветеринарным специалистам хозяйств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженова Н.Б. Лечение коров при остром эндометрите / Н.Б. Баженова, В.У. Давыдов, Г.С. Степанов // Ветеринария. – 1989. – №2. – С.42 – 43.
2. Болезни крупного рогатого скота и свиней / П.А. Красочко, О.Г. Повиков, А.И. Ятусевич и др.; под ред. П.А. Красочко. – Минск: Технопринт, 2003. – 464 с.
3. Варганов А.И. Течение отелов у первотелок / А.И. Варганов, В.Д. Морданов, З.А. Якимова, Л.М. Корепанова // Ветеринария. – 1985. – №4. – С. 49 – 50.
4. Ветеринарные препараты: справочник / под ред. А.Д. Трегьякова. – М.:Агропромиздат, 1988. – 319 с.
5. Гавриченко Н.И. Задержание последа у коров: новое в этиологии и терапии больных животных / Н.И. Гавриченко, В.С. Бегунов, Г.Ф. Медведев // Матер. междунар. науч.-производ. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнологии репродукции животных. – Спб., 2001. – С. 46 – 48.
6. Гудимова Т.Е. Болезни гениталий и мастит / Т.Е. Гудимова // Ветеринария. – 1986. – №8. – С. 62.
7. Способ медикаментозного лечения задержания последа у коров / Г.Ф. Медведев и др. – Витебск, 1998. – С. 51 – 52.
8. Методические указания по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных. – Воронеж, 1987. – С. 2 – 5.
9. Полянцева Н.И. Акушерско-гинекологическая диспансеризация на молочных фермах / Н.И. Полянцева, А.Н. Синявин. – М.:Росагропромиздат, 1989. – С. 134 – 154.