

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С. З. ГЖИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БАСАРАБ ТАРАС ПЕТРОВИЧ

УДК 636.09.618:636.2

ДИСЕРТАЦІЯ
СУБКЛІНІЧНИЙ ЕНДОМЕТРИТ У КОРІВ
(ДІАГНОСТИКА, ПАТОГЕНЕЗ, ЛІКУВАННЯ)

16.00.07 – Ветеринарне акушерство

21 – Ветеринарна медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук

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

_____ **Т. П. Басараб**

Науковий керівник: Стефаник Василь Юрійович, доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г. В. Зверевої Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького

Львів – 2021

АНОТАЦІЯ

Басараб Т.П. Субклінічний ендометрит у корів (діагностика, патогенез, лікування).

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – «Ветеринарне акушерство» (21 – Ветеринарна медицина)- Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Львів, 2021.

Робота виконана у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького Міністерства освіти і науки України, Жешувському університеті, Республіка Польща, Вроцлавському природничому університеті, Республіка Польща, ДНДКІ кормових добавок та ветеринарних препаратів м. Львів.

Захист відбудеться у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Львів, 2021.

Серія досліджень включала в себе три етапи.

На першому етапі досліджень було проведено акушерсько-гінекологічну диспансеризацію, що дало змогу визначити причини та види неплідності корів у господарствах на базі ПСП «Шпанівське» Рівненського району Рівненської області та на базі ПАФ «Білий Стік» Сокальського району Львівської області. Загалом було проведено акушерську диспансеризацію (n=1603), гінекологічну диспансеризацію (n=2114), цитологічне дослідження ексудату матки (n=20) та ультразвукове дослідження (n=20) матки. На основі цих результатів було сформовано дві групи тварин. Контрольна група включала клінічно здорових тварин, а дослідна група включала корів, хворих на субклінічний ендометрит.

На другому етапі було проведено клініко-експериментальні дослідження, а саме: гістероскопічне дослідження (n=5), загальний аналіз крові (n=6), визначення кількості С-реактивного білка (n=20) та гаптоглобіну (n=20) у сироватці крові, гістологічне дослідження ендометрію (n=15), імуногістохімічне дослідження ендометрію (n=15).

Третій етап включав розробку препарату та лікування корів, хворих на субклінічний ендометрит з визначенням ефективності лікування.

У дисертаційній роботі подано результати та аналіз акушерської та гінекологічної диспансеризації корів на базі ПСП «Шпанівське» Рівненського району Рівненської області та на базі ПАФ «Білий Стік» Сокальського району Львівської області, цитологічного дослідження ексудату матки корів, ультразвукової діагностики матки, гістероскопічного дослідження, загального аналізу крові, визначення кількості С-реактивного білка та гаптоглобіну у крові, гістологічного дослідження ендометрію та імуногістохімічного дослідження ендометрію з використанням антитіл до естрогену- α , естрогену- β та прогестерону, та порівняння лікувальної ефективності препаратів-аналогів.

Встановлено, що в піддослідних господарствах протягом року (365 діб) отелилося понад 75 % корів і більше 20 % були неплідними. Найбільший показник частоти патологічних родів становив 19,5 %.

Субінволюцію матки діагностували у 38,6 % корів ПАФ «Білий Стік», а у господарстві ПСП «Шпанівське» – 41,5 % відповідно.

Встановлено, що основними причинами неплідності корів у дослідних господарствах були: субклінічний ендометрит у – 38,2 %, кісти яєчників – 30,6 %, погрішності осіменіння – 16,2 %, ембріональна смертність – 20,0 %.

У корів дослідних господарств основними формами неплідності були симптоматична та аліментарна. Серед інших форм неплідності переважно була поширена штучно набута.

Аналізуючи отримані дані щодо частоти і форм неплідності у корів, можемо відзначити, що у дослідних господарствах переважала симптоматична форма неплідності, яка була діагностовано у 184 корів, що складало 41,1 %.

При проведенні цитологічного дослідження ексудату матки встановлено, що у хворих на субклінічний ендометрит корів кількість нейтрофілів на сто клітин складала $7,95 \pm 2,26$ %, а після лікування цей показник знижувався до $2,80 \pm 1,06$ % ($p < 0,001$).

За допомогою ультразвукової діагностики встановлено, що у корів, хворих

на субклінічний ендометрит діаметр тіла матки складав $66,15 \pm 5,95$ мм, а після лікування зменшувався до $47,80 \pm 4,29$ мм ($p < 0,001$). Товщина стінки матки хворих на субклінічний ендометрит корів складала $29,50 \pm 2,78$ мм, а після лікування зменшувалася до $21,65 \pm 3,13$ мм ($p < 0,001$).

Використовуючи гістеросокопію, при візуальній оцінці отриманих результатів від тварин, хворих на субклінічний ендометрит, відзначали, що стінка матки складчастої структури червоного та яскраво-червоного кольору, з нерівномірним забарвленням, набрякла, різко гіперемійована з крововиливами різної інтенсивності, У просвіті та на стінках матки спостерігався мутний, тягучий, слизистий ексудат сірого та світло-сірого кольору з домішками крові.

Після лікування візуально відзначали, що стінка матки гладка, не блискуча, зустрічалися потовщення, інколи складки. Колір стінок матки переважно був рівномірний, насичений, яскраво-червоний, інколи могли траплятися поодинокі петехії, окремі ділянки ендометрію блідо-рожевого кольору. Після лікування наявність слизистого ексудату в просвіті матки була малопомітною. Ексудат був прозорий, інколи злегка каламутний.

Аналіз результатів, отриманих методом гістероскопії, засвідчив, що площа яскраво-червоного забарвлення стінок матки при субклінічному ендометриті становила – $57,6 \pm 5,2\%$, а після лікування зменшилася більш ніж у 7 разів і становила – $7,3 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$); площа нашарування ексудату на стінки матки при субклінічному ендометриті становила – $59,3 \pm 6,5\%$, відповідно, після лікування препаратом Метродек зменшилася більш ніж в 11 разів і становила – $5,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$).

Проведені дослідження показали, що у крові корів, хворих на субклінічний ендометрит, спостерігали підвищення кількості лейкоцитів до $15,28 \pm 1,2$ Г/л ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. Натомість зниження після лікування їх кількість у корів знижувалася до $6,50 \pm 0,76$ Г/л ($p < 0,01$) порівняно з дослідною групою до лікування. Кількість еритроцитів у корів із субклінічним ендометритом знижувалася до $4,85 \pm 0,56$ Т/л ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою та зростала після лікування до $6,07 \pm 0,28$ Т/л ($p < 0,01$) порівняно з дослідною групою

до лікування. Кількість гемоглобіну у корів із субклінічним ендометритом знижувалася до $83,77 \pm 7,28$ г/л ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою та зростала до $95,00 \pm 8,27$ г/л ($p < 0,05$) порівняно з дослідною групою до лікування.

Встановлено, що у сироватці крові корів контрольної групи кількість С-реактивного білка становила $11,25 \pm 1,07$ мг/л. У корів за субклінічного ендометриту спостерігали зростання кількості С-реактивного білка до $72,57 \pm 18,11$ мг/л ($p < 0,01$).

Кількість гаптоглобіну у крові корів контрольної групи становила $22,5 \pm 5,50$ мг/л. У корів, в яких діагностували субклінічний ендометрит, кількість цього показника зростала до $771,5 \pm 122,66$ мг/л ($p < 0,001$).

Встановлено, що при проведенні гістологічного дослідження тканин матки, у клінічно здорових корів спостерігали одношаровий циліндричний епітелій. Під базальною мембраною виявили кровоносні судини. У стромі спостерігали щільно розміщені маткові залози, поблизу яких кровоносні судини. Залози були розширеними, а просвіт здебільшого заповнений секретом. Епітелій маткових залоз одношаровий циліндричний.

У корів при субклінічному ендометриті виявили одношаровий циліндричний епітелій з ділянками десквамації. У стромі, під базальною мембраною та в епітелії спостерігали лейкоцитарну інфільтрацію. Також, у стромі встановили розширені маткові залози, секрет у просвіті залоз був відсутній. Епітелій маткових залоз одношаровий циліндричний.

У стромі спостерігали кровоносні судини, заповнені форменими елементами крові. Клітини стромы здебільшого були овальної форми, цитоплазма погано візуалізувалася. Також, у стромі відзначали набряк та інфільтрацію лейкоцитами. У ендометрії корів, хворих на субклінічний ендометрит, на фоні відшарування епітелію спостерігаються субепітеліальні крововиливи. В окремих гістологічних зрізах відмічається потовщення стінки кровоносних судин та звуження її простору, набряк стромы в ділянках навколо залоз та атрофія залоз ендометрію.

За результатами імуногістохімічного дослідження встановлено, що в ендометрії клінічно здорових корів відносна оптична щільність рецепторів ER- α

становила $5,09 \pm 0,30$, а у корів, хворих на субклінічний ендометрит, цей показник знижувався до $4,99 \pm 0,42$.

Згідно з отриманими даними констатуємо, що в ендометрії клінічно здорових корів відносна оптична щільність рецепторів ER- β становила $3,57 \pm 0,48$, а у корів, хворих на субклінічний ендометрит, цей показник знизився до $3,32 \pm 0,33$.

Також встановлено, що в ендометрії контрольної групи відносна оптична щільність рецепторів PgR складала $1,40 \pm 0,41$, а в корів, хворих на субклінічний ендометрит, цей показник зростав до $13,72 \pm 4,61$ ($p < 0,001$) відповідно.

З наведених у дисертаційній роботі даних видно, що застосовані лікарські препарати аналоги для лікування корів з діагнозом субклінічний ендометрит були досить ефективні. Однак у першій дослідній групі одужало 80,0 % корів, у другій 70,0 %. Показники, які характеризують репродуктивну функцію були вищими у першій дослідній групі, зокрема, кількість діб неплідності у першій дослідній групі була меншою, ніж у другій групі, на 7 діб відповідно.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані розширюють розуміння патогенезу субклінічного ендометриту. Обґрунтовано вплив статевих гормонів та білків гострої фази на запалення в матці.

Впроваджено у практику цитологічне дослідження ексудату матки для діагностики субклінічного ендометриту у корів.

Обґрунтовано застосування внутрішньоматкового препарату при лікуванні субклінічного ендометриту у корів.

Результати досліджень, що викладені в дисертаційній роботі, можуть бути використані спеціалістами ветеринарної медицини у господарствах різних форм власності.

Матеріали дисертації використовуються в наукових дослідженнях, практичній діяльності та впроваджені у навчальний процес при викладанні навчального курсу дисципліни «Акушерство, гінекологія та біотехнологія тварин» на факультеті ветеринарної медицини у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Дніпровському державному аграрно-економічному університеті, Харківській державній

зооветеринарній академії, Національному університеті біоресурсів і природокористування України, Сумському національному аграрному університеті, Білоцерківському національному аграрному університеті.

Ключові слова: корова, матка, субклінічний ендометрит, естрогени, прогестерон, ендометрій, С-реактивний білок, гаптоглобін, гістероскопія.

ANNOTATIONS

Basarab T.P. Subclinical endometritis in cows (diagnosis, pathogenesis, treatment).

Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on obtaining a scientific degree of the of veterinary sciences candidate on a specialty 16.00.07 – “Veterinary obstetrics” (21 – Veterinary medicine). SZ Gzhytsky Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology. Lviv, 2021.

The work was performed in SZ Gzhytsky Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology Ministry of Education and Science of Ukraine, University of Rzeszow, Republic of Poland, Wrocław University of Environmental and Life Sciences, Republic of Poland, State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv.

Dissertation defense will be in SZ Gzhytsky Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology.

The series of studies included three stages.

At the first stage research, obstetric and gynecological medical examinations were performed, which allowed to determine the causes and types of infertility of cows on farms "Shpanivske" in Rivne district of Rivne region and on the "White Stick" in Sokal district of Lviv region.

The following investigations were performed: obstetric examination (n=1603), gynecological examination (n=2114), cytological examination of uterine exudate (n=20) and ultrasound examination (n=20). Based on these results, two groups of animals were formed. The control group included clinically healthy animals, the experimental group included cows with subclinical endometritis, respectively.

In the second stage, clinical and experimental studies were performed, which included: hysteroscopy examination (n=5), hematology test (n=6), determination of the C-reactive protein (n=20) and haptoglobin (n=20) in serum of blood, histological examination of the endometrium (n=15), immunohistochemical examination of the endometrium (n=15).

The third stage included drug development and treatment of cows with subclinical endometritis. Also, at this stage, the effectiveness of treatment was evaluated.

The dissertation presents the results and analysis of obstetric and gynecological examination of cows on farms "Shpanivske" in Rivne district of Rivne region and on the "White Stick" in Sokal district of Lviv region, cytological examination of cow uterine exudate, ultrasound diagnosis of uterine, hysteroscopy examination, determination of C-reactive protein and haptoglobin, histological examination of the endometrium and immunohistochemical examination of the endometrium using antibodies to estrogen- α , estrogen- β and progesterone, and comparisons of therapeutic efficacy of drugs analogue.

It was found that in the experimental farms during the year (365 days) more than 75 % of cows calved and more than 20 % were infertile. The highest rate of pathological childbirth was 19.5 %.

Uterine subinvolution was diagnosed in 38.6 % of cows in "White Stick", and in the "Shpanivske" was found in 41.5 %, of cows respectively.

Investigations revealed that the main causes of infertility of cows in experimental farms were: subclinical endometritis in 38.2 %, ovarian cysts – 30.6 %, insemination errors – 16.2 %, embryonic mortality – 20.0 %.

It was found that the main causes of infertility of cows in experimental farms were: subclinical endometritis in 38.2 %, ovarian cysts – 30.6 %, insemination errors – 16.2 %, embryonic mortality – 20.0 %.

In the cows of experimental farms, the main forms of infertility were symptomatic and alimentary. Among other forms of infertility, artificially acquired was one the most common.

Analyzing the obtained data on the frequency and forms of infertility in cows, it can be noted that in the experimental farms the symptomatic form of infertility prevailed,

which was diagnosed in 184 cows, which was 41.1%.

Cytological examination of uterine exudate showed that in patients with subclinical endometritis of cows the number of neutrophils per hundred cells was 7.95 ± 2.26 %, and after treatment this figure decreased to 2.80 ± 1.06 % ($p < 0.001$).

Using ultrasound diagnostics, it was found that in cows with subclinical endometritis the diameter of the uterine body was 66.15 ± 5.95 mm, after treatment it decreased to 47.80 ± 4.29 mm ($p < 0.001$). The uterine wall thickness of patients with subclinical endometritis of cows was 29.50 ± 2.78 mm, and after treatment decreased to 21.65 ± 3.13 mm ($p < 0.001$).

Using hysteroscopy, in the visual assessment of the results obtained from animals with subclinical endometritis showed that the uterine wall of folded structure of red and bright-red with uneven color, swollen, sharply hyperemic with hemorrhages of varying intensity, in the lumen and wall viscous, mucous exudate of gray and light gray color with traces of blood.

After treatment, it was visually proved that the uterine wall was smooth, not shiny, there were thickenings, sometimes folds. The color of the walls of the uterus was mostly uniform saturated, bright-red, sometimes there could be single petechiae, some areas of the endometrium pale pink. After treatment, the presence of mucous exudate in the lumen of the uterus was inconspicuous. The exudate was clear, sometimes slightly cloudy.

Analysis of the results obtained by hysteroscopy showed that the area of bright-red color of the uterine wall in subclinical endometritis was 57.6 ± 5.2 %, after treatment decreased by more than 7 times and was 7.3 ± 1.6 % ($p < 0.001$); the area of exudate layering on the uterine wall in subclinical endometritis was 59.3 ± 6.5 %, respectively, after treatment with Metrodec decreased by more than 11 times and was 5.2 ± 1.2 % ($p < 0.001$).

Studies showed that in the blood of cows with subclinical endometritis there was increase of leukocytes to 15.28 ± 1.2 GI/L ($p < 0.01$) compared with the control group. Instead, decrease of their number in cows after treatment to 6.50 ± 0.76 GI/L ($p < 0.01$) compared with the experimental group before treatment was observed. The number of erythrocytes in cows with subclinical endometritis decreased to 4.85 ± 0.56 T/l ($p < 0.01$)

compared with the control group and increased after treatment to 6.07 ± 0.28 T/L ($p < 0.01$) compared with the experimental group before treatment. The amount of hemoglobin in cows with subclinical endometritis decreased to 83.77 ± 7.28 g/L ($p < 0.01$) compared with the control group and increased to 95.00 ± 8.27 g/L ($p < 0.05$) in comparison with the experimental group before treatment.

It was found that in the serum of cows of the control group C-reactive protein was 11.25 ± 1.07 mg/L. In cows with subclinical endometritis, an increase of C-reactive protein to 72.57 ± 18.11 mg/L ($p < 0.01$) was observed.

The amount of haptoglobin in cows of control group was 22.5 ± 5.50 mg/L. In cows with subclinical endometritis, the amount of it increased to 771.5 ± 122.66 mg/L ($p < 0.001$).

Using histological examination of uterine tissues in clinically healthy cows single-layer of cylindrical epithelium was observed. Blood vessels were found under the basal membrane. Uterine glands with blood vessels were observed in a stroma. The glands were enlarged, and the lumen was mostly filled with secretions. The epithelium of the uterine glands is single-layer cylindrical.

In cows with subclinical endometritis a single layer of cylindrical epithelium, with areas of desquamation was found. Leukocyte infiltration was observed in the stroma, under the basement membrane and in the epithelium. Also, enlarged uterine glands were installed in the stroma, the secretion in the lumen of the glands was absent. The epithelium of the uterine glands is single-layer cylindrical.

Blood vessels filled with elements of blood were observed in large quantities in the stroma. The stroma cells were mostly oval and the cytoplasm was poorly visualized. Also, it was noted that edema and leukocyte infiltration were in the stroma. In the endometrium of cows with subclinical endometritis, subepithelial hemorrhages were observed against the background of epithelial detachment. In some histological sections there was a thickening of the wall of blood vessels and narrowing of its space, edema of the stroma in the areas around the glands and atrophy of the endometrial glands.

According to the results of immunohistochemical studies, it was found that in the endometrium of clinically healthy cows, the relative optical density of ER- α receptors

was 5.09 ± 0.30 , and in cows with subclinical endometritis decreased to 4.99 ± 0.42 .

According to the obtained data, we state that in the endometrium of clinically healthy cows, the relative optical density of ER- β receptors was 3.57 ± 0.48 , and in cows with subclinical endometritis, the relative optical density decreased to 3.32 ± 0.33 .

It was also found that in the endometrium of clinically healthy cows, the relative optical density of PgR receptors was 1.40 ± 0.41 , and in cows with subclinical endometritis, the relative optical density increased to 13.72 ± 4.61 ($p < 0.001$) in accordance.

From the data presented in the dissertation it is clear that the drugs analogues used for the treatment of cows diagnosed with subclinical endometritis were quite effective. However, in the first experimental group, 80.0 % of cows recovered, in the second one—70.0 %. Indicators that characterize reproductive function were higher in the first experimental group, in particular, the number of infertility days in the first experimental group was smaller than in the second group, by 7 days, respectively.

The practical significance of the obtained results. The obtained data expand the understanding of the pathogenesis of subclinical endometritis. The influence of hormones and acute phase proteins on inflammation in the uterus is substantiated.

Cytological examination of uterine exudate for the diagnosis of subclinical endometritis in cows has been applied in practice.

The use of intrauterine drug in the treatment of subclinical endometritis in cows is substantiated.

The results of research presented in the dissertation can be used by veterinary specialists in farms of different forms of ownership.

Dissertation materials are used in research, practical activities and introduced into the educational process in teaching the course of the discipline “Obstetrics, gynecology and animal biotechnology”.at the Faculty of Veterinary Medicine in SZ Gzhytsky Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology, Dnipro State Agrarian and Economic University, Kharkiv State Zooveterinary Academy, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Sumy National Agrarian University, Bila Tserkva National Agrarian University.

Key words: cow, uterus, subclinical endometritis, estrogen, progesterone, endometrium, C-reactive protein, haptoglobin, hysteroscopy.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці опубліковані у фахових виданнях:

1. Басараб Т.П. Нейроендокринна регуляція функції відтворення у корів (оглядова інформація). Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. Львів, 2013. Т. 15, № 1. С. 11–18.

2. Басараб Т. П. Причини і види післяродових ускладнень у корів. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. Львів, 2013. Т. 15, № 3. С. 18–21.

3. Басараб Т. П. Морфологічні показники крові корів за субклінічного ендометриту та після його лікування. Вісник Полтавської державної аграрної академії. Полтава, 2018. №2. С. 183–187.

Наукові праці, опубліковані у фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

4. **Басараб Т. П., Стефаник В.Ю.** Hysteroscopic investigation of dairy cows uterus with subclinical endometritis. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. Львів, 2016. Т. 18, № 3. С. 218–220. *(Дисертант виконав експериментальні дослідження, провів аналіз одержаних результатів та підготував матеріали до друку).*

5. Концентрація С-реактивного білка та гаптоглобіну у корів хворих на субклінічний ендометрит / **Т.П. Басараб, В. Ю. Стефаник, М. А. Івахів, В. Ніжанський.** Науковий вісник ветеринарної медицини. Біла Церква, 2020. № 2. С. 7–13. *(Дисертант виконав експериментальні дослідження, провів аналіз одержаних результатів та підготував матеріали до друку).*

6. Чутливість рецепторів клітин ендометрію до естрогенів та прогестерону у корів хворих на субклінічний ендометрит / **Т. П. Басараб, В. Ю. Стефаник, М. Козіровські [та ін.]**. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. 2020.

Т. 22, № 100. С. 141–150. *(Дисертант виконав експериментальні дослідження, провів аналіз одержаних результатів та підготував матеріали до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Yablonskiy V. A., Stefanyk V. Y., **Basarab T. P.** The problem of animal reproduction in new conditions. *Current approaches to health and diseases in animals and humans: International conference, Lublin, Poland, 19–20 September, 2014.* P. 151–152.

Технічні умови України

8. Коцюмбас І.Я., Панич О.П., Стефанік В.Ю., **Басараб Т.П.** Технічні умови України ТУ У24.4-00485670-027-2002 «Метродек», затв. ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. Дата надання чинності 2014 р. 19 с. *(Дисертант брав участь у розробці препарату, проведенні досліджень і оформленні ТУ).*

Методичні рекомендації

9. Завірюха В.І., Стефанік В.Ю., Кацараба О.А., Дмитрів О.Я., Кудла І.М., Костишин Є.Є., Кава С.Й., Івашків Р.М., **Басараб Т.П.** Технологія ветеринарних заходів у молочному скотарстві з профілактики акушерських хвороб корів: Методичні рекомендації для фахівців ветеринарної медицини та фермерів. – Львів, 2018. 24 с. *(Дисертант провів аналіз інформації та підготував матеріали до друку).*

10. Стефанік В.Ю., Костишин Є.Є., Кацараба О.А., Дмитрів О.Я., Кава С.Й., Кудла І.М., Івашків Р.М., Івахів М.А., **Басараб Т.П.** Акушерська, гінекологічна, мамологічна, та андрологічна диспансеризація сільськогосподарських тварин. Методичний посібник. Львів, 2018. 99 с. *(Дисертант провів аналіз інформації та підготував матеріали до друку).*

11. Костишин Є.Є., Кацараба О.А., Дмитрів О.Я., Івашків Р.М., Кава С.Й., Кудла І.М., Івахів М.А., **Басараб Т.П.**, Костишин Л.-М.Є. Роди у свійських тварин. Навчально-методичний посібник. Львів, 2020. 97 с. *(Дисертант провів аналіз інформації та підготував матеріали до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	22
1.1. Акушерська та гінекологічна диспансеризація корів.....	22
1.2. Нейроендокринна регуляція статевого циклу у корів.....	25
1.3. Затримка посліду та інволюція матки у корів.....	30
1.4. Післяродові запальні процеси в матці корів.....	31
1.5. Етіологія субклінічного ендометриту у корів.....	32
1.6. Патогенез субклінічного ендометриту у корів.....	34
1.7. Сучасні методи діагностики субклінічного ендометриту у корів.....	37
1.8. Лікування запальних процесів у матці корів.....	39
1.9. Узагальнення огляду літератури.....	43
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ.....	44
2.1. Вибір напрямів досліджень.....	44
2.2. Матеріали та методи досліджень.....	44
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	56
3.1. Показники акушерської та гінекологічної диспансеризації в дослідних господарствах.....	56
3.2. Особливості цитологічного дослідження ексудату матки корів.....	64
3.3. Ультразвукове дослідження матки корів при субклінічному ендометриті...	68
3.4. Гістероскопічне дослідження корів.....	72
3.5. Визначення морфологічних показників крові корів.....	75
3.6. Значення кількості С-реактивного білка у корів.....	76
3.7. Значення кількості гаптоглобіну у корів.....	78
3.8. Вивчення гістологічних змін ендометрію у корів, хворих на субклінічний ендометрит.....	79
3.9. Визначення чутливості ядер клітин ендометрію корів до естрогенів- α	85
3.10. Визначення чутливості ядер клітин ендометрію до естрогенів- β	90
3.11. Визначення чутливості ядер клітин ендометрію до прогестерону.....	94

3.12. Способи лікування корів, хворих на субклінічний ендометрит.....	99
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ	
ДОСЛІДЖЕНЬ.....	101
ВИСНОВКИ.....	115
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ.....	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	118
ДОДАТКИ.....	141

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

LPS – ліпосахариди

FimH – фібрин манозоспецифічний антиген типу 1

BoHV-4 – бичачий герпесвірус 4

TLR – Toll подібний рецептор

CD14 – фосфатидилінозитол-зв'язаний білок

IL – інтерлейкін

TNF- α – фактор некрозу тканин- α

MUC1 – муцин 1

LTB4 – лейкотрієн B4

ER- α – рецептори до естрогену- α

ER- β – рецептори до естрогену- β

PgR – рецептори до прогестерону

ROD – відносна оптична щільність

МОП – міжотельний період

ВСТУП

Актуальність теми. Основою успішного ведення фермерства в галузі молочного скотарства є отримання високого рівня молочної продуктивності від корів, а запорукою цього є регулярне одержання приплоду та лактації. Порушення функції відтворення корів призводить до значних економічних збитків.

Аналіз публікацій вітчизняних вчених (Зверева Г. В., 1970–2000; Хомин С. П., 1985–2005; Завірюха В. І., 1974–2010; Яблонський В. А., 1985–2006; Косенко М. В., 1995–2000; Сергієнко О. І., 1972–2004; Стравський Я. С., 2010–2018; Власенко С. А., 2005–2018; Краєвський А. Й., 2002–2019; Желавський М. М., 2010–2020; Склярів П. М., 2010–2019 та ін.) та зарубіжних публікацій (S.J. LeBlanc, 2002–2021; M. Sheldon, 2008–2021; R.O. Gilbert, 1993–2021 та ін.), що стосуються проблем неплідності, свідчать про зв'язок між станом репродуктивної системи, зокрема матки, та відтворювальною здатністю корів.

Однією з найпоширеніших проблем, з якою стикаються лікарі ветеринарної медицини і яка призводить до порушень функції відтворення, є патологічні процеси, що проходять у матці, а саме – субклінічний ендометрит.

Незважаючи на те, що патогенез та перебіг даної патології є темою вивченою, хвороба залишається поширеною і потребує більш детального та ґрунтовного дослідження, зокрема, глибшого вивчення гормонального стану корів у патогенезі субклінічного ендометриту.

Сучасний рівень розвитку скотарства вимагає запровадження сучасних методів діагностики та лікування корів, хворих на субклінічний ендометрит. Це дозволить забезпечити підвищення ефективності молочного скотарства.

Розробка та пошук нових ефективних методів лікування і лікарських засобів сприяють підвищенню захисної реакції організму корів після отелення, що особливо важливо й актуально в системі заходів для профілактики субклінічного ендометриту та неплідності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г.В. Зверєвої

Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, за темою: «Інноваційні підходи з використанням інструментальних методів та лікарських засобів у системі діагностики, терапії та профілактики акушерських, гінекологічних та андрологічних захворювань тварин» (номер державної реєстрації 0116U004251).

Частина досліджень дисертаційної роботи виконувалася у межах міжнародної стипендії ім. професора Станіслава Толпи у Вроцлавському природничому університеті (Республіка Польща) та у межах співпраці з Жешувським університетом (Республіка Польща).

Мета і завдання дослідження. *Мета роботи* – вивчити патогенез та розробити ефективний метод діагностики та лікування корів, хворих на субклінічний ендометрит.

Для досягнення мети необхідно було вирішити такі *завдання*:

- провести акушерсько-гінекологічну диспансеризацію та встановити причини неплідності та поширеність різних її форм;
- вивчити цитологічні зміни ексудату матки та запропонувати ефективну діагностику субклінічного ендометриту у корів;
- провести ультразвукову діагностику репродуктивної системи у корів, хворих на субклінічний ендометрит;
- застосувати метод гістроскопічного дослідження та вивчити візуальні зміни слизової оболонки матки у корів, хворих на субклінічний ендометрит;
- дослідити гематологічні та біохімічні показники крові, зокрема зміни кількості білків гострої фази при субклінічному ендометриті;
- вивчити гістологічні зміни ендометрію у корів, хворих на субклінічний ендометрит;
- вивчити чутливість ядер клітин ендометрію до рецепторів естрогену- α , естрогену- β та прогестерону у корів, хворих на субклінічний ендометрит;
- розробити ефективний метод лікування субклінічного ендометриту з використанням внутрішньоматкового препарату.

Об'єкт дослідження – візуальні зміни слизової оболонки матки, клінічні

зміни, цитологічні, динаміка загального аналізу крові, динаміка рівня білків гострої фази, гістологічні зміни ендометрію, зміни чутливості ядер ендометрію до рецепторів естроген- α , естроген- β та прогестерону у корів, хворих на субклінічний ендометрит, ультразвукова діагностика та спосіб лікування цієї патології.

Предмет дослідження – кров, матка, ендометрій, внутрішньоматкові супозиторії Метродек.

Методи дослідження – загальні та спеціальні клінічні дослідження, ультразвукова діагностика, цитологічне дослідження ексудату матки, загальний аналіз крові (кількість лейкоцитів, еритроцитів та гемоглобіну), біохімічні (кількість С-реактивного білка та гаптоглобіну), гістологічні (зміни в ендометрії), імуногістохімічні (чутливість ядер клітин ендометрію до естроген- α , естроген- β та прогестерону), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У результаті проведеного комплексного дослідження вперше в Україні обґрунтовано діагностичні критерії запалень матки корів з використанням цитологічного дослідження ексудату матки та гістероскопії, вивчено зміни слизової матки у корів, хворих на субклінічний ендометрит. Доведено, що зміни кількості С-реактивного білка та гаптоглобіну у корів, хворих на субклінічний ендометрит, можуть служити біохімічними маркерами при діагностиці даної патології.

Уперше в Україні проведено імуногістохімічне дослідження ендометрію та встановлено чутливість ядер клітин до рецепторів естрогену- α , естрогену- β та прогестерону у корів при фізіологічному перебігу статевого циклу та хворих на субклінічний ендометрит, що дало змогу доповнити наукові дані про механізм патогенезу розвитку цієї патології.

У результаті гістологічного дослідження отримано нові дані щодо змін морфологічної структури ендометрію при субклінічному ендометриті. Доведено інформативність ультразвукового дослідження матки.

Розроблено, експериментально з'ясовано та встановлено доцільність застосування внутрішньоматкових супозиторіїв Метродек при субклінічному ендометриті у корів та визначено ефективність застосованого лікування (створені

технічні умови ТУ У24.4-00485670-027-2002 «Метродек», затверджені Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок. Дата надання чинності 2014 р., 19.с.).

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані розширюють розуміння патогенезу субклінічного ендометриту. Обґрунтовано вплив статевих гормонів та білків гострої фази на запалення в матці.

Упроваджено в практику цитологічне дослідження ексудату матки для діагностики субклінічного ендометриту у корів.

Обґрунтовано застосування внутрішньоматкового препарату Метродек при лікуванні субклінічного ендометриту у корів.

Результати досліджень, що викладені в дисертаційній роботі, можуть бути використані спеціалістами ветеринарної медицини у господарствах різних форм власності.

Матеріали дисертації використовуються у наукових дослідженнях, практичній діяльності і впроваджені у навчальний процес при викладанні навчального курсу дисципліни «Акушерство, гінекологія та біотехнологія тварин» на факультеті ветеринарної медицини у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, Дніпровському державному аграрно-економічному університеті, Харківській державній зооветеринарній академії, Національному університеті біоресурсів і природокористування України, Сумському національному аграрному університеті, Білоцерківському національному аграрному університеті.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провів аналіз наукової літератури з напрямку досліджень і виконав патентний пошук. Під керівництвом наукового керівника обґрунтував тему дисертації, визначив схему та програму досліджень, шляхи вирішення наукових експериментів. У співпраці з Вроцлавським природничим університетом та Жешувським університетом організував і виконав експериментальні дослідження, провів аналіз та інтерпретацію одержаних результатів. У співпраці з Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових

добавок, м. Львів було розроблено технічні умови. Здобувач самостійно виконав статистичну обробку отриманих даних, сформулював висновки та пропозиції виробництву й оформив рукопис дисертації.

Апробація результатів. Основні результати дисертаційної роботи доповідалися та отримали схвалення на щорічних звітах кафедри, факультету ветеринарної медицини та наукових конференціях професорсько-викладацького складу Львівського національного університету ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького. Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорювалися на урочистій академії та наукових читаннях, присвячених 100-річчю від дня народження доктора ветеринарних наук, член-кореспондента ВАСГНІЛ і УААН, заслуженого діяча науки і техніки України, професора Галини Володимирівни Зверєвої (м. Львів, 2017 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Інноваційність розвитку сучасного аграрного виробництва» (м. Львів, 2013 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Інновації у ветеринарній медицині та аграрному виробництві» (м. Львів, 2016 р.), Міжнародній конференції «Current approaches to health and diseases in animals and humans» (м. Люблін, Республіка Польща, 2014 р.).

Обсяг публікацій автора за матеріалами дисертаційної роботи. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, у тому числі: 6 статей у фахових наукових виданнях, внесених до переліку ДАК МОН України (з них 3 – одноосібні, 3 – у цитованих виданнях з переліку міжнародних наукометричних баз даних), 1 – тези доповідей, 1 – технічні умови, 2 – методичних посібники, 1 – навчально-методичний посібник.

Структура та обсяг дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи викладений на 115 сторінках комп'ютерного тексту. Робота ілюстрована 7 таблицями, 54 рисунками і складається з анотації, вступу, огляду літератури, вибору напрямів досліджень, матеріалів і методів досліджень, результатів досліджень, аналізу й узагальнення результатів власних досліджень, висновків, пропозицій виробництву та додатків. Список використаних джерел включає 222 найменування, з них 165 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Акушерська та гінекологічна диспансеризація корів

Вальчу О. А [1] у своїй праці стверджує, що основою загальної профілактики хвороб тварин є диспансеризація. Під диспансеризацією мається на увазі створення системи планових заходів, метою яких є рання діагностика, профілактика патології та своєчасне лікування хворих тварин. На сучасних фермерських господарствах є запит на проведення акушерської та гінекологічної диспансеризації з постійним моніторингом відтворення.

Акушерській і гінекологічній диспансеризації присвячені праці провідних науковців нашої країни. Серед них слід згадати Звереву Г. В., Хомина С. П., Яблонського В. А. [2, 3, 4, 5]. У сучасних умовах ведення господарства було розроблено модуль акушерської та гінекологічної диспансеризації корів, що дозволяє підвищити ефективність і продуктивність праці шляхом узагальнення та швидкого доступу до інформації для лікаря ветеринарної медицини [6].

Акушерська й гінекологічна диспансеризація є комплексом заходів, які спрямовані на забезпечення збереження відтворювальної здатності корів та попередження акушерської та гінекологічної патології. Ці заходи включають у себе діагностику, лікування та попередження вищезазначених патологій [7, 8].

Перший етап акушерської диспансеризації проводять у період запуску та сухостою. Рекомендовано спостерігати за загальним станом тварини та проведення біохімічного та загального аналізу крові корів [9, 10]. Зазначаємо, що при клінічному огляді тварини слід звертати увагу як на стан тварини загалом, так і окремо приділити увагу молочній залозі, промоніторити наявність можливих набряків на вульві, оцінити характер виділень з піхви (якщо такі є).

При виявленні порушення показників біохімічного аналізу крові, що вказують на порушення обміну речовин, рекомендовано удосконалити раціон [11, 12].

Сераджимова А. Г. та співавтори [13] опублікували результати в яких зазначається, що зміна кількості кальцію, заліза, глюкози, цинку та співвідношення

кальцію до фосфору у корів може супроводжуватися патологічними родами у корів.

Корейба Л. В. зі співавторами [14] опублікували дані, у яких стверджують, що виникнення слабкої родової діяльності, затримку посліду, субінволюцію матки, ендометрит та післяродову гіпокальціємію можна передбачити на основі дослідження крові на останніх термінах тільності у корів. За цими даними, до комплексу дослідження повинно входити визначення кальцію, неорганічного фосфору, каротину, глюкози, білків крові та ліпопротеїдів, а також аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази і лужної фосфатази.

Шеремета В. І. зі співавторами [15] рекомендує спостерігати за кількістю холестерину, тригліцеридів, альбуміну у крові глибокотільних корів. Корегування цих показників із застосуванням терапевтичних засобів має позитивний вплив на відновлення відтворної функції корів у післяродовий період.

Окрему увагу хочемо приділити проведенню дослідження ендокринного профілю корів. Ордін Ю. М. та співавтори [16] вказує на те, що порушення співвідношення між прогестероном та естрогеном у період між 60 та 22 добою після родів може призвести до захворювань органів статеві системи.

На нашу думку, застосування цих діагностичних методів може забезпечити фізіологічний перебіг родів та післяродового періоду у корів, а також допоможе уникнути гінекологічних патологій. Хоча, для профілактики гінекологічних захворювань слід опиратися на проведення гінекологічної диспансеризації.

Другий етап акушерської диспансеризації слід проводити у родильному цеху, спостерігаючи за перебігом родів. Родильне приміщення повинно бути продезінфікованим та чистим, при вході необхідно забезпечити наявність дезінфікуючого килимка [17, 18].

Оцінюючи інформацію про перебіг родів, лікарю ветеринарної медицини слід поділити корів на три групи:

- 1) перша група повинна включати корів з фізіологічним перебігом родів, цим тваринам слід надавати ветеринарну допомогу тільки за потреби;

2) друга група повинна включати тварин, у яких було зафіксовано утруднене виведення плода і затримання посліду до 6-8 годин. Цим тваринам рекомендовано проведення лікувальних заходів із застосуванням на вибір спеціаліста: 40 % розчину глюкози, аскорбінової кислоти, окситоцину, прозерину, карбахоліну, а також антибіотиків чи протизапальних препаратів;

3) до третьої групи корів слід віднести тварин з ускладненими родами й післяродовим періодом які потребували акушерської допомоги. Цим тваринам рекомендовано застосовувати новокаїн, розчин кальцію хлориду та антибіотики [4].

Калиновський Г. М. та співавтори [19] стверджують, що важкий перебіг другої стадії отелення супроводжувався травмуванням родових шляхів. Якщо тварині не було проведено лікувальних заходів, то в неї діагностували субклінічний хронічний ендометрит, який супроводжувався тривалою анафродизією. Таку ж думку висловлюють Стефанік В. Ю. та співавтори [20] і зазначають, що серед післяродових ускладнень у корів найбільш поширеним є запалення ендометрію, яке переходить у хронічну форму і є частою причиною неплідності тварин. Ці ж автори зазначають, що в етіології післяродового ендометриту є мікробне забруднення матки корів під час родів та у післяродовий період. Сприятливими факторами розвитку післяродових ускладнень була відсутність належних умов утримання корів перед родами, під час та після отелення, а також висока мікробна забрудненість корівників внаслідок відсутності їх дезінфекції.

Після родів потрібно продовжити спостереження за тваринами й оглядати їх аж до закінчення післяродового періоду. Слід звертати увагу на стан зовнішніх статевих органів та при потребі проводити дослідження виділень з матки, біохімічний, загальний аналіз крові та інші дослідження [4, 21].

Гінекологічна диспансеризація є основним методом профілактики у фермерських господарствах різних форм власності [22, 23]. В основі диспансеризації лежить обстеження тварини з метою її лікування та усунення факторів, які мають негативний вплив на відтворювальну функцію корів. Для цього рекомендується проводити клінічний огляд, ректальне і вагінальне дослідження, а

також дослідження виділень із статевих органів, біохімічний та загальний аналіз крові. Як при акушерській, так і при гінекологічній диспансеризації рекомендують особливу увагу звертати на кількість кальцію, неорганічного фосфору та каротину у крові корів. Увага, яка має бути приділена комплексу цих досліджень, дозволить виявити патологію та провести відповідні лікувальні заходи [24].

Іванків М. О. та співавтори [25] наголошують на тому, що сприятливими факторами для виникнення післяродових патологій у корів є скорочення терміну перебування у післяродових боксах та відсутність ізоляції тварин у яких діагностували запальні процеси в матці та піхві.

Розум Є. Є. та співавтори [26] встановили, що проведення акушерської та гінекологічної диспансеризації знизило відсоток неплідних корів до 11,8, а яловість до 2,5 %. Ці ж автори констатують, що після проведення диспансеризації вихід телят на 100 корів збільшився на 31,4 %.

Кацараба О. А. [27] вказує на доцільність систематичного проведення акушерської та гінекологічної диспансеризації на господарствах, де утримують м'ясні породи корів. Цієї ж думки дотримуються Пелих К. Є та співавтори [28] і зазначають, що у практиці ветеринарної медицини потрібен постійний і систематичний контроль за станом здоров'я тварин. Це дає змогу попередити виникнення гінекологічних захворювань, які є причинами неплідності корів.

Таким чином, можемо констатувати, що у практиці лікаря ветеринарної медицини надзвичайно важливо розуміти потребу і регулярно проведення акушерської та гінекологічної диспансеризації молочного стада. Це забезпечить ритмічне відтворення корів та отримання продуктивності від них.

1.2. Нейроендокринна регуляція статевого циклу у корів

Відтворення є фізіологічною функцією ссавців. Відповідно до літературних даних, низька репродуктивна здатність корів молочних порід посідає друге місце у переліку причин їх вибраковування [23].

Після настання статевої зрілості у корів спостерігають статеву циклічність, яка триває в середньому 21 добу [29].

Статевий цикл – це складний нейрогуморальний ланцюговий рефлекторний

процес, що розвивається поступово і скерований на створення в організмі самки сприятливих умов для її запліднення та розвитку вагітності. Характерні зміни в організмі самки пов'язані з дозріванням та ростом фолікулів у яєчниках, овуляцією, утворенням та регресією жовтих тіл [30, 31, 32].

Студенцов А. П. [33] поділяв статевий цикл на три стадії: стадія рівноваги – характеризується відсутністю феноменів статевого циклу та відсутністю реакції на самця; стадія збудження – яскраво проявляються чотири феномени статевого циклу (тічка, збудження, статева охота, овуляція); стадія гальмування – зворотній розвиток процесів, які виникли на стадії збудження.

Хіп В. [34] поділяв статевий цикл на чотири стадії: проеструм – передтічкова стадія, що характеризується гіперемією статевих органів та виділенням слизу; еструс – стадія вираженої статевої активності, характеризується виділенням слизу і змінами поведінки тварини; метеструс – стадія, коли знижується активність статевих органів; діеструс – стадія, що закінчує статевий цикл та дає початок новому. Автор також виділяв анеструс, що є протилежністю до статевого циклу, статеві органи перебувають у стані спокою.

Також, статевий цикл поділяють на лютеальну та фолікулярну фази. Лютеїнова фаза – це період, що настає після овуляції, коли утворюється жовте тіло, а фолікулярна фаза – період, що настає після регресії жовтого тіла і до овуляції. Під час фолікулярної фази відбувається остаточне дозрівання та овуляція, яйцеклітина вивільняється в яйцепровід, уможливорює запліднення [35].

Функція відтворення у корів є складною нейрогуморальною системою яка включає кору головного мозку, гіпоталамус, гіпофіз, матку та яєчники [36]. Під час фізіологічного перебігу статевого циклу, гіпоталамус синтезує гонадотропін-рилізінг-гормон, який стимулює синтез фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону з гіпофіза. Ці гормони індукують ріст фолікулів, які в свою чергу синтезують естрогени. Різне зростання рівня естрогенів веде до сплеску лютеїнізуючого гормону, який є ключовим у овуляції. На місці фолікула, що овулював, утворюється жовте тіло, яке синтезує прогестерон до наступної овуляції [37].

Гонадотропін-релізінг-гормон вважається центральним гормоном у репродуктивній функції ссавців. Цей гормон є нейропептидом, що синтезується у гіпоталамусі і зв'язується із специфічними рецепторами на поверхні клітин гіпофіза. Це запускає послідовність дій, які спричиняють синтез лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів [38, 39, 40, 41]. У зв'язку з цим, гонадотропін-релізінг-гормон широко застосовується у схемах синхронізації корів та при штучному осіменінні [42, 43].

Статевий цикл корів, що триває від 18 до 21 доби включає дві, три, рідше чотири фолікулярні хвилі [29, 35, 44, 45]. Кількість фолікулярних хвиль регулюється секрецією фолікулостимулюючого гормону та естрогенів [46]. Фолікулярна хвиля була описана як синхронна поява групи фолікулів [44]. На початку фолікулярної хвилі у великої рогатої худоби виявляли приблизно 24 антральних фолікули, що мали діаметр 3 – 5 мм [29]. Інтенсивність фолікулярних хвиль та вибір домінантного фолікула залежить від чутливості до фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормону [44]. Також, на кількість фолікулярних хвиль впливає порода, вік, та пора року [47]. Підвищення концентрації фолікулостимулюючого гормону супроводжується появою нової фолікулярної хвилі через 1 – 2 доби. Кожен домінантний фолікул має рецептори до лютеїнізуючого гормону. Внаслідок секреції прогестерону, домінантний фолікул з часом регресує, що призводить до нового підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону та появи нової фолікулярної хвилі [44]. Окремі дослідження показують, що від кількості фолікулярних хвиль залежить тривалість статевого циклу: статевий цикл з двома фолікулярними хвилями є коротшим, ніж статевий цикл з трьома фолікулярними хвилями. Це пояснюється короткою лютеїновою фазою, внаслідок швидкої регресії жовтого тіла. [47, 48].

Овуляція у корів відбувається під дією кількох факторів. На овуляцію впливає синтез простагландинів, під дією яких відбувається регресія жовтого тіла. Зниження активності жовтого тіла супроводжується збільшенням активності домінантного фолікула. Як наслідок, посилюється синтез естрогенів, що стимулює появу тічки [49]. Зростання концентрації естрогенів призводить до сплеску ЛГ,

який є одним з основних механізмів, що запускають овуляцію [44, 50, 51, 52, 53].

Розвиток фолікулів у великої рогатої худоби залежить від синтезу гонадотропінів. Фолікул перебуває під впливом фолікулостимулюючого гормону до досягнення у діаметрі 8 мм, після чого основний вплив на фолікул здійснює лютеїнізуючий гормон [54, 55]. Зростання концентрації фолікулостимулюючого гормону передуює появі фолікулярної хвилі у великої рогатої худоби остання з яких завершується овуляцією доміантного фолікула [56, 57, 58, 59, 60, 61].

Внаслідок взаємодії лютеїнізуючого гормону з рецепторами цього гормону, відбувається вплив на різні процеси які відіграють важливу роль у репродуктивній системі, а саме: ріст фолікулів, дозрівання яйцеклітин, овуляцію та формування жовтого тіла. Слід зазначити, що поява рецепторів лютеїнізуючого гормону на гранульозних клітинах є визначальним процесом для дозрівання фолікула та овуляції [62]. Також, цей гормон спричиняє секрецію простагландинів, що є важливими у механізмі овуляції [63]. У випадках, коли концентрація лютеїнізуючого гормону є зниженою, спостерігають затримку розвитку овуляторного фолікула, овуляції та утворення жовтого тіла [64].

Для фізіологічного перебігу статевого циклу в корів можливою є концентрація естрогенів та прогестерону у крові [65]. Дія цих стероїдних гормонів відбувається за допомогою внутрішньоклітинних білків, які відповідають за розпізнавання та передачу дії цих гормонів [66]. Матка корів є найбільш чутливою до естрогенів у стадії еструсу, в той час як чутливість матки до прогестерону спостерігали на 2 – 5 добу після закінчення еструсу [67]. Естрогени та прогестерон регулюють ріст та диференціацію ендометрію [68]. Також естрогени сприяють васкуляризації ендометрію, посиленню секреторної функції у шийці матки та яйцепровадах, посиленню скоротливої функції матки та впливу на імунну систему [37].

Основною функцією фолікулів є синтез естрогенів [35]. Концентрація естрогенів залежить від розміру доміантного фолікула. Це пов'язано з тим, що гранульозні клітини відповідають за вивільнення цих гормонів, оскільки більший розмір фолікула має більшу кількість цих клітин [69]. Естрогени мають широкий

вплив на відтворювальну функцію. У першу чергу, вони посилюють ріст і розвиток фолікулів, а також, через механізм зворотного зв'язку з гіпоталамусом та гіпофізом, позитивно впливають на синтез фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів. Зростання концентрації естрогенів стимулює зміни в поведінці, що є необхідним для парування [35, 37, 48, 70].

Жовте тіло утворюється з клітин фолікула, що овулював і є продовженням фолікулярного розвитку, в якому передовуляторний сплеск лютеїнізуючого гормону індукує лютеїнізацію клітин фолікула, що стають головними компонентами для синтезу прогестерону. [35,71, 72, 73]. Ця тимчасова залоза складається з судинних ендотеліальних клітин, великих і малих стероїдогенних лютеїнових клітин, гладком'язових клітин, перицитів, фіброцитів та імунних клітин. Це вказує на те, що вона є неоднорідною тканиною [74, 75]. Жовте тіло зберігає свою активність протягом 16-17 діб після овуляції. У випадку якщо запліднення не відбулося, ендометрій матки синтезує простагландини, що провокує лютеоліз [76].

Прогестерон є важливим регулятором гонадотропін-рилізінг-гормону. В період, коли жовте тіло активно синтезує прогестерон, концентрація гонадотропін-рилізінг-гормону знижується, а за низького прогестерону, концентрація гонадотропін-рилізінг-гормону зростає, тобто прогестерон має негативний вплив на синтез гонадотропін-рилізінг-гормону. У свою чергу, висока концентрація естрогенів посилює синтез гонадотропін-рилізінг-гормону і досягає піку безпосередньо перед овуляцією, у передовуляторному виділенні лютеїнізуючого гормону [77]. Прогестерон сприяє диференціації залоз ендометрію і посилює їх секреторну функцію, зменшує секреторну функцію шийки матки, послаблює скорочення матки, діє як антагоніст естрогенів у імунній системі [37].

Під дією прогестерону спостерігають зміни в матці, які забезпечують імплантацію ембріону та фізіологічний перебіг вагітності [78]. Опубліковані дані свідчать, що, поруч з низькою концентрацією прогестерону, під час лютеїнової фази може порушувати дозрівання фолікулів. А це, своєю чергою, призводить до аномального розвитку яйцеклітини та ранньої загибелі ембріону. Також до порушення імплантації призводить низька концентрація прогестерону під час

запліднення [63]. Препарати, які використовують для підвищення концентрації прогестерону протягом ранньої лютеїнової фази у молочних порід корів, мали позитивний вплив на розвиток ембріонів [79, 80].

1.3. Затримка посліду та інволюція матки у корів

У корів послід повинен відділитися протягом кількох годин після родів, а протягом першого тижня спостерігають швидке відновлення матки [81]. Вагітність ссавців супроводжується пригніченням імунітету. У випадках, коли імуносупресія зберігається після родів, такі особини можуть бути схильними до захворювання матки [82]. У післяродовий період відбуваються значні фізіологічні зміни, що призводять до відновлення матки, шийки матки, піхви та вульви [83]. Саме шийка матки та цервікальний секрет є важливим анатомічним бар'єром, що запобігає потраплянню мікроорганізмів у матку [37]. У період, коли бар'єрна функція шийки матки порушена, мікроорганізми потрапляють у просвіт матки. Приблизно у 90% корів спостерігають бактеріальне обсіменіння протягом двох тижнів після родів [83].

Затримка посліду – це затримання післяродових оболонок у родових шляхах довше ніж 24 години після родів. Це може призвести до погіршення процесу інволюції. Причинами цієї патології можуть бути: народження двох телят, дистоція, мертвонароджені плоди, індуковані пологи, аборти, вікові зміни в репродуктивному тракті, сезонність та інше. Ключовим фактором у патогенезі затримання посліду є недостатньо швидке руйнування зв'язку котеледон-карункул після родів. Це відбувається внаслідок порушення імунної системи, що фізіологічно має руйнувати плаценту. Інбридинг може бути однією з причин послаблення активності імунної системи, оскільки у таких тварин спостерігають послаблення хемотаксису нейтрофілів та концентрації інтерлейкіну-8 (IL-8). Відсутність чи послаблення скорочення міометрію матки відіграє незначну роль у виникненні затримання посліду. Вважається, що ця патологія може бути фактором ризику у розвитку ендометриту [84, 85, 86, 87, 88]. Також причиною ендометриту може бути гіпокальціємія та мастит [89].

Інволюція матки необхідна для успішного відновлення тканин та подальшого

запліднення. Важливими для інволюції є інтенсивність скорочення міометрію, усунення бактеріальної інфекції та регенерації ендометрію. Внаслідок дії окситоцину та простагландинів відбувається зменшення розмірів матки. Інволюція матки вважається завершеною у випадках, коли обидва роги пальпуються у тазовій порожнині та мають однаковий розмір [90]. Відновлення статевої циклічності у корів після родів забезпечує скоординована дія гіпоталамуса, гіпофіза, яєчників та матки. Відбувається це під первинною дією фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів [91].

1.4. Післяродові запальні процеси в матці корів

Інфекції родових шляхів завдають економічних збитків українським та зарубіжним фермерським господарствам [81, 92]. На сучасних фермерських господарствах, продуктивність корів вимагає інтенсивної роботи всіх систем організму. Це є наслідком схильності корів до гінекологічних захворювань [93]. Метою відтворення молочного стада на фермерських господарствах є запліднення корів в оптимальний термін після родів. Для цього потрібно забезпечити процес інволюції матки та лікування запального процесу в ній, оскільки це погіршує відтворювальну функцію корів і веде до неплідності [94]. Іншим фактором, що негативно впливає на прибуток фермерського господарства, є зменшення молочної продуктивності через субклінічний ендометрит [95].

Залежно від тканин матки, у яких відбувається запалення, інфекції матки поділяють на: ендометрит – запалення слизової оболонки матки, міометрит – ураження м'язового шару, периметрит – запалення серозного шару матки. За характером маткового ексудату поділяють на катаральний, гнійно-катаральний та дифтеретичний. За перебігом ендометрит поділяють на гострий, хронічний та субклінічний [93].

Метрит або периметрит – це запалення всіх шарів матки. Проявляється після родів та пов'язаний з патологічними родами, травмами матки, значним накопиченням мікроорганізмів та порушенням метаболізму [37]. Порушення функції є основою запального процесу. Оскільки однією з основних функцій ендометрію є відтворення, зниження фертильності є проявом при ендометриті.

Механізм, що спричиняє зниження заплідненості при ендометриті не вивчений повністю, але він включає негативний вплив токсинів мікроорганізмів на спермії, порушення ендокринного балансу та статевої циклічності, порушення імплантації ембріона та інші [91].

Ендометрит – це запалення ендометрію. При гістологічному дослідженні ця патологія характеризується десквамацією епітелію, інфільтрацією лейкоцитами, набряком строми ендометрію [37].

За клінічними ознаками запалення матки було запропоновано поділяти на післяродовий метрит, клінічний метрит, субклінічний ендометрит та піометру [94].

Післяродовий метрит – це гострий запальний процес, що супроводжується інфікуванням матки мікроорганізмами протягом 10 діб від родів. Спостерігають збільшення матки, червоно-коричневі виділення з родових шляхів, підвищення температури тіла вище 38,5 С, дегідратацію, зниження молочної продуктивності. Причинами можуть бути затримка посліду, мертвонароджені плоди, народження телят-двійнят [94].

Клінічний ендометрит характеризується наявністю гнійного ексудату після 21 доби від родів та діаметром шийки матки більше 7,5 см [94].

Субклінічний ендометрит запропоновано діагностувати на основі цитологічного дослідження ексудату з матки при відсутності гнійних виділень [94, 96, 97].

Піометра характеризується накопиченням гнійного ексудату в матці. Діагноз ставиться на основі ультразвукового дослідження, при якому спостерігають жовте тіло в яєчнику, накопичення ексудату в просвіті матки, збільшення діаметра матки [94]. Піометра найчастіше зустрічається у корів, в яких відбулася хоча б одна овуляція після родів [37].

1.5. Етіологія субклінічного ендометриту у корів

Бактеріальне обсіменіння матки зазвичай вважається нормою і не завжди може бути пов'язане з патологією матки, але післяродове запалення матки зазвичай починається з бактеріального забруднення [94, 98, 99]. За фізіологічного відновлення після родів, матка може самостійно подолати інфекцію. Та посилена

дія прогестерону пригнічує вироблення секрету матковими залозами, скорочення міометрію, фагоцитарну активність нейтрофілів [84]. Розвиток інфекційного процесу також залежить від концентрації прогестерону, фагоцитарної активності лейкоцитів та здатності ендометрію до регенерації [94]. У перший тиждень після родів, приблизно у 40 % молочного поголів'я спостерігають післяродовий метрит. Протягом трьох тижнів після родів у 15 % – 20 % корів спостерігають клінічний ендометрит, а субклінічний ендометрит спостерігають приблизно у 30 % дійного стада [84].

Escherichia coli вважається поширеним мікроорганізмом, що може спричинити метрит у корів [93]. У дослідженні в якому було показано взаємодію мікроорганізмів матки корів при запаленні матки виявили, що клінічний ендометрит характеризувався обсіменінням *Fusobacterium*, *Trueperella*, *Peptoniphilus*, а у корів з субклінічним ендометритом виявляли *Fusobacterium*, *Trueperella*, *Peptoniphilus*, *Porphyromonas*, *Parvimonas*, *Bacteroides*, *Helcococcus*, *F. necrophorum* та *T. Pyogenes*. Досліджено, що збудники матки можуть допомагати один одному в уникненні захисних механізмів у матці та взаємодіяти у колонізації ендометрію [100].

Інші автори вважають, що, поряд з *Escherichia coli*, найпоширенішими мікроорганізмами у матці є *Arcanobacterium pyogenes*. Також в матці часто зустрічають *Prevotella species*, *Fusobacterium necrophorum* та *Fusobacterium nucleatum*. *Escherichia coli* в перші дні після родів чинить негативний вплив на нейроендокринну регуляцію функції відтворення у корів. Ці мікроорганізми, також можуть посилювати інфікування матки іншими патогенами. Та найважчі ураження ендометрію спричиняють *A. Pyogenes*. Вони утворюють пори в клітинах ендометрію і призводять до осмотичної загибелі [82]. Це відбувається за допомогою піолізину, що виробляє цей мікроорганізм [91]. *Fusobacterium necrophorum* виробляє лейкотоксин, а *Prevotella melaninogenicus* – речовину, що пригнічує фагоцитоз. *A. pyogenes*, *F. necrophorum* та *Prevotella* підвищують імовірність та важкість перебігу ендометриту. Травми отримані під час родів покращують адгезію мікроорганізмів, а лохії є хорошим середовищем для росту

цих мікроорганізмів [82].

Ліпосахариди (LPS) – це ендотоксин мікроорганізмів, що пригнічує синтез гонадотропін-рилізинг-гормону та лютеїнізуючого гормону. Отже, при бактеріальній інфекції пригнічується розвиток фолікулів та овуляція [82, 101, 102]. Було виділено новий штам *Escherichia coli* (EnPEC), який є більш стійким. Така вірулентність забезпечується LPS, що є основним компонентом зовнішньої мембрани і який провокує стійке запалення в матці. Іншим фактором вірулентності є фібрин-манозоспецифічний антиген типу 1 (FimH), що посилює взаємодію клітин господаря та бактерій. Також, було показано, що концентрація LPS була вищою у фолікулах корів хворих на субклінічний ендометрит [91]. Високі концентрації LPS призводять до невідповідного мікросередовища в передовуляторному фолікулі [103]. Ці процеси пояснюють пригнічення відтворювальної функції при запаленні матки [91].

Вважається, що бичачий герпесвірус 4 (BoHV-4) уражає матку корів після родів. Цей вірус швидко розмножується у клітинах ендометрію та епітелію і руйнує їх [82, 104].

Метаболічні порушення та негативний енергетичний баланс посилюють ризик розвитку субклінічного ендометриту у корів, що перешкоджає повноцінній імунній відповіді [105].

Ендометрит має широкий спектр етіологічних чинників. Основними причинами виникнення запалення матки є сезон отелення, годівля, патологічні роди, затримка посліду, метрит, гіпокальціємія, мастит, негативний енергетичний баланс [89].

1.6. Патогенез субклінічного ендометриту у корів

Первинний захист ендометрію від мікроорганізмів забезпечує вроджена імунна відповідь, що включає Toll-подібні рецептори (TLR), антимікробні пептиди (AMP) та білки гострої фази [82].

Група TLR включає 10 рецепторів, які найчастіше виявляють в імунних клітинах. TLR1, TLR2, TLR6 розпізнають бактеріальні ліпіди. TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 розпізнають нуклеїнові кислоти від вірусів. TLR9 також розпізнає

бактеріальне ДНК. TLR4 розпізнає LPS від грам-негативних бактерій. TLR5 розпізнає бактеріальний білок флагелін [82, 106, 107, 108]. Здатність TLR1, TLR2 та TLR6 виявляти та реагувати на бактеріальні ліпопептиди є важливим для початку запального процесу в матці [106]. TLR-4 діє в комплексі з мембранним глікозил фосфатидилінозитол-зв'язаним білком (CD14). Останній міститься на поверхні клітин ендометрію та макрофагах. CD14 спочатку зв'язує бактеріальні LPS, після чого зв'язує TLR4. Цей комплекс стимулює синтез медіаторів запалення. Експресія CD14 пов'язана з надходженням макрофагів у тканини матки [109].

У тканинах тварин, що хворі на субклінічний ендометрит спостерігали підвищену експресію генів, які кодують медіатори запалення: хемокіни (CXCL5 та CXCL8), цитокіни (інтерлейкін-1А (IL1A), інтерлейкін-1Б (IL1B)) та фактор некрозу тканин- α (TNF- α), гаптоглобін, що є білком гострої фази [91]. В інших дослідженнях спостерігали зростання концентрації TNF- α , інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-10 (IL-10) у корів з субклінічним ендометритом. Таке зростання концентрації посилює активність імунних клітин у матці та в крові [110, 111, 112]. IL-1B бере участь у гострому та хронічному запальному процесі і є потужним стимулятором Т- і В-лімфоцитів. Активність IL-1B посилюється на дію ендотоксинів і відображає важкість інфекції [109]. IL-6 регулює синтез білків гострої фази і диференціацію В-лімфоцитів. Більш високу концентрацію IL-6 спостерігали в крові корів у післяродовий період та в крові корів, хворих на субклінічний ендометрит. Посилення синтезу IL-6 відбувається внаслідок дії LPS, IL-1B, та фактору некрозу клітин (TNF- α). TNF- α , у свою чергу, синтезується макрофагами, Т-лімфоцитами та клітинами яєчників, посилює синтез простагландинів з ендометрію та бере участь у лютеолізі [109, 113]. Концентрація TNF- α вважається важливим етапом у циклічних змінах яєчників корів. Висока TNF- α посилює активність каспази-3, що може призвести до зниження синтезу прогестерону [114]. IL-8 – це хемокін, що синтезується попередньо активованими моноцитами та макрофагами. Він забезпечує надходження нейтрофілів до місця запалення [109, 113]. Також, отримані дані свідчать, що IL-8 стимулює підвищення концентрації TNF- α [114].

Муцин 1 (MUC1) – це трансмембранний білок, функція якого полягає у захисті ендометрію при запальних реакціях [82].

Білки гострої фази – складові крові, що синтезуються у гепатоцитах. Їх функція полягає у захисті організму, що є частиною імунної відповіді на запальний процес, травми, інфекції, стрес, неоплазію [115, 116, 117]. Вони синтезуються у печінці у відповідь на підвищення концентрації цитокінів у крові та посилення експресії генів у матці. Зростання концентрації білків гострої фази (α 1-кислий глікопротеїн, гаптоглобін та церулоплазмін) у крові, пов'язане з важкістю бактеріального забруднення у матці після родів. У процесі інволюції, концентрація цих білків знижується [91]. У корів, хворих на субклінічний ендометрит спостерігали високу концентрацію гаптоглобіну на 35 добу після родів [118]. С-реактивний білок синтезується в печінці і є елементом вродженого імунітету. Цей білок реагує з рецепторами фагоцитарних клітин і посилює синтез прозапальних цитокінів. Зростання концентрації С-реактивного білка спостерігали у сироватці корів хворих на субклінічний ендометрит. Вважається, що синтез цього білка пов'язаний з активністю ІЛ-8 та TNF- α [114]. Визначення концентрації білків гострої фази у крові та у секреті матки можуть бути важливим діагностичним показником клінічного та субклінічного ендометриту [110, 119].

Цитокіни зв'язують споріднені рецептори, що призводить до запалення та подальшого продукування антимікробних пептидів, ейкозаноїдів та активних форм кисню. Ці ж складові крові викликають системні запальні реакції, включаючи пірексію, генералізовану вазодилатацію та інші процеси [91].

Нейтрофіли, що присутні у матці при субклінічному ендометриті у корів є наслідком активності цитокінів та комплексу CD14 з Toll-подібними рецепторами (TLR) [99, 110, 120]. Надмірна активність цитокінів може послаблювати імунну відповідь, що призводить до хронічного запалення [110]. Також, ці речовини мають негативний вплив на стероїдогенез та овуляцію [121].

Активність нейтрофілів у ендометрії є реакцією організму на інфекцію. Як вже зазначалося, це відбувається внаслідок вивільнення цитокінів з лімфоцитів [37]. Було доведено, що зростання лейкотрієну Б4 (LTB4) веде до посилення

активності нейтрофілів [122]. Фактором, що стимулює вихід нейтрофілів з кров'яного русла у тканини матки, є ІЛ-8. Поруч з ЛТВ4, ІЛ-6 також бере участь в активації нейтрофілів. Цей же інтерлейкін модулює гострий запальний процес. Вважається, що залучені інтерлейкінами нейтрофіли утворюють гнійні виділення у тварин з післяродовим метритом [106]. Одночасне зростання ІЛ-8 та TNF- α в ендометрії при субклінічному ендометриті стимулює зростання концентрації нейтрофілів у крові та їх міграцію у тканини матки [114]. Окрім нейтрофілів, активуються також макрофаги, лімфоцити еозинофіли та тучні клітини. Еозинофіли та тучні клітини зв'язуються з ІgE, які в свою чергу, сприяють вивільненню TNF- α , гістаміну, простагландинів, інтерлейкінів та хемотаксичний фактор для взаємодії з імунними клітинами. Еозинофіли також виділяють медіатори запалення та речовини, що руйнують мікроорганізми [37].

Прогестерон та естрогени мають імуномодулюючу дію [37]. Вважається, що прогестерон пригнічує імунну відповідь, а естрогени захищають матку від інфекцій [123]. Після дослідження на щурах дійшли висновку, що посилення імунної відповіді за рахунок антигенів відбувається під дією естрогенів. Прогестерон послаблює секрецію простагландинів. Таку ж функцію має естроген але на значно меншому рівні [37]. У післяродовий період у репродуктивних органах корів спостерігають інтенсивне наповнення кров'ю. Це забезпечує тісний зв'язок між маткою та яєчниками і, як наслідок, попадання простагландинів до фолікулів [91]. Простагландини спричиняють лютеоліз жовтого тіла. Це призводить до зменшення концентрації прогестерону та подальшого еструсу зі зростанням концентрації естрогенів. Естрогени посилюють скорочення матки, що в свою чергу очищає матку від інфекцій [84].

1.7. Сучасні методи діагностики субклінічного ендометриту у корів

Оскільки субклінічний ендометрит у корів зазвичай проходить без виражених клінічних ознак, для постановки діагнозу було запропоновано використовувати цитологічне дослідження секрету матки. У більшості досліджень рекомендують використовувати цитологічну щіточку для отримання матеріалу, рідше – промивання просвіту матки. При мікроскопічній оцінці

пропонують вважати позитивним діагноз при наявності певної кількості нейтрофілів у матеріалі. Між 22 та 33 добою після родів кількість нейтрофілів повинна становити $>18\%$. Між 34 та 47 добою кількість нейтрофілів повинна становити $>10\%$. Між 40 та 60 добою позитивним вважається діагноз при наявності нейтрофілів більше 5% [94, 96, 97, 124, 125, 126]. При встановленні діагнозу на субклінічний ендометрит важливо досліджувати власне матку. При заборі матеріалу з піхви або вагіноскопії неможливо точно локалізувати запальний процес, оскільки ураження може також бути у піхві чи шийці матки [127].

Повідомляється, що при цитологічному дослідженні маткових виділень, наявність нейтрофілів та бактеріальне забруднення просвіту матки мало низьку кореляцію. Автори дійшли висновку, що у більшості корів запалення матки спричиняли не бактерії, а нейтрофіли під дією факторів, що регулюють їх активність [128]. Інші дослідження підтверджують цю теорію, оскільки при наявності нейтрофілів у матці не було підтверджено присутності специфічних мікроорганізмів. Автори припускають, що після подолання інфекції, запалення залишається і є етапом відновлення матки. Також, на думку авторів, запалення може підтримуватися іншими мікроорганізмами, які не були виявлені цим дослідженням [127]. Якщо висока концентрація нейтрофілів зберігається на високому рівні після 30 доби після родів, репродуктивна функція корів зазнає негативного впливу [129, 130]. Інші автори стверджують про наявність бактерій у всіх корів, що показали позитивний діагноз на субклінічний ендометрит при цитологічному дослідженні. Бактеріями, що вражали матку, були *E. Coli* та *Staphylococcus* [131].

Застосовуючи ультразвукове дослідження матки відзначали накопичення рідини в матці, збільшення рогу матки та діаметра шийки матки. Ці зміни в основному пов'язані з ростом бактерій та субінволюції матки. Зміни у корів з субклінічним ендометритом є маловивченими. Основну увагу зосереджують на ехоструктурних змінах ендометрію порівнянно зі здоровими коровами [132]. Повідомляється, що у більшості корів, хворих на субклінічний ендометрит, спостерігали вміст у порожнині матки, а також потовщення її стінок [133].

Збільшення діаметра шийки матки також є важливим при оцінці ультразвукової картини і може вказувати зокрема на субклінічний перебіг ендометриту [134].

Гістологічне дослідження ендометрію корів надає цінну інформацію про присутність запалення у матці. За допомогою цього методу можна отримати дані про стан поверхневих та глибоких шарів ендометрію, тоді як при цитологічному дослідженні виділень матки, оцінюється лише поверхневий шар [127]. Цитологічне дослідження ексудату з матки є простим у виконанні, що може бути проведене у лабораторії чи відразу у господарстві. Однак, для кращого розуміння процесу його рекомендують доповнювати взяттям біопсії з подальшим гістологічним дослідженням та ультрасонографічного дослідження матки [135].

Іншим точним діагностичним методом вважається виявлення інтерлейкінів та гаптоглобіну. Концентрацію цих білків рекомендують визначати у крові та змивах матки корів [110]. Механізми їх дії описуються у попередньому розділі.

1.8. Лікування запальних процесів у матці корів

Основою лікування ендометриту є виведення ексудату з матки, застосування протимікробних препаратів, що усуває бактерії у порожнині матки та в ендометрії, стимуляції овуляції, лікування не повинно пригнічувати захисні механізми матки та усувати негативний вплив ендометриту на відтворювальну функцію у корів. Важливо, щоб лікування субклінічного ендометриту не впливало на якість м'ясних продуктів та молока [81, 136, 137].

Для лікування внутрішньоматкових інфекцій найчастіше застосовують внутрішньоматкове або парантеральне введення антибіотиків [125, 138, 139, 140, 141, 142]. Рекомендують застосовувати цефалоспорини третього покоління: цефтіофур гідрохлорид у дозі 2,2 мг/кг, внутрішньом'язово, один раз на добу, протягом п'яти діб; вільна кислота кристалічного цефтіофуру у дозі 6,6 мг/кг, підшкірно коло основи вуха двічі з інтервалом 72 години. Також, у внутрішньоматкових препаратах широко застосовується тетрациклін, пеніцилін, цефепірін, хлорамфенікол, гентаміцин, спектиноміцин, сульфаніламідні препарати, розчин Люголя, нітрофурал, йод та хлоргексидин. З іншого боку, препарати йоду для внутрішньоматкового введення не рекомендовані, оскільки цей

препарат може призвести до некрозу ендометрію [84, 138, 143, 144, 145]. Для внутрішньоматкового введення рекомендують застосовувати цефепіміну бензатин, який при субклінічному ендометриті у корів покращує репродуктивні показники. Зазначається, що цей препарат ефективніше діє після 27 доби після родів, застосування цефепіміну бензатину до цього періоду не давало очікуваного результату [84, 146]. Внутрішньоматкове застосування цефепіміну рекомендують двічі протягом 14 діб у корів з ендометритом. Зазначають, що така схема покращила репродуктивні показники тварин. Про те, як зазначають автори, це дослідження потребує глибшого аналізу й застосування точніших методів дослідження [147]. Внутрішньоматкові препарати показали свою ефективність у концентрації кількості діючої речовини в ендометрії. Але для лікування глибших шарів їхнє застосування не рекомендоване, оскільки діюча речовина цих препаратів не досягає потрібної концентрації [148, 149].

Поєднання двох або трьох антибіотиків часто застосовується у практиці лікування субклінічного ендометриту. Здебільшого це гентаміцин, левоміцетин та енрофлоскацин. Та навіть при внутрішньоматковому застосуванні ці препарати потрапляють у молоко [150].

Одноразове внутрішньом'язове введення окситетрацикліну запропоновано для лікування субклінічного ендометриту у корів. При введенні спостерігали незначну абсорбцію у кров, терапевтична дія в основному спостерігається в просвіті матки та ендометрії [151]. Ефективним у лікуванні субклінічного ендометриту в корів є внутрішньоматкове введення цефазоліну або цефалексину. Оцінку проводили на основі кількості нейтрофілів у цитологічному дослідженні, концентрації лімфоцитарної естради, зміни кислотно-лужного балансу виділень зі статевих органів та покращення відтворювальної здатності корів. Порівняння дії цих антибіотиків показало, що на основі кількості запліднених корів після лікування, ефективнішою була терапія із задаванням цефазоліну [152].

Вітчизняні вчені виявили низьку активність бензилпеніциліну, стрептоміцину, тетрацикліну і доксицикліну до виділених збудників ендометриту. А препарати, що рідко застосовуються на практиці показали високу активність.

Серед цих препаратів акцентують увагу на таких: фурамаг, цефтріаксон, цефіпім, цефоперазон, цефатоксим, цефтазидин, та препаратах фторхінулонового ряду. У публікації зазначається, що чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів не є постійною. Тому перед початком лікування потрібно провести дослідження на чутливість мікрофлори до антибіотиків. Серед препаратів фторхінулонового ряду повідомляють про ефективність застосування левофлоксацину у корів хворих на субклінічний ендометрит. [153, 154].

Оскільки застосування антибіотиків припадає на лактацію, рекомендують уникати їх застосування. Альтернативою у лікуванні ендометриту є введення простагландинів для послаблення активності жовтого тіла [81]. Інша дія простагландинів полягає у короткочасному стимулюванні скорочення матки, через рецептори у клітинах міометрію [84]. Був запропонований інший механізм, в якому простагландини стимулюють синтез матричної металопротеїнази-2 та проматричної металопротеїнази-9 з тканин матки. Ці білки беруть участь у розщепленні позаклітинного матриксу, порушуючи структуру колагену типу 4. Це може сприяти скороченню міометрію незалежно від стадії статевого циклу [155, 156]. Простагландини також підвищують концентрацію естрогенів та посилюють імунну відповідь. Застосування цього препарату при відсутності жовтого тіла у корів має сумнівний характер. Лікування простагландинами не має впливу на якість молока, тому є рекомендованим та широко застосовується на практиці [151]. Їх ефективність була кращою порівняно з пеніциліном чи тетрацикліном [157]. З іншого боку, при застосуванні простагландинів, виявили зниження відсотків запліднених корів. Тому важливо переконатися у наявності жовтого тіла перед початком лікування [158]. В іншій публікації, на основі математичного аналізу, дійшли до висновку, що не рекомендують лікувати ендометрит, використовуючи простагландини, оскільки такі терапевтичні схеми не покращують відтворювальну функцію у корів [159]. Існують суперечливі дані про те, що у корів спостерігали утворення кіст яєчників після повторного застосування простагландинів, проте у інших дослідженнях навпаки, вказували на зниження кількості утворення кіст яєчників при схожій терапевтичній схемі [160].

Застосування естрадіолу у дозі 5 – 10 мг на одне введення для лікування субклінічного ендометриту у корів потрібно обмежувати і задавати тільки в окремих випадках. Цей гормон стимулює скорочення міометрію та посилює фагоцитоз. Однак, його ефективність у лікуванні є меншою порівняно з простагландінами та антибіотиками. Цей гормон має негативний вплив на якість молока, лактацію та призводить до утворення кіст яєчників [151].

Серед методів лікування субклінічного ендометриту запропоновано застосовувати внутрішньоматкове введення розчину озону у дозі 50 мкг/мл. Розчин об'ємом 50 мл вводили у просвіт матки катетером, проводили масаж матки і видаляли вміст. Після лікування спостерігали зменшення кількості нейтрофілів за допомогою цитологічного дослідження вмісту матки. Озон забезпечує протимікробну та протизапальну дію, посилює активацію метаболізму еритроцитів. Повідомляють, що ефективність застосування озону така ж, як і при застосуванні антибіотиків. Перевага озону полягає в тому, що у бактерій не спостерігали резистентності до нього. Тому такий метод може бути застосований у всіх корів після родів як рутинна терапія для попередження післяродових інфекцій [161]. Ефективність лікування корів з субклінічним ендометритом досліджували й вітчизняні вчені. Попередньо для відкриття шийки матки застосовували 2 % олійний розчин синестролу, а після цього – внутрішньоматково озонову кукурудзяну олію та комплексний препарат на основі озонованої кукурудзяної олії та спиртового розчину прополісу. Відзначили високу ефективність та економічну вигоду лікуванням цими препаратами [162].

З'ясовано, що на репродуктивну систему корів впливає кількість нейтрофілів у ендометрії після другого тижня від родів. Для лікування корів з запаленням матки використовують мелоксикам протягом чотирьох днів. Після застосування цього препарату спостерігали незначне послаблення запального процесу, зниження концентрації гемоглобіну та зниження активності нейтрофілів. Автори дійшли висновку, що застосування нестероїдних протизапальних препаратів потребує оптимізації дозування та більш глибокого вивчення механізму дії [130].

В одному з досліджень було використано гіперімунну сироватку проти

Arcanobacterium pyogenes та *E. Coli* для лікування субклінічного ендометриту у корів. За результатами лікування спостерігали майже однакову ефективність гіперімунної сироватки порівняно із застосуванням окситетрацикліну та порівняно із застосуванням простагландинів. У висновках, автори зазначають, що гіперімунна сироватка може бути альтернативою антибіотикам для лікування субклінічного ендометриту у корів [163].

Ще однією альтернативою антибіотикам може бути формосульфатіазол, що є сульфаніамідом. Його ефективність встановили порівняно з цефепірином. Іншою перевагою цього препарату є те, що формосульфатіазол успішно протидіє широкому спектру бактерій і може бути використаний на господарствах, у випадках, коли неможливо зробити посів та чутливість до антибіотиків, а призначення ветеринарного лікаря ґрунтується на анамнезі, клінічних ознаках та на власному досвіді [164].

1.9. Узагальнення огляду літератури

На основі результатів опрацьованої літератури, констатуємо, що патології матки у корів мають значне поширення в Україні та за її межами. Важливо зазначити, що субклінічний ендометрит привертає широку увагу дослідників зі всього світу, оскільки ця патологія супроводжується стійкою неплідністю та відсутністю клінічних ознак. Складність у діагностиці субклінічного запалення матки призводить до довготривалої неплідності, неправильного лікування та економічних втрат підприємствами. Відомо, що сучасні тенденції ветеринарної медицини спрямовані на пошуки нових методів діагностики та лікування субклінічного ендометриту. Метою розробки нових схем лікування є створення альтернативних методів, які дозволять звести до мінімуму використання антибіотиків. Використання цих препаратів веде до їх накопичення у продуктах тваринництва і, як наслідок, до споживання їх людиною. Зазначаємо про неконтрольоване використання антибіотиків, що призводить до виникнення стійких штамів мікроорганізмів. Глибше вивчення діагностики, етіології, патогенезу та методів лікування субклінічного ендометриту дасть змогу кваліфіковано підійти до вивчення цієї проблеми.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

2.1. Вибір напрямів досліджень

У роки незалежності України, поруч з розвитком великих та малих фермерських господарств, особливу увагу лікарів ветеринарної медицини привертає проблема щодо відтворення великої рогатої худоби. Потреба у регулярному отриманні продуктів тваринництва ставить нові цілі перед ворибниками та науковцями.

Для правильного ведення господарської діяльності, стабільного отримання доходу у господарствах з різною формою власності та для регулярного поповнення стада, важливим питанням є ритмічне отримання нащадків від корів.

Серед відомих проблем, які знижують відсоток запліднення у корів, є, зокрема, така патологія, як субклінічний ендометрит. Ця патологія не супроводжується вираженими клінічними ознаками, як наслідок – важко діагностується і збільшує кількість запліднень на одне осіменіння. Недостатнє розуміння патогенезу розвитку даної патології сповільнює розробку препаратів для лікування субклінічного ендометриту. У свою чергу, більшість схем лікування включає антибіотики, що має негативний вплив окремо на корову, загалом на молочне стадо та на продукти тваринництва.

У теперішній час вітчизняні та зарубіжні вчені шукають нові методи лікування й ранньої діагностики субклінічного ендометриту у корів.

2.2. Матеріали і методи досліджень

Дослідження за темою дисертаційної роботи проводилися протягом 2013 – 2019 років на базі кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г. В. Зверєвої Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Клінічні дослідження на коровах проводили на базі ПСП «Шпанівське» Рівненського району Рівненської області та на базі ПАФ «Білий Стік» Сокальського району Львівської області. Гістологічні та імуногістохімічні дослідження проводили на базі кафедри фізіології і відтворення тварин Жешувського університету, визначення

кількості білків крові проводили на базі кафедри відтворення та клініки сільськогосподарських тварин Вроцлавського природничого університету, фармакологічні – на базі Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів.

Дослідження проводили згідно зі схемою представленою на рис. 2.1.

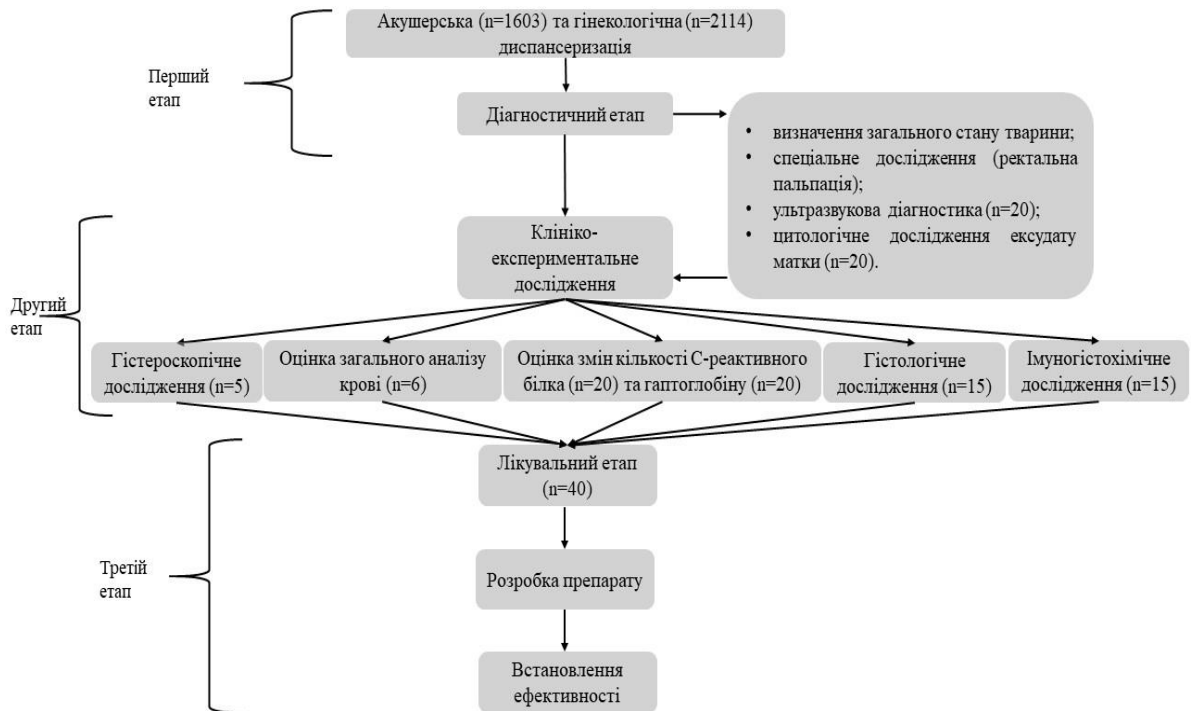


Рис. 2.1. Схема дослідження.

На першому етапі досліджень було проведено акушерську та гінекологічну диспансеризацію, що дало змогу визначити причини та види неплідності корів у господарствах на базі ПСП «Шпанівське» Рівненського району Рівненської області та на базі ПАФ «Білий Стік» Сокальського району Львівської області. Також було проведено акушерську диспансеризацію (n=1603), гінекологічну диспансеризацію (n=2114), цитологічне дослідження ексудату матки (n=20) та ультразвукове дослідження (n=20) матки. На основі результатів цитологічного дослідження ексудату матки було сформовано дві групи тварин. Контрольна група (К) включала клінічно здорових тварин, дослідна група (Д) включала корів, хворих на субклінічний ендометрит.

На другому етапі було проведено клініко-експериментальні дослідження, які включали: гістероскопічне дослідження (n=5), загальний аналіз крові (n=6),

визначення кількості С-реактивного білка (n=20) та гаптоглобіну (n=20) у сироватці крові, гістологічне дослідження ендометрію (n=15), імуногістохімічне дослідження ендометрію (n=15).

На третьому етапі проводили розробку препарату та схему лікування корів (n=40), хворих на субклінічний ендометрит, а також визначали ефективність лікування.

Акушерська диспансеризація включала аналіз перебігу вагітності та проведення комплексу діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів, які б забезпечили фізіологічний розвиток плода, перебіг родового процесу та післяродового періоду, за методиками, описаними Зверєвою Г. В., Хомином С. П., Яблонським В. А., Косенком М. В. та ін. [5, 23, 165, 166].

Акушерська диспансеризація здійснювалася у відповідні періоди при запуску та сухостою корів та включала спостереження за перебігом родів та післяродовим періодом. Акушерська диспансеризація включала такі етапи:

1. діагностичний етап:
 - 1.1. діагностика тільності;
 - 1.2. дослідження загального клінічного стану корів на 6, 7, 8, 9 місяці тільності;
 - 1.3. аналіз годівлі, раціону та відповідних умов утримання тварин;
 - 1.4. гематологічні дослідження у корів на різних термінах тільності;
 - 1.5. біохімічні дослідження крові корів у окремі терміни тільності;
2. профілактичний етап:
 - 2.1. у період зимово-стійлового утримання корови, які перебували у сухостійному періоді, проводили корекцію вітамінно-мінерального обміну;
3. лікувальний етап:
 - 3.1. проведення коровам зі встановленим діагнозом лікувальних заходів.

Акушерська диспансеризації передбачала збір анамнестичних даних, зокрема, даних про перебіг останньої вагітності, родів і післяродового періоду, час осіменіння і його результативність, захворювання (у тому числі гінекологічні), їх терапія й ефективність, молочна продуктивність корів.

Загальноприйнятими методами в клінічній практиці встановлювали температуру тіла, пульс, дихання й кількість скорочень рубця.

Після огляду зовнішніх статевих органів проводили вагінальне дослідження за допомогою вагінального дзеркала, яке вводили у піхву. При дослідженні вагінальної частини шийки матки звертали увагу на складчастість слизової оболонки, її колір, форму, стан і прохідність каналу.

Ректальним дослідженням встановлювали розміщення шийки, тіла і рогів матки, величину, консистенцію, ригідність, стан яєчників.

При дослідженні яєчників звертали увагу на їх розміщення, форму, величину, консистенцію, рухливість, стан поверхні, наявність фолікулів і жовтих тіл.

Процес лютео-фолікулогенезу та перебіг пуерперального періоду контролювали за допомогою клінічного дослідження. На першу – третю добу проводили візуальну оцінку післяродових виділень із зовнішніх статевих органів. На сьому – одинадцятую добу при можливості проводили ректальну пальпацію яєчників для встановлення наявності жовтого тіла. На п'яту – чотирнадцятую добу ректальним дослідженням оцінювали стан матки та виділення із статевих органів.

Патологію третьої стадії родів, затримання посліду встановлювали у тих випадках, коли він не відокремлювався протягом 6 годин після виведення плоду.

Субінволюцію матки визначали за наявністю у перші доби після родів кров'янистих лохій або за відсутністю їх виділення в перші 6 – 7 діб після родів. При проведенні ректального дослідження встановлювали атонію матки, що характеризується розміщенням у черевній порожнині, дряблою консистенцією з слабо вираженими повздовжніми складками, флуктуацією, через стінку матки пальпуються карункули.

Діагноз гострий післяродовий ендометрит встановлювали на підставі виділень із зовнішніх статевих органів гнійного ексудату сіро-бурого чи жовто-бурого кольору, який виявляли при лежанні тварини та при масажі матки через пряму кишку. При ректальному дослідженні відзначали збільшення матки в об'ємі, дряблі стінки, тістуваті, атонічність матки, інколи болючість.

Процес інволюції статевих органів встановлювали за допомогою ректального

дослідження для визначення розміщення рогів матки у тазовій порожнині та набуття ними розмірів, що були до тільності.

Проведення акушерської диспансеризації у кожному окремому господарстві здійснювали поетапно:

1. Перший етап проводили під час запуску тварин, переведення їх у сухостійну групу (цех) розпочиналося у період за 2 – 1,5 місяці до родів. При цьому враховували пору року, повноцінність раціонів годівлі. 10 % корів, які були в періоді запуску брали кров та сечу для лабораторних досліджень. Після аналізу проведених досліджень розробляли методи і способи додаткового забезпечення організму тварин вітамінно-мінеральними речовинами. У всіх випадках враховували співвідношення між Са і Р та цукрово-протеїнове співвідношення в раціоні;

2. Другий етап акушерської диспансеризації – проводили у родильному відділенні (цеху отелень), спостерігаючи за появою у тварин передвісників родів, розкриттям шийки матки, появою плодового міхура, плода і в цілому за перебігом родів. На підставі даних про перебіг родів у корів їх відносили до однієї із трьох післяродових груп:

2.1. корови з фізіологічним перебігом родів, за ними проводили рутинне ветеринарне спостереження протягом післяродового періоду і при потребі надавали ветеринарну допомогу;

2.2. корови із тривалим виведенням плода і затриманням посліду до 6-8 годин; цих тварин вважали схильними до розвитку післяродових ускладнень і їм проводили спеціальні обробки, мета яких попередити розвиток запальних процесів у статевих органах;

2.3. корови з ускладненими родами, яким надавалася тривала кваліфікована рододопомога; цим тваринам, після закінчення родів, здійснювали заходи щодо профілактики розвитку запальних процесів у органах відтворення, лікування травм родових шляхів та стимуляцію загальної резистентності організму;

3. Третій етап акушерської диспансеризації проводили, як правило, на 2-3-у, 5-7-у, 13-14-у доби і в кінці післяродового періоду.

За цей період корів з родильного приміщення переводили у загальне стадо. За допомогою клінічного обстеження встановлювали дату припинення виділення лохій та стан інволюції статевих органів. Тривалість третього періоду акушерської диспансеризації становила не більше як 45 днів після родів, тобто до прояву першої стадії збудження статевого циклу. Протягом цього часу здійснювали періодичне, з 25-ї доби після родів ректальне дослідження матки і яєчників. Корови, які через 45-60 днів після родів не проявили стадії збудження статевого циклу або ж після першого осіменіння виявилися нетільними, виділялися в окрему групу і їм проводили спеціальне обстеження, тобто гінекологічну диспансеризацію.

Для встановлення акушерських і гінекологічних хвороб у корів використовували ультразвуковий метод діагностики.

За акустичне вікно слугував сечовий міхур. За схемою дослідження проводили візуалізацію та ультразвукову оцінку шийки матки, її рогів, яйцепроводів (за можливості) та яєчників.

Під час дослідження матки визначали її розміри; ехогенність та однорідність стінок; наявність і ехохарактер вмісту порожнини матки; рельєф межі внутрішньої стінки; наявність, локалізацію та площу патологічних процесів й утворень.

Яєчники оцінювали за розмірами, поверхнею, ехоструктурою тканин, візуалізацією тканин, іншими змінами.

Оцінку ультразвукової характеристики та постановку діагнозу проводили з урахуванням анамнестичних даних щодо дати останніх родів, прояву стадії збудження статевого циклу, наявності акушерської та гінекологічної патології в минулому.

Гінекологічну диспансеризацію здійснювали у кожному дослідному господарстві, де виконували комплекс діагностичних заходів, спрямованих на виявлення форм неплідності, реалізуючи необхідні лікувальні заходи для відновлення функції відтворення тварин, та розробляли комплекс профілактичних заходів, скерованих проти неплідності худоби.

Гінекологічні дослідження проводились за такою схемою:

1. Збір анамнестичних даних;

2. Визначення загального стану організму;
3. Гінекологічне дослідження:
 - 3.1. Огляд зовнішніх статевих органів;
 - 3.2. Вагінальне дослідження;
 - 3.3. Ректальне дослідження.

Використовуючи спеціальні клінічні методи дослідження, а саме: вагінальний та ректальний методи, у неплідних тварин виявляли стан матки (форму, величину, ригідність, симетричність рогів, розміщення матки у тазовій порожнині, болючість, наявність вмісту) та яєчників.

При дослідженні яєчників брали до уваги їх величину, форму, щільність, рухливість, наявність жовтих тіл, фолікулів чи кіст. Проводячи аналіз записів у журналі обліку штучного чи природного осіменіння, визначали фізіологічний стан корів.

Усіх корів ферми розділяли на три групи:

- 1) тільні корови;
- 2) корови, яких осіменяли до 45 доби після родів;
- 3) неплідні корови, які не проявляли стадії збудження статевого циклу і яким необхідно провести гінекологічну диспансеризацію.

За характером прояву статевого циклу корів третьої групи розділяли на три групи:

- 1) корови, які після родів не проявляли стадії збудження статевого циклу;
- 2) корови, яких осіменяли два і більше разів;
- 3) корови із неритмічним проявом стадії збудження статевого циклу, у яких стадія збудження реєструвалася через 45-60 діб після попереднього осіменіння.

Виявлення стадії збудження статевого циклу у корів встановлювали шляхом клінічних спостережень за тваринами.

Субклінічний ендометрит у корів був встановлений на основі *цитологічного* дослідження ексудату з матки [94, 96]. Зразки для цитологічного дослідження відбирали з матки корів за допомогою цитологічної щітки, ендоскопа EG-530

NW (Fujifilm, Японія) діаметром 5,9 мм та робочою довжиною 1100 мм і процесором EPX-2500 (Fujifilm, Японія). Фарбування матеріалу проводили за допомогою реагентів LEUCODIFF 200 (Erba Lachema s.r.o., Чехія). Отриманий з матки матеріал поміщали на предметне скло шляхом колових рухів цитологічної щітки та залишали до висихання. Зразки фіксували шляхом опускання предметних скелець у реагент 1, п'ять разів по одній секунді. Фарбування зразків проводили опусканням предметного скельця у реагент 2, три рази по одній секунді, та у реагент 3, шість разів по одній секунді. Надалі зразки обробляли попередньо приготовленим розчином фосфатного буфера (1 таблетка на 250 мл дистильованої води) і залишали до висихання. Оцінку отриманих матеріалів проводили за допомогою мікроскопа Leica DM500 (Leica, Німеччина). Після дослідження, корови були поділені на дві групи. Контрольна група (К) включала клінічно здорових корів. Дослідна група (Д) включала корів з субклінічним ендометритом.

Ультразвукове дослідження проводили для встановлення структурних змін матки у корів, використовували ультразвуковий метод діагностики. Ультразвукове дослідження внутрішніх статевих органів проводили за допомогою прилада MyLab™One із лінійним датчиком за В-режиму з частотою хвилі 7 мГц. Перед уз-дослідженням матки проводили звільнення прямої кишки корів від калових мас рукою в спеціальній рукавиці, зволоженій теплою мильною водою. Після цього обережно ректально вводили руку з датчиком і починали діагностику стану матки. Під час дослідження визначали її розміри та розміри стінки матки; а також ехогенність та однорідність стінок; наявність і ехохарактер вмісту порожнини матки.

Для проведення *гістероскопічного* дослідження під ректальним контролем вводили стерильний ендоскоп у статеві шляхи корови та після проходження шийки матки нагнітали повітря до можливості гістероскопії. Для проведення маніпуляції використовували ендоскоп EG-530 NW (Fujifilm, Японія) діаметром 5,9 мм та робочою довжиною 1100 мм і процесором EPX-2500 (Fujifilm, Японія). Оцінку запального процесу проводили на основі візуального спостереження вмісту просвіту матки та ділянок ураження слизової оболонки, окремо проводили аналіз

отриманих фотографій. Для аналізу даних використовували програмне забезпечення ImageJ (National Institute of Health, Bethesda, MD, USA). Отримані фотографії були проаналізовані за трьома критеріями: яскраво-червоний колір, ексудат та загальна площа поля зору. Налаштування для оцінки площі охоплення яскраво-червоного кольору відповідали: HUE=0–17; SATURATION=100–170; BRIGHTNESS=195–255; налаштування для оцінки площі ексудату відповідали: HUE=0–255; SATURATION=0–140; BRIGHTNESS=144–255; налаштування для оцінки загальної площі поля зору відповідали: HUE=0–255; SATURATION=0–255; BRIGHTNESS=76–255.

Забір крові у корів проводили з яремної вени зранку перед годівлею у стерильні вакуумні пробірки з наповнювачем K2 EDTA Venosafe (Бельгія) об'ємом 2 мл. Після закінчення процедури забору пробірку в горизонтальному положенні повільно обертали навколо повздовжньої осі кілька разів. Це забезпечило рівномірне змішування отриманої крові з наповнювачем пробірки, що попереджувало утворення згустків цільної крові, надалі пробірки поміщали в штатив до подальшого дослідження. Рівень лейкоцитів, еритроцитів та гемоглобіну визначали за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора Orphee Mythic 18 (Швейцарія) з використанням реагентів фірми PZ Cormay S.A. (Польща).

Для проведення досліджень отримували сироватку крові. Кров у корів відбирали з яремної вени у пробірки для центрифугування і поміщали у термостат для відстоювання на 15 хвилин. Перед центрифугуванням по стінках пробірки проводили скляною паличкою. Зразки центрифугували протягом 10 хв при 2500 обертах на хвилину. Отриману сироватку переносили за допомогою дозатора у пробірку типу епендорф об'ємом 1,5 мл та зберігали при -80°C до проведення аналізу.

Рівень *C-реактивного білка* визначали за допомогою набору ELISA, що постачаються компанією Life Diagnostics Inc. (West Chester, США). Аналіз базується на твердофазному сандвіч методі ІФА, що містить первинні антибічачі антитіла до C-реактивного білка, іммобілізовані в лунках полістиролового мікропланшету та вторинні бичачі антитіла до C-реактивного білка зв'язані з

пероксидазою хрону.

Рівень *гантоглобіну* визначали, використовуючи тест з гваяколом відповідно до методу Джонса і Молда [167].

Забір зразків *біопсії* для гістологічного та імуногістохімічного дослідження проводили за допомогою біопсійних щипців, ендоскопа EG-530 NW (Fujifilm, Японія) діаметром 5,9 мм та робочою довжиною 1100 мм і процесором EPX-2500 (Fujifilm, Японія). Після забору біопсійний матеріал поміщали у 4 % параформальдегід і фіксували протягом 24 годин. Після фіксації зразки були регідратовані й поміщені у Paraplast Plus (Sigma-Aldrich, Швейцарія) при температурі 56-57 °С.

Для *гістологічного* дослідження ендометрію, виготовляли зрізи товщиною 5µм використовуючи мікротом Leica RM2265 (Leica, Німеччина). Потім зразки були депарафінізовані, регідратовані. Спочатку зразки поміщали у перший та другий ксилен на 10 хвилин, надалі у перший та другий абсолютний спирт на 10 хвилин у кожен, у перший та другий 96 % етиловий спирт на 5 хвилин у кожен, у 70 % етиловий спирт на 5 хвилин, у 50 % етиловий спирт на 5 хвилин, дистильовану воду на 3 хвилини, у гематоксилін на 8 хвилин, залишки барвника змивали водою, потім зразки поміщали у 70 % етиловий спирт на 5 хвилин, у 80 % етиловий спирт на 5 хвилин, у 90 % етиловий спирт на 5 хвилин, у еозин на 5 хвилин, у перший та другий абсолютний спирт на 7 хвилин у кожен, у перший та другий ксилен на 10 хвилин у кожен. Фінальною стадією було накладання DPX (Buchs, Швейцарія) та покрівельних скелець.

Для *імуногістохімічного* дослідження ендометрію отримали зрізи ендометрію товщиною 5µм використовуючи мікротом Leica RM2265 (Leica, Німеччина). Надалі зразки були депарафінізовані та регідратовані: спочатку зразки поміщали в перший та другий ксилол на 5 хвилин у кожен, потім зразки поміщали у перший та другий абсолютний спирт на 5 хвилин у кожен, у перший та другий 96% етиловий спирт на 5 хвилин у кожен, у 90 % етиловий спирт на 5 хвилин, у 80 % етиловий спирт на 5 хвилин, у 70 % етиловий спирт на 5 хвилин, у дистильовану воду на 5 хвилин. Демаскування антигенів проводили кип'ятінням протягом двох

хвилин у 0.001 М розчині цитратного буферу (рН 6.0). Після інкубування протягом 60 хвилин, зразки були промиті у розчині фосфатного буферу (PBS). Ендогенну пероксидазу блокували за допомогою реагенту Peroxidase Blocking Reagent ready-to-use (Dako, Denmark) протягом 10 хвилин з наступним застосуванням бичачого сироваткового альбуміну (BSA) у PBST (1 мл Tween 20 (Sigma, США) у 1 літрі 1xPBS) протягом 1 години, для блокування неспецифічних зав'язків. Зразки були промиті у PBST з подальшою інкубацією при 4°C протягом ночі. Були застосовані первинні антитіла до естроген- α (ER- α) (1:35 Monoclonal Mouse Anti-Human Estrogen Receptor α , isotype IgG1, clone 1D5, Dako, Данія), естроген- β (ER- β) (1:15 Monoclonal Mouse Anti-Human Estrogen Receptor β 1, isotype IgG2a, clone PPG5/10, Dako, Данія), прогестерон (PgR) (1:20 Monoclonal Mouse Anti-Human PR Receptor isotype IgG2 α Dako, Данія) розведені у 2 % BSA у PBST. Для негативного контролю, негативні антитіла не застосовувались.

Наступного дня зразки промивали протягом 5 хвилин у PBST. Були застосовані вторинні антитіла (Dako Real EnVision / HRP, Rabbit / Mouse (ENV), ready-to-use, Dako, Данія) з подальшою інкубацією 2 години в темному місці при кімнатній температурі. Після дворазового промивання у PBST і одного промивання у PBS, додали 1 мл Substrate Buffer + 20 μ l DAB + Chromogen (Dako REAL EnVision Detection System, Peroxidase / DAB + Rabbit / Mouse Code K5007, Dako, Данія) та інкубували протягом 5 хвилин. Реакцію переривали дистильованою водою з наступною дегідратацією. Фінальною стадією було накладання DPX (Distyrene Plasticiser and Xylene; Buehler, Швейцарія) та покривельних скелець.

Фотореєстрацію препаратів проводили методом світлової мікроскопії, використовували мікроскоп Leica DM-2500 (Leica, Швейцарія) та фотокамеру Leica DFC 450C (Leica, Німеччина) і програмне забезпечення Leica Application Suite Version 4.4.

Для оцінки інтенсивності імуногістохімічної реакції, використовували програмне забезпечення ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, США). Були позначені імунопозитивні клітини та визначений їхній рівень сірого (GL). Імуногістохімічну реакцію виражали як відносну оптичну щільність (ROD) і

підраховували за допомогою формули [168]:

$$ROD = \frac{OD \text{ specimen}}{OD \text{ background}} = \frac{\log(GLblank/GLspecimen)}{\log(GLblank/GLbackground)}$$

де GL – це інтенсивність сірого зафарбованих ділянок зразків (specimen) та незафарбованих ділянок (background), інтенсивність сірого, визначений у зразках без дослідного матеріалу (blank).

Для лікування субклінічного ендометриту. Було відібрано неплідних корів чорно-рябої породи у яких діагностували субклінічний ендометрит. З них сформовано дві групи по 20 тварин у кожній. При формуванні груп враховували вік, перебіг родів та тривалість післяродового періоду, результати цитологічних досліджень ексудату матки, загального аналізу крові, гістероскопічних та ультразвукових дослідження матки.

У першій групі коровам внутрішньоматково вводили один супозиторії Метродек одноразово з інтервалом 48 годин до клінічного видужання. В одному супозиторії Метродек містилося: декаметоксин – 0,15 мг, поліетиленоксид 400 – 1,8 г, поліетиленоксид – 7,2 г, кислота лимонна – 0,7 г, натрій гідрокарбонат – 0,9 г.

У другій групі вводили внутрішньоматково супозиторії Утеродек у дозі 5 супозиторіїв, кожні 48 години до клінічного одужання. В одному супозиторії Утеродек містилося: декаметоксин – 0,045 мг та жир тваринного походження.

Значення виражені як M (середнє арифметичне) \pm SD (стандартне відхилення). Статистичну обробку даних проводили за допомогою SPSS (IBM, США). У випадках, коли тест Шапіро-Уїлка вказав на нормальний розподіл даних, вірогідність показників оцінювали за t-критерієм Стьюдента. За ненормального розподілу використовували критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності за $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Показники акушерської і гінекологічної диспансеризації в дослідних господарствах

Порушення функції відтворення зумовлене акушерськими та гінекологічними захворюваннями у тварин, що призводять до довготривалої неплідності, погіршення санітарно-гігієнічних якостей молока, недоотримання приплоду і в кінцевому результаті передчасного вибраковування корів. Усе це потребує нагальної уваги фахівців ветеринарної медицини.

За результатами встановлених збитків від неплідності та захворювань молочної залози вони перевищують усі разом взяті втрати від інших захворювань. Щорічно вибуває із стада 20 % – 30 % корів, причому значна кількість з них через тривалу неплідність, спричинену патологіями запального характеру, хвороби молочної залози [169].

За даними досліджень Міжнародної молочної федерації, а також Європейської асоціації працівників галузі тваринництва, субклінічна форма ендометриту у корів діагностується у 20,0 % – 25,0 %. Втрати від захворювання на субклінічний ендометрит при відсутності своєчасного та ефективного лікування в ЄС оцінюються в 233 євро на 1 голову на рік.

Проведені акушерська та гінекологічна диспансеризації дозволили встановити не тільки стан репродукції основного поголів'я худоби, але в результаті діагностики основних причин порушень відтворної здатності худоби усунути їх, створивши умови для зростання показників запліднення і зниження собівартості продукції тваринництва.

Вирішення проблеми неплідності корів, зокрема такої патології як субклінічний ендометрит, потребує науково обґрунтованого підходу, що включає встановлення окремих аспектів розвитку патогенезу, діагностики та лікування даної патології.

Під керівництвом професора Зверєвої Г. В. були розроблені та впроваджені у виробництво пропозиції «Методика акушерської та гінекологічної диспансеризації

корів і телиць», які є базовими у комплексній програмі з профілактики неплідності маточного поголів'я худоби.

Систематичне проведення акушерської та гінекологічної диспансеризації дозволяє об'єктивно оцінити стан репродукції поголів'я худоби, встановити основні причини, що призводять до порушень відтворної здатності корів та намітити шляхи їх подолання.

Таблиця 3.1

Результати акушерської диспансеризації (n=1603).

Отелилося	2013	n	783
		%	76,5
	2014	n	820
		%	75,1
Патологічні роди	2013	n	140
		%	17,9
	2014	n	150
		%	19,5
Післяродові захворювання	2013	n	99
		%	12,7
	2014	n	120
		%	14,7
Неплідні	2013	n	219
		%	21,4
	2014	n	228
		%	20,8

У результаті аналізу даних, отриманих у піддослідних господарствах, можна констатувати, що навіть за оптимальних умов годівлі та утримання корів, протягом року (365 діб) отелилося 75,1 % – 76,5 % молочної худоби і понад 20 % не дали приплоду протягом цього терміну, відповідно, лактація була знижена (табл. 3.1). Патологію родів діагностовано у 17,9 % – 19,5 % корів, у тому числі патологію

третьої стадії родів, а саме затримання посліду у 6,2 % – 9,6 %, післяродові ускладнення у вигляді захворювань органів статеві системи діагностували у 12,7 % – 14,7 % корів. Отримані результати дають підставу зробити висновок, що патологія родів та післяродові захворювання є початком розвитку процесу морфологічних змін та функціональних розладів органів репродуктивної системи, які ведуть до тривалої неплідності або повної втрати функції відтворення у корів.

Таблиця 3.2

Показники тривалості міжотельного періоду у корів

Господар-ство	2013 рік								2014 рік							
	Отели-лося корів за рік/за два роки/ корів у стаді	міжотельний період, діб						Отели-лося корів за рік	міжотельний період, діб							
		340-370		371-400		401-430>			340-370		371-400		401-430>			
		п	%	п	%	N	%		п	%	N	%	N	%		
ПАФ «Білий стік»	385/ 792/ 1054	270	70,0	63	16,3	52	13,7	407	310	76,2	54	13,3	43	10,5		
ПСП «Шпанівське»	398/ 811/ 1042	251	63,0	84	21,1	63	15,9	413	291	70,4	46	11,2	76	18,4		

Ритмічне відтворення маточного поголів'я корів базується на щорічному

отриманні приплоду від кожної корови, що є запорукою успішного та цілеспрямованого розвитку молочного скотарства.

Центральне статистичне управління користується таким показником як вихід телят на 100 корів. Цей показник не відображає реального стану щодо відтворення у маточному стаді, бо 2 % – 3 % корів можуть народити двійнят, а 10 % – 12 % тварин отелюється двічі протягом року. Тому показник приховує 10 % – 15 % ялових корів, які є у стаді, що відображається на середній молочній продуктивності корів та виробництві молока в цілому.

Тривалість міжотельного періоду (МОП), що засвідчує об'єктивний стан відтворення корів, наведена у таблиці 3.2. Період МОП 340 – 370 діб встановлено у 70 % корів за 2013 р. і 76,2 % корів у 2014 р. у ПАФ «Білий стік». Отже, ці корови дали приплід упродовж року, решта (майже 30 %) дали по двоє телят за три роки. Ще нижчі показники тривалості МОП у ПСП «Шпанівське».

Зростання тривалості МОП до 401 і більше діб у 15,9 % – 18,4 % молочних корів у більшості тварин є наслідком патології родів та післяродових ускладнень, запальних патологій у репродуктивних органах.

Таблиця 3.3

Результати акушерської диспансеризації корів протягом двох років у дослідних господарствах, (n=1603)

Показник	Дослідні господарства	
	ПАФ «Білий стік»	ПСП «Шпанівське»
Усього обстежено корів, к-ть/ %	792/100	811/100
Фізіологічні роди, к-ть/%	650/82,1	653/80,5
Патологічний, к-ть/%	141/17,9	158/19,5
у т.ч.: слабкі перейми і потуги, к-ть/%	6,4 51/36,0	9,5 62/39,4

Продовження таблиці 3.3

у т.ч.: неправильне членороз- міщення плода, к-ть/%	1,8 14/10,0	2,3 14/9,3
у т.ч.: затримання посліду, к-ть/%	6,2 49/35,0	9,6 63/39,7
у т.ч.: інші форми (перекру- чування матки, спазми шийки, звуження каналу шийки матки), к-ть/%	3,5 27/19,0	2,9 19/11,8
Фізіологічний перебіг післяродового періоду, к-ть/%	691/87,3	720/85,3
Патологічний перебіг післяродового періоду, к-ть/%	101/12,7	106/14,7
у т.ч.: субінволюція матки, к-ть/%	4,9 39/38,6	6,1 44/41,5
у т.ч.: гострий ендометрит, к-ть/ %	7,7 61/61,4	8,6 62/58,5

Примітка: чисельник – до загальної кількості корів; знаменник – до загальної кількості тварин з патологічними родами.

Систематичне проведення акушерської диспансеризації корів ПАФ «Білий Стік» сприяло отриманню приплоду за 2013 рік від 82,1 % (табл. 3.3) наявних у стаді корів, тобто міжотельний період у них не тривав довше ніж 365 діб.

Характер перебігу родів у тварин дослідних господарств проходив неідентично. Найбільший показник частоти патологічних родів був виявлений у корів ПСП «Шпанівське» і складав 19,5 % (табл. 3.3).

Значними відхиленнями фізіологічної норми у корів в дослідних господарствах характеризувався і пуерперальний період. Фізіологічно він проходив у 87,3 % корів ПАФ «Білий Стік» і 85,3 % у корів ПСП «Шпанівське». За перебігом патологій різниця між господарствами була незначною. Зокрема, у 61,4 % корів ПАФ «Білий Стік» розвивався післяродовий ендометрит, при задовільних зоогієнічних умовах утримання в іншому господарстві показник захворювання корів на післяродовий ендометрит становив 58,5 %.

Субінволюція матки була діагностована у 38,6 % корів ПАФ «Білий Стік», а в господарстві ПСП «Шпанівське» встановили у 41,5 % відповідно.

Проведення гінекологічної диспансеризації спрямоване на виявлення неплідних тварин, з'ясування причин неплідності та застосування лікувально-профілактичних заходів щодо їх усунення. Тварини з ознаками анафродизії протягом 45 дів і довше після отелення, а також осіменені, але не запліднені, підлягають диспансеризації. Застосування гінекологічної диспансеризації дозволяє діагностувати порушення репродуктивної функції, яке може бути наслідком акушерської патології, аліментарних чинників, порушень при осіменіні та ряду інших чинників. Тобто фактори, які призводять до неплідності корів, часто можуть залишатися нез'ясованими, а заходи профілактики, скеровані на усунення її наслідків, не дають бажаних результатів.

Як видно з даних таблиці 3.4, у корів дослідних господарств основними формами неплідності були симптоматична та аліментарна. Серед інших форм неплідності переважно була поширена штучнонабута.

Така форма неплідності як кліматична діагностувалася відносно рідко (в господарствах переміщення корів за окремі роки з інших зон країни не фіксувалося). До певної міри негативно могли впливати на організм тварин коливання мікроклімату у тваринницьких приміщеннях, зокрема в дуже прохолодні доби, а також недостатність моціону у ПСП «Шпанівське».

Також встановлено, що в окремих випадках у корів з високою продуктивністю реєстрували експлуатаційну форму неплідності.

Таблиця 3.4

Результати гінекологічної диспансеризації корів, (n = 2114)

Рік	Господарства	К-сть корів	Отелилося протягом року, корів/%	Із них ялових корів/%	Форми неплідності		
					аліментарна, корів/%	симпто-матична, корів/%	інші форми, корів/%
2013	ПАФ «Білий Стік»	512	385/75,2	123/24,0	28/23,0	55/44,8	38/31,2
	ПСП «Шпанівське»	511	398/77,8	96/18,8	18/18,5	39/40,4	34/35,2
Усього за 2013 рік		1023	783/76,5	219/21,4	41/18,7	94/42,9	72/32,8
2014	ПАФ «Білий Стік»	550	407/74,0	143/26,0	51/35,8	54/37,7	38/26,5
	ПСП «Шпанівське»	541	413/76,2	85/15,8	17/19,6	36/42,9	32/37,5
Усього за 2014 рік		1091	820/75,1	228/20,8	68/29,8	90/39,4	70/30,7
Усього за два роки		2114	1063/75,8	447/21,1	58/24,3	184/41,1	142/31,7

Примітка: у графу "Інші форми" віднесені експлуатаційна, стареча, штучнонабута і кліматична форми неплідності.

У результаті аналізу отриманих даних ми поставили перед собою завдання щодо встановлення та вивчення можливих чинників, які могли призвести до порушення запліднення корів. При цьому звертали увагу на збалансованість годівлі та умов утримання, організацію проведення штучного осіменіння, а також проаналізували окремі питання щодо ветеринарного забезпечення, які могли б пояснити причини окремих форм неплідності, зокрема, симптоматичної та аліментарної.

Аналізуючи дані таблиці 3.4 щодо частоти і форм неплідності у корів,

можемо відзначити, що у дослідних господарствах переважала симптоматична форма неплідності, яка була діагностовано у 184 корів, що складало 41,1 %.

Вивчаючи причин неплідності корів у дослідних господарствах (табл. 3.5), ми встановили, що основним патологічним процесом, який призводить до неплідності, був субклінічний ендометрит, діагностований у 38,2 %. Іншими причинами були кісти яєчників у 30,6 %, погрішності в осіменінні у 16,2 % та ембріональна смертність у 15,0 %.

Таблиця 3.5

Причини неплідності корів

Причина неплідності	Корів	%	Основні ознаки
Субклінічний ендометрит	184/70	38,2	Матка розміщена у черевній порожнині, відсутнє скорочення (атонічна), при пальпації дряблої консистенції
Кісти яєчників	184/56	30,6	Яєчники величиною з лісовий горіх, поверхня гладка
Погрішності осіменіння	184/30	16,2	Ритмічне повторення статевого циклу (ановуляторні) (18 – 23 доби) при 3 – 5 разовому осіменінні
Ембріональна смертність	184/28	15,0	Випадання 2-х, 3-х статевих циклів після першого осіменіння

Отримані результати дають підставу зробити висновок, що патологія родів та післяродові захворювання є початком розвитку процесу морфологічних змін та функціональних розладів органів репродуктивної системи, які ведуть до тривалої неплідності або повної втрати функції відтворення у корів.

Також, результати проведених досліджень дають підставу вважати, що систематичне проведення акушерської та гінекологічної диспансеризації корів має бути невід'ємною складовою комплексної системи у виробничому процесі на сучасних молочних фермах, які базуються на синергізмі ритмічного відтворення та

забезпечують лактацію корів у молочному стаді.

Результати досліджень висвітлені в науковій статті [170].

3.2. Особливості цитологічного дослідження ексудату матки корів

Цитологічне дослідження широко застосовується у практиці лікаря ветеринарної медицини для постановки діагнозу при різних патологіях. Українські та закордонні спеціалісти у галузі репродуктології дрібних тварин при визначенні стадії статевого циклу, визначенні часу запліднення та підозрі на запальний процес у статевих шляхах використовують цитологічне дослідження виділень з піхви.

Зазначаємо, що при вивченні зразків з піхви, при наявності нейтрофілів важко визначити місце запального процесу. Оскільки цим методом можна констатувати наявність нейтрофілів, а їх наявність у вагінальному мазку може свідчити про ураження піхви, шийки матки або власне матки. Для цього закордонні науковці удосконалили цей метод у роботі з великою рогатою худобою.

Для діагностики субклінічного ендометриту у корів було запропоновано отримувати зразки з матки, запобігаючи потрапляння нейтрофілів та клітин епітелію з піхви чи шийки матки. Було запропоновано використовувати катетер або ендоскоп з робочим каналом, які вводили під ректальним контролем, через піхву та шийку матки у її порожнину. Після того через вищезазначений робочий інструмент вводили цитологічну щіточку для отримання матеріалу.

Такий метод забору матеріалу дозволяє з високою точністю встановити діагноз.

У корів, хворих на субклінічний ендометрит у ексудаті матки спостерігали базальні, парабазальні, проміжні та поверхневі клітини епітелію, нейтрофіли, еритроцити та бактерії.

Серед епітеліальних клітин здебільшого зустрічалися базальні та парабазальні клітини епітелію, а проміжні та поверхневі зустрічались рідше або були зовсім відсутні.

На рисунку 3.1 та 3.2 корів, хворих на субклінічний ендометрит, серед епітеліоцитів спостерігали нейтрофли. Клітини здебільшого не були рівномірно поширені, а згруповані в полі зору.

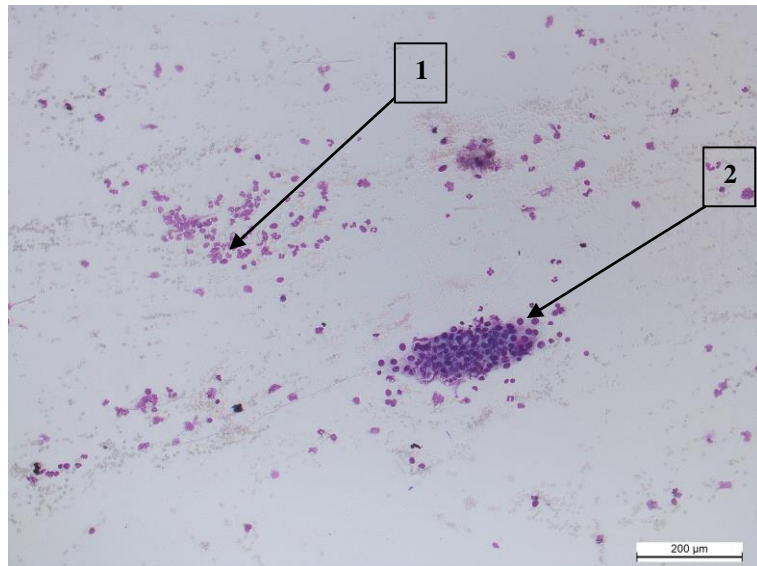


Рис. 3.1. Цитологічна картина корів, хворих на субклінічний ендометрит: 1 – нейтрофіли, 2 – епітеліоцити. Фарбування набором барвників Leucodif 200.

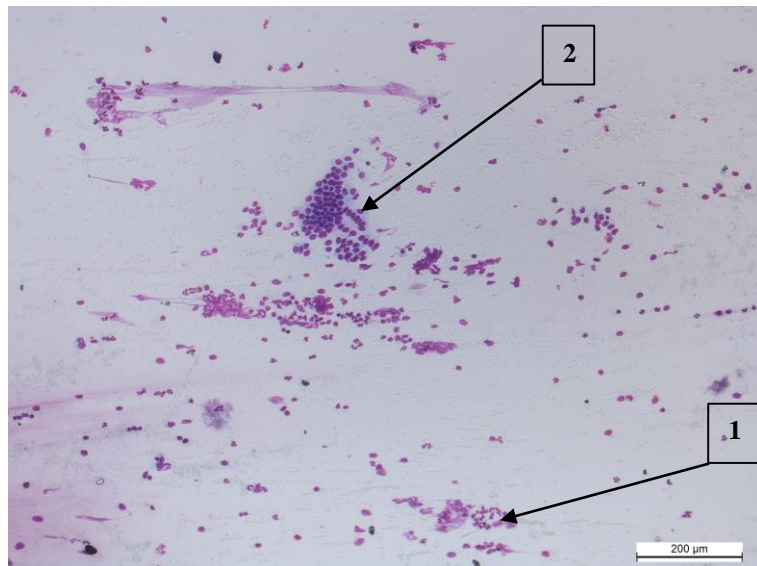


Рис. 3.2. Цитологічна картина корів, хворих на субклінічний ендометрит: 1 – нейтрофіли, 2 – епітеліоцити. Фарбування набором барвників Leucodif 200.

В окремих дослідних зразках, що були отримані від корів, хворих на субклінічний ендометрит спостерігали еритроцити та бактерії (рис. 3.3).

У цитологічних зразках корів після лікування субклінічного ендометриту (рис. 3.4, рис. 3.5) серед епітеліоцитів, спостерігали значно меншу кількість нейтрофілів або ж вони взагалі були відсутні. Клітини епітелію згруповані, а нейтрофіли розсташовувалися поодинокі. На відміну від зразків із запаленням матки, у здорових корів бактерій не спостерігали.

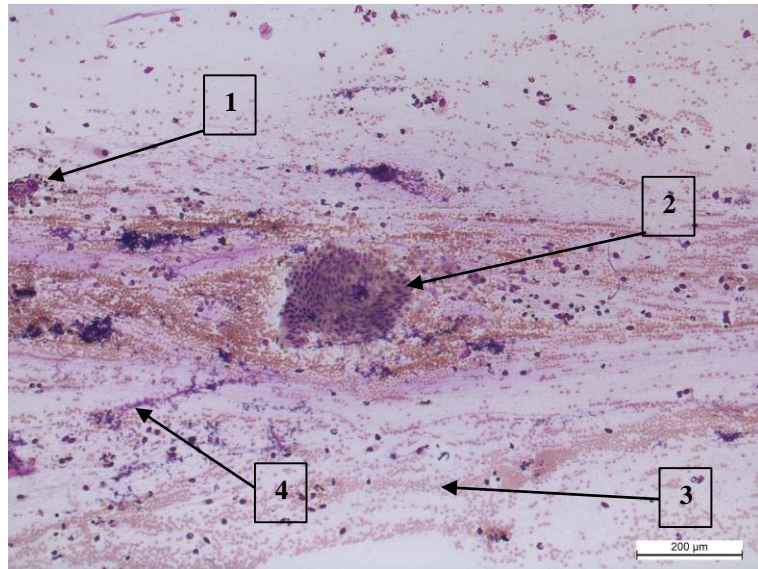


Рис. 3.3. Цитологічна картина корів, хворих на субклінічний ендометрит: 1 – нейтрофіли, 2 – епітеліоцити, 3 – еритроцити, 4 – бактерії. Фарбування набором барвників Leucodif 200.

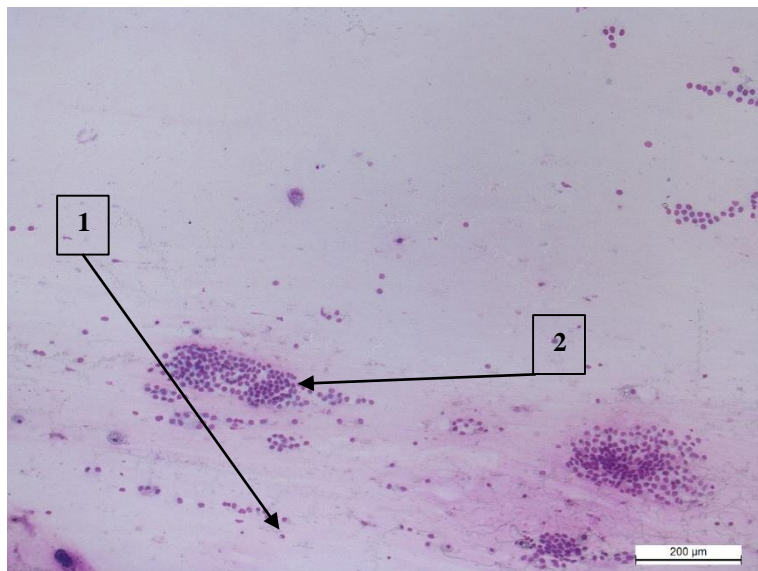


Рис. 3.4. Цитологічна картина корів після лікування субклінічного ендометриту: 1 – нейтрофіли, 2 – епітеліоцити. Фарбування набором барвників Leucodif 200.

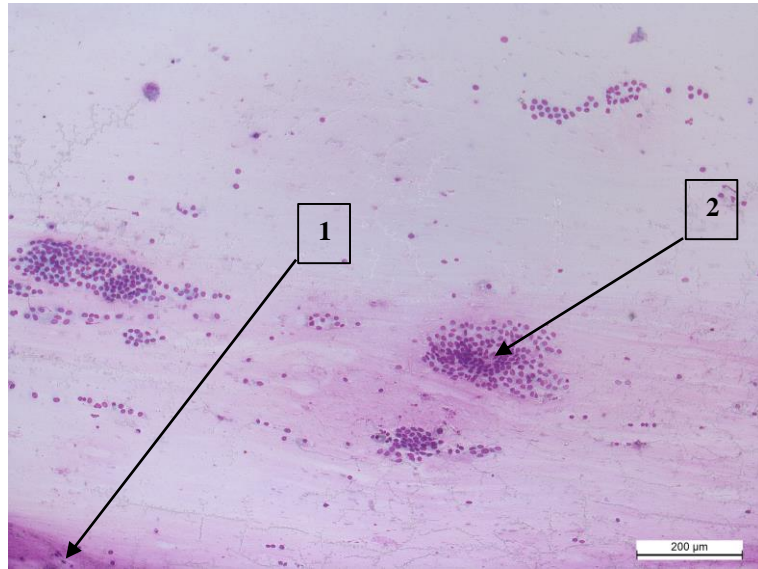


Рис. 3.5. Цитологічна картина корів після лікування субклінічного ендометриту: 1 – нейтрофіли, 2 – епітеліоцити. Фарбування набором барвників Leucodif 200.

За результатами нашого дослідження, представленими на рисунку 3.6, зазначаємо, що кількість нейтрофілів у корів, хворих на субклінічний ендометрит, та після лікування була різною. У хворих корів серед епітеліальних клітин кількість нейтрофілів становила $7,95 \pm 2,26$ %. Після лікування цей показник вірогідно знижувався до $2,80 \pm 1,06$ % ($p < 0,001$).

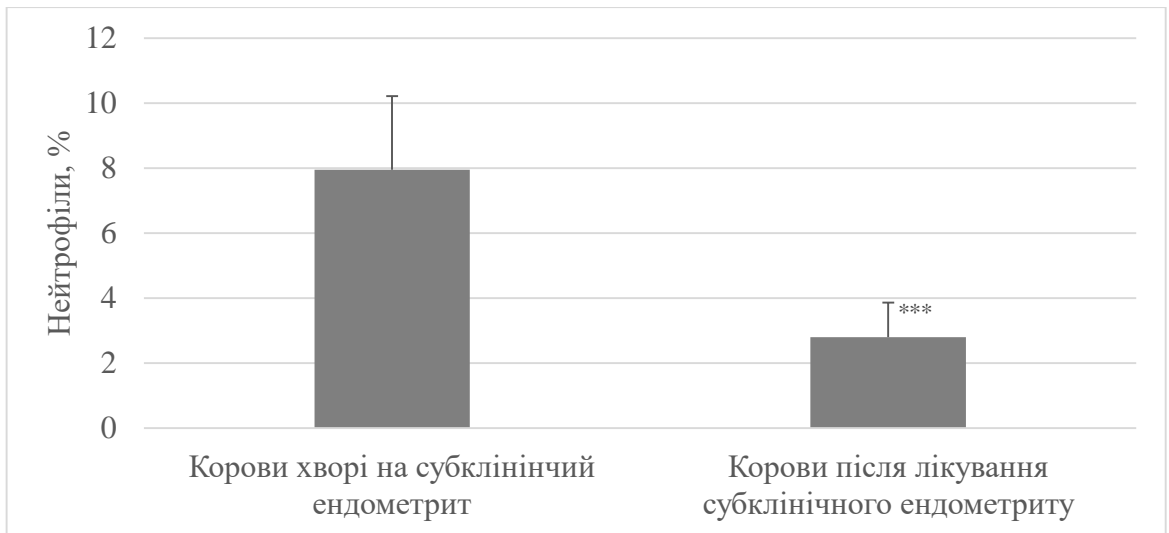


Рис. 3.6. Кількість нейтрофілів у ексудаті матки корів, хворих на субклінічний ендометрит та після лікування, ($M \pm SD$, $n=20$).

Примітки: ступінь вірогідності порівняно з групою корів, хворих на субклінічний ендометрит ***- $p < 0,001$.

Таким чином, цитологічне дослідження ексудату матки є важливим діагностичним методом у корів з субклінічним запаленням матки і характеризується наявністю нейтрофілів більше ніж 5 % на 100 клітин після 40 доби від родів. Застосування цього методу діагностики субклінічного ендометриту дає змогу якнайшвидше провести лікування хворих корів. За умови успішної ранньої діагностики та лікування фермерське господарство може зменшити затрати на осіменіння однієї корови та кількість неплодного поголів'я.

3.3.Ультразвукове дослідження матки корів при субклінічному ендометриті

Упродовж багатьох років у тваринництві єдиним методом діагностики стану репродуктивної системи у великої рогатої худоби була ректальна пальпація. Цей метод має багато позитивного: простота виконання, низька вартість маніпуляції, точність визначення змін значного характеру. Однак головним недоліком є суб'єктивна оцінка, що не дає точної картини стану статевих органів тварини та може призводити до хибного інтерпритування отриманих результатів.

У сучасних умовах інтенсивного підвищення продуктивності великої рогатої худоби потрібна правильна організація умов годівлі, утримання й відтворення стада. Своєчасне й успішне виконання заходів з ліквідації неплодності корів у фермерському господарстві неможливе без роботи лікаря ветеринарної медицини, який планує час осіменіння, запуску, підготовку до родів, своєчасне оновлення стада молодняком, кваліфіковане виявлення та вибраковування тварин, від яких не отримували нащадків.

Успішне проведення усіх вищевказаних заходів і досягнення поставлених цілей можливе лише за умови проведення маніпуляцій, що спрямовані на діагностику тільності й неплодності, з веденням щоденного обліку показників відтворення маточного поголів'я.

Сучасним та ефективним методом діагностики змін структури матки, який дозволяє вчасно виявити неплодних тварин та встановити причини неплодності, що значно покращує економічні показники господарства, є ультрасонографічне дослідження.

На теперішньому етапі розвитку за допомогою ультразвукової діагностики у корів і телиць виявляють вагітність на рінній стадії, багатопліддя, а також неплідність. Лікарі ветеринарної медицини використовують цей метод для ведення моніторингу змін структури матки та яєчників під час лікування різних патологічних процесів. Цей метод засновано на візуалізації структурних елементів матки: стінок, просвіту.

На основі ультрасонографії за допомогою режиму Доплера, запропоновано оцінювати кровонаповнення матки та яєчників, а також діагностувати патології плаценти та плода.

Диференційна діагностика патологій матки за структурними ехозмінами дає змогу прогнозувати перспективи відновлення відтворювальної здатності корови. Зокрема, у високопродуктивних корів досить поширений субклінічний та гострий перебіг запалення матки.

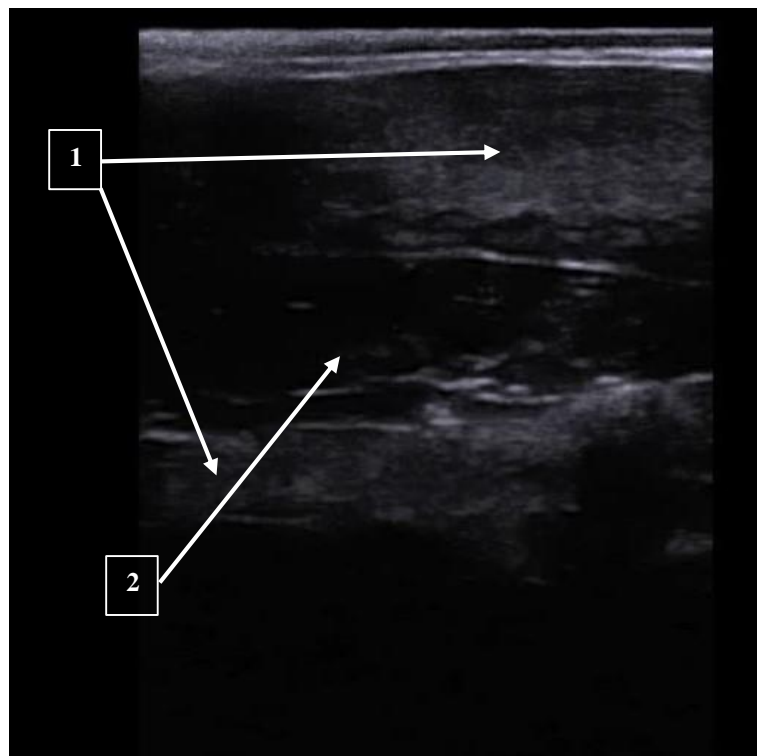


Рис. 3.7. Ехоструктура матки корів, хворих на субклінічний ендометрит: 1 – потовщені стінки розмитої структури; 2 – просвіт, ділятований помірною кількістю неоднорідного вмісту.

Для проведення ультразвукового обстеження корів і телиць відсутня потреба у спеціальних приміщеннях чи манежах. Такий метод можна використовувати у

корівнику або за його межами чи на пасовищі.

Нашим завданням було проведення ультразвукового дослідження стану статеві системи корів через пряму кишку з метою виявлення змін структури матки, які б при подальших додаткових дослідженнях можна було описати як характерні для субклінічного ендометриту.

У корів з субклінічним ендометритом ехоструктура матки була неоднорідна (рис. 3.7), зниженої ехогенності, дещо розмита, вміст незначний гіпоехогенний. Після лікування структура матки ставала однорідною (рис. 3.8), чіткою, гіпоехогенною, а вміст був відсутній.

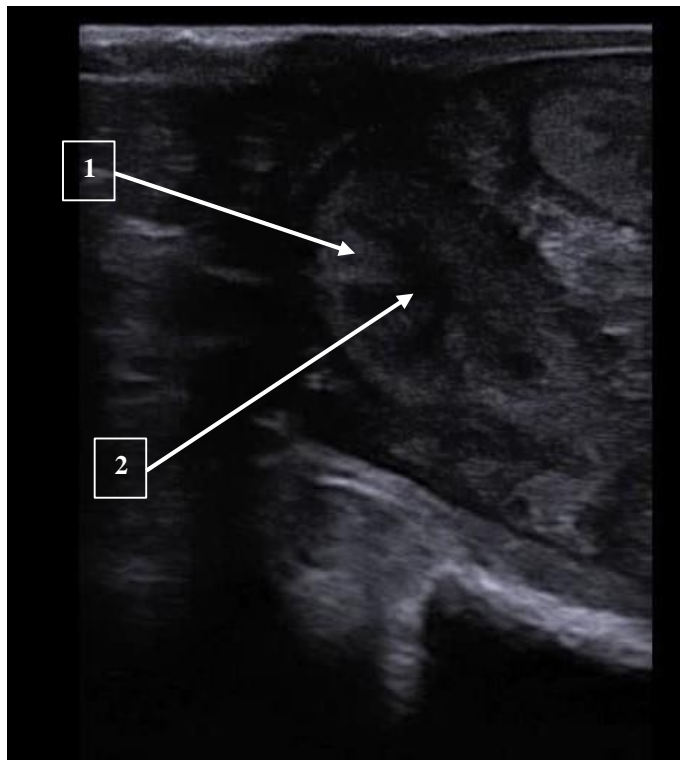


Рис. 3.8. Ехоструктура матки корів після лікування: 1 – стінки однорідної ехоструктури; 2 – просвіт без вмісту.

На рисунку 3.9 показано, що у корів, хворих на субклінічний ендометрит діаметр тіла матки складав $66,15 \pm 5,95$ мм, після лікування діаметр тіла матки вірогідно зменшувався до $47,80 \pm 4,29$ мм ($p < 0,001$).

За результатами нашого дослідження констатуємо, що товщина стінки матки (рис. 3.10) хворих на субклінічний ендометрит корів складала $29,50 \pm 2,78$ мм, а після лікування цей показник вірогідно зменшувався до $21,65 \pm 3,13$ мм ($p < 0,001$).

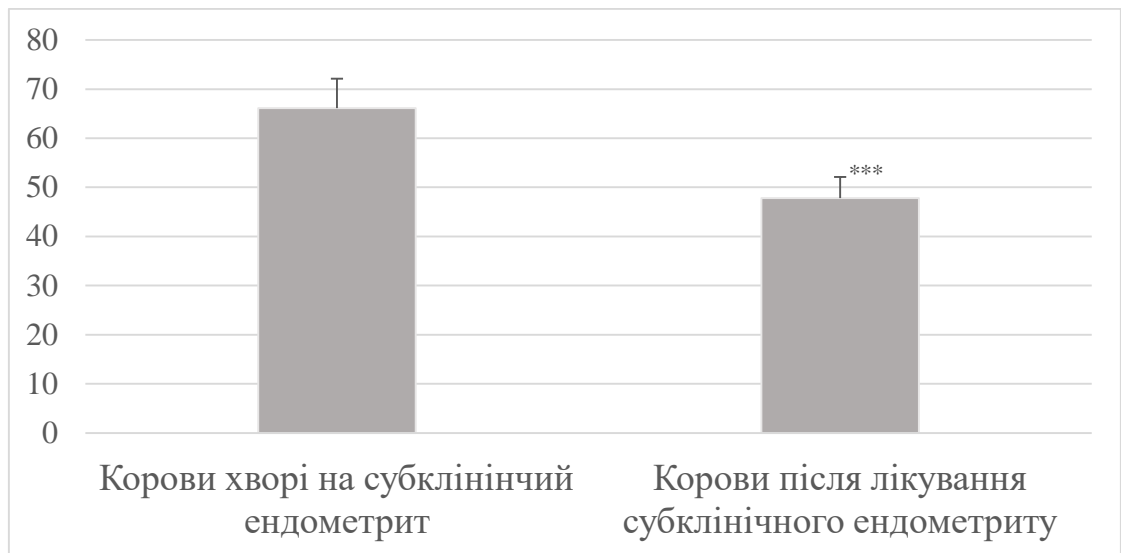


Рис. 3.9. Діаметр тіла матки у корів, хворих на субклінічний ендометрит, та після лікування, ($M \pm SD$, $n=20$).

Примітки: ступінь вірогідності порівняно з групою корів, хворих на субклінічний ендометрит ***– $p < 0,001$.

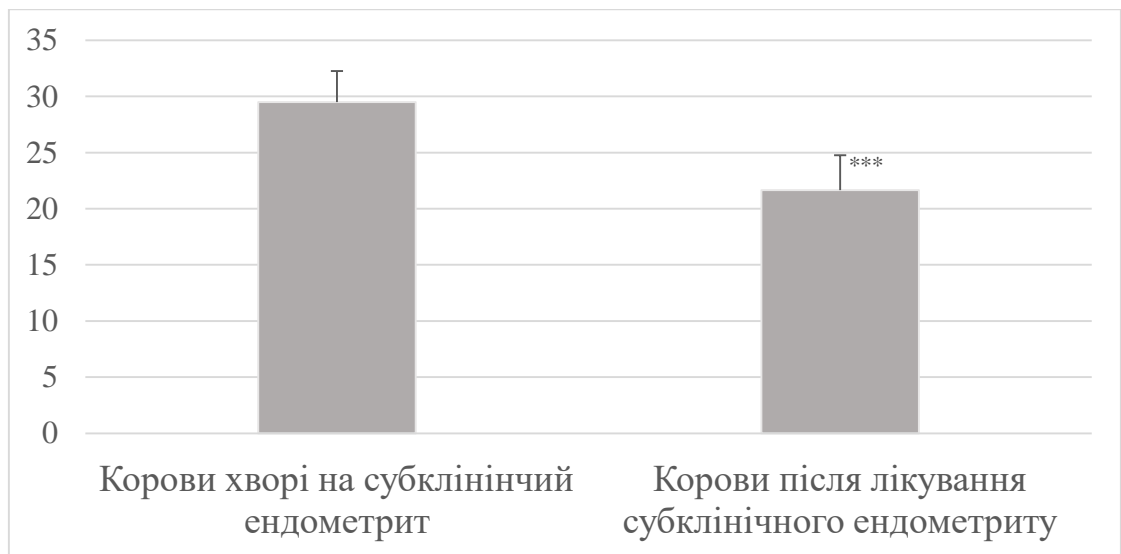


Рис 3.10. Товщина стінки матки у корів, хворих на субклінічний ендометрит, та після лікування, ($M \pm SD$, $n=20$).

Примітки: ступінь вірогідності порівняно з групою корів, хворих на субклінічний ендометрит ***– $p < 0,001$.

Отже, зниження ехогенності, незначний вміст у матці, збільшення діаметра тіла матки та збільшення товщини стінки матки, може вказувати на субклінічний запальний процес у матці корів, що можливо диференціювати при ультразвуковій діагностиці.

3.4. Гістероскопічне дослідження корів

Гістероскопія у гуманній медицині є одним з найпоширеніших діагностично-лікувальних методів у гінекології. Ця маніпуляція дає змогу візуально спостерігати зміни ендометрію, проводити забір матеріалу для подальшого мікробіологічного, цитологічного, гістологічного, імуногістохімічного дослідження, а також для полімеразно-ланцюгової реакції. Окремо хочемо зазначити, що за допомогою гістероскопії проводять видалення патологічних уражень ендометрію та корекцію певних вроджених вад.

З розвитком ветеринарної медицини метод гістероскопічного дослідження матки став доступним та набирає популярності для дослідження тварин. Зокрема, використовувався на коровах, козах та на кобилах для діагностики клінічного та субклінічного ендометриту.

Окремо хочемо зазначити, що застосування цього методу у кобил також проводили для малоінвазивного видалення кісти ендометрію, а також для штучного осіменіння при наявності малого об'єму сперми від жеребця.

При оцінці отриманих результатів від корів, хворих на субклінічний ендометрит (рис. 3.11), ми відзначали, що стінка матки була складчастої структури, червоного та яскраво-червоного кольору з нерівномірним забарвленням.

У результаті нашого дослідження відзначаємо, що у більшості корів при субклінічному ендометриті спостерігали набряклу та розрихлену стінку матки. Часто зустрічали гіперемійовані ділянки з вираженим судинним рисунком та ерозії. Крововиливи були різної інтенсивності.

Окремо хочемо звернути увагу, що стінка матки була чутлива до подразнення сторонніми предметами, при контакті з інструментом могли появлятися петехії.

У просвіті та на стінках матки ми спостерігали мутний, тягучий, слизистий ексудат сірого та світло-сірого кольору, інколи з домішками крові.

Після лікування корів, хворих на субклінічний ендометрит, ми спостерігали (рис. 3.12), що стінка матки була гладкою, неблискою, зустрічалися потовщення, інколи складки.

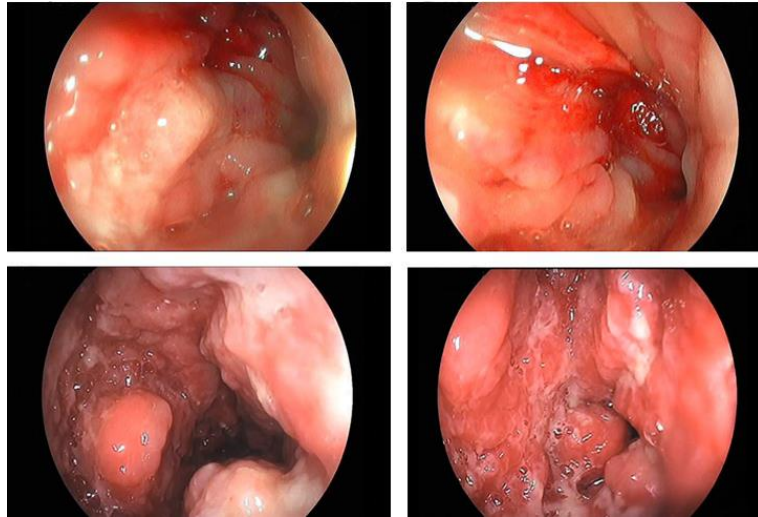


Рис. 3.11. Візуалізація слизової оболонки матки корови при субклінічному ендометриті

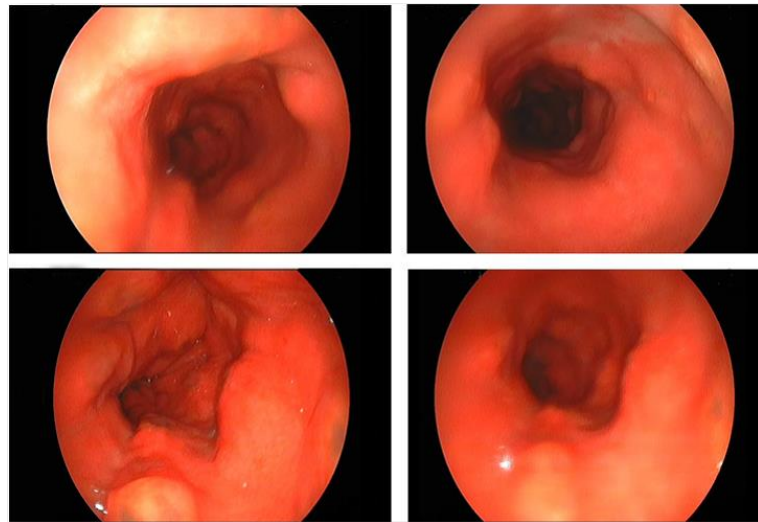


Рис. 3.12. Візуалізація слизової оболонки матки корови після лікування субклінічного ендометриту.

Колір стінок матки здебільшого був рівномірно насичений, яскраво-червоний, інколи могли зустрічатися поодинокі крововиливи. Також відзначаємо, що стінка матки не була настільки чутливою до контакту з інструментом як у хворих корів. Окремі ділянки ендометрію блідо-рожевого кольору.

Результати нашого дослідження вказують, що після лікування наявність слизистого ексудату в просвіті матки була малопомітною. У корів, в яких спостерігали наявність ексудату, він був прозорий, інколи злегка каламутний.

Аналіз отриманих результатів засвідчив (рис. 3.13), що площа

яскраво-червоного забарвлення стінок матки при субклінічному ендометриті становила – $57,6 \pm 5,2$ %. Після проведеного лікування цей показник вірогідно зменшився, більше ніж у 7 разів і становив – $7,3 \pm 1,6$ % ($p < 0,001$).

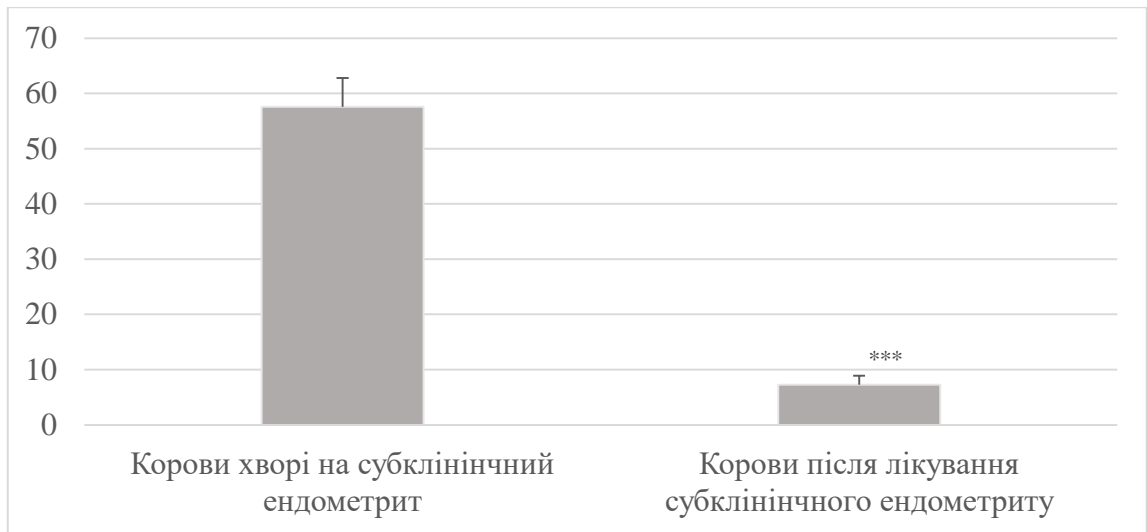


Рис. 3.13. Динаміка площі яскраво-червоного забарвлення у %, ($M \pm SD$, $n=5$).

Примітки: ступінь вірогідності з групою корів, хворих на субклінічний ендометрит ***– $p < 0,001$.

У результаті наших досліджень констатуємо, що площа нашарування ексудату (рис. 3.14) на стінки матки при субклінічному ендометриті становила – $59,3 \pm 6,5$ %. Після лікування цей показник вірогідно зменшився більш ніж в 11 разів і становив – $5,2 \pm 1,2$ % ($p < 0,001$).

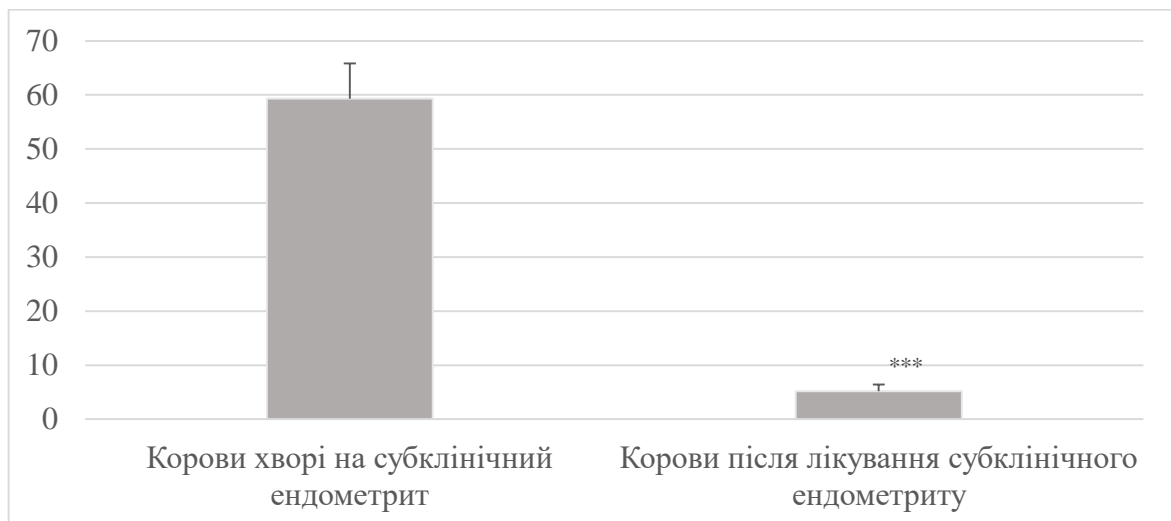


Рис. 3.14. Динаміка площі нашарування ексудату у % ($M \pm SD$, $n=5$).

Примітки: ступінь вірогідності з групою корів, хворих на субклінічний ендометрит ***– $p < 0,001$.

Отже, візуальна оцінка при гістероскопії дає змогу оцінити стан слизової оболонки матки. При цьому звертали увагу на набряк стінки матки, її колір та наявність ексудату у її просвіті.

При оцінці динаміки лікування субклінічного ендометриту визначили зміни забарвлення слизової оболонки матки та кількість ексудату в просвіті чи на її стінках.

Результати досліджень висвітлені в науковій статті [171].

3.5. Визначення морфологічних показників крові корів

Проведені дослідження показали, що у крові корів контрольної групи кількість лейкоцитів становила $6,63 \pm 0,65$ Г/л. У крові корів із субклінічним ендометритом спостерігали вірогідне зростання кількості лейкоцитів до $15,28 \pm 1,2$ Г/л ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. Після лікування корів, хворих на субклінічний ендометрит, спостерігали вірогідне зниження їх кількості до $6,50 \pm 0,76$ Г/л ($p < 0,01$) порівняно з дослідною групою до лікування (табл. 3.6).

Відзначаємо, що кількість еритроцитів у крові здорових корів становила $6,24 \pm 0,38$ Т/л. У крові корів із субклінічним ендометритом відзначали вірогідне зниження цього показника до $4,85 \pm 0,56$ Т/л ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. Після лікування субклінічного ендометриту кількість еритроцитів вірогідно зростала до $6,07 \pm 0,28$ Т/л ($p < 0,01$) порівняно з дослідною групою корів до лікування (табл. 3.6).

Слід зазначати, що кількість гемоглобіну у крові здорових корів становила $99,67 \pm 4,08$ г/л. У крові корів, хворих на субклінічний ендометрит, цей показник вірогідно знижувався до $83,77 \pm 7,28$ г/л ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. Після лікування субклінічного ендометриту, у крові корів спостерігали вірогідне зростання до $95,00 \pm 8,27$ г/л ($p < 0,05$) порівняно з дослідною групою до лікування (табл. 3.6).

Отримані показники вказують, що субклінічний запальний процес у матці супроводжується зростанням кількості лейкоцитів та зниженням кількості еритроцитів та гемоглобіну в крові.

Таблиця 3.6

Гематологічні показники крові корів при субклінічному ендометриті та після його лікування препаратом Метродек, (M±SD, n=6).

Показник \ Група тварин	Контрольна група (К)	Дослідна група (Д)	
		до лікування	після лікування
Лейкоцити Г/л	6,63±0,65	15,28±1,2**	6,50±0,76''
Еритроцити Т/л	6,24±0,38	4,85±0,56**	6,07±0,28''
Гемоглобін г/л	99,67±4,08	83,77±7,28**	95,00±8,27'

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з контрольною (К) групою *– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$; ступінь вірогідності порівняно з дослідною групою до лікування (Д) групою '– $p < 0,05$; ''– $p < 0,01$; '''– $p < 0,001$.

Підсумовуючи отримані результати, зазначаємо, що зростання рівня лейкоцитів у крові хворих на субклінічний ендометрит корів є ознакою міграції останніх до місця ураження, що є частиною імунної відповіді організму корови.

На нашу думку, зниження кількості еритроцитів, та гемоглобіну пояснюється зниженим засвоєнням заліза внаслідок порушення функції окремих білків при запаленні. Іншою причиною, може бути зниження функції нирок які є важливим регулятором еритропоезу.

Хочемо окремо звернути увагу на доцільність проведення загального аналізу крові та спостереження за динамікою показників цього аналізу при акушерській та гінекологічній диспансеризації. Цей метод дає змогу оцінити динаміку запального процесу та оцінити зміну показників еритроцитів та гемоглобіну, що, як супроводжувальний фактор, може впливати на відновлення органів репродуктивної системи та організму в цілому.

Результати досліджень висвітлені в науковій статті [172].

3.6. Значення кількості С-реактивного білка у корів

Прозапальні цитокіни (IL-1 β , IL-6, TNF- α) стимулюють вивільнення білків гострої фази. Функція останніх полягає у подоланні інфекції, посиленні фагоцитозу та захисті органів від пошкодження під час запальної реакції.

C-реактивний білок вважається одним з основних білків гострої фази у тварин, оскільки його кількість різко зростає у відповідь на запальний процес у порівняно з іншими білками. Цей білок бере участь у знищенні збудника та регенерації тканин після інфекції.

На нашу думку, слід приділити особливу увагу визначенню кількості білків гострої фази у крові корів для поглибленого розуміння патогенезу субклінічного ендометриту та його діагностиці.

Згідно отриманими результатами досліджень (рис. 3.15), у сироватці крові корів контрольної групи кількість C-реактивного білка становила $11,25 \pm 1,07$ мг/л. У корів за субклінічного ендометриту спостерігали вірогідне зростання кількості C-реактивного білка до $72,57 \pm 18,11$ мг/л ($p < 0,01$).

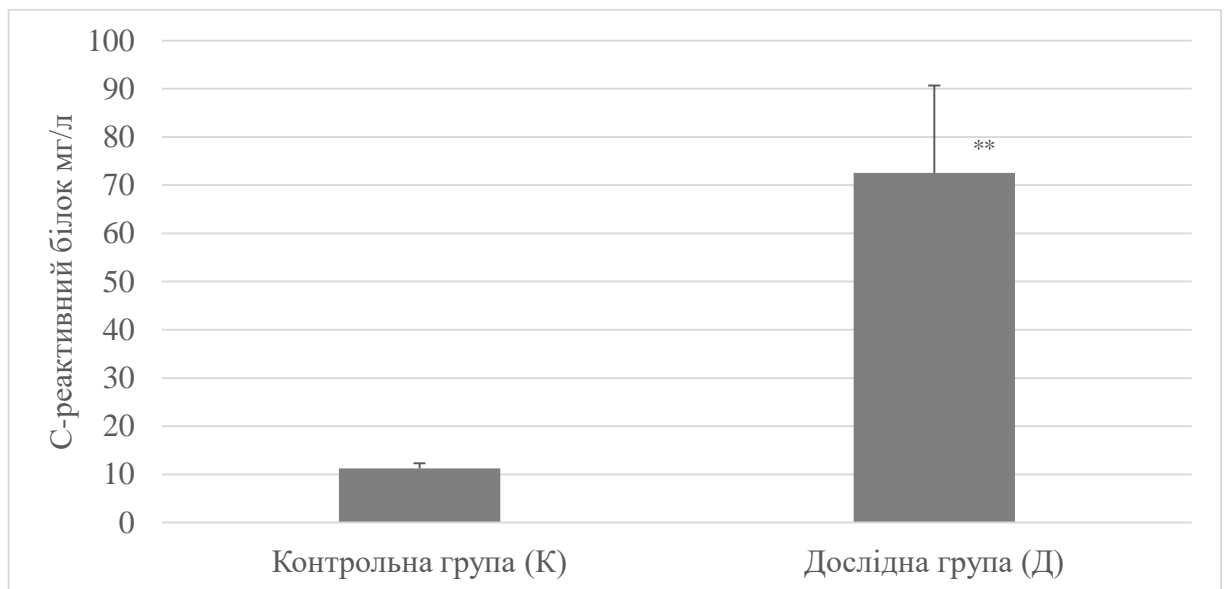


Рис. 3.15. Кількість C-реактивного білка у сироватці крові здорових корів (К) та при ендометриті (Д), ($M \pm SD$, $n=20$).

Примітки: ступінь вірогідності порівняно з контрольною групою **- $p < 0,01$.

На нашу думку, зростання кількості цього білка, можна пояснити дією прозапальних цитокінів, адже вони впливають на вивільнення білків гострої фази.

Результати досліджень висвітлені в науковій статті [173].

3.7. Значення кількості гаптоглобіну у корів

Визначення кількості білків гострої фази набуває важливого значення для спостереження за станом тварини. Поруч із вищеописаним С-реактивним білком, гаптоглобін теж відносять до найбільш поширених маркерів запальних процесів у організмі тварин. Основна функція цього білка полягає у зв'язуванні вільного гемоглобіну. Гаптоглобін, також має вплив на реакцію імунної системи при запаленні.

Кількість гаптоглобіну (рис. 3.16) у сироватці крові корів контрольної групи становила $22,5 \pm 5,50$ мг/л. У корів, в яких діагностували субклінічний ендометрит, кількість цього показника вірогідно зростала до $771,5 \pm 122,66$ мг/л ($p < 0,001$).

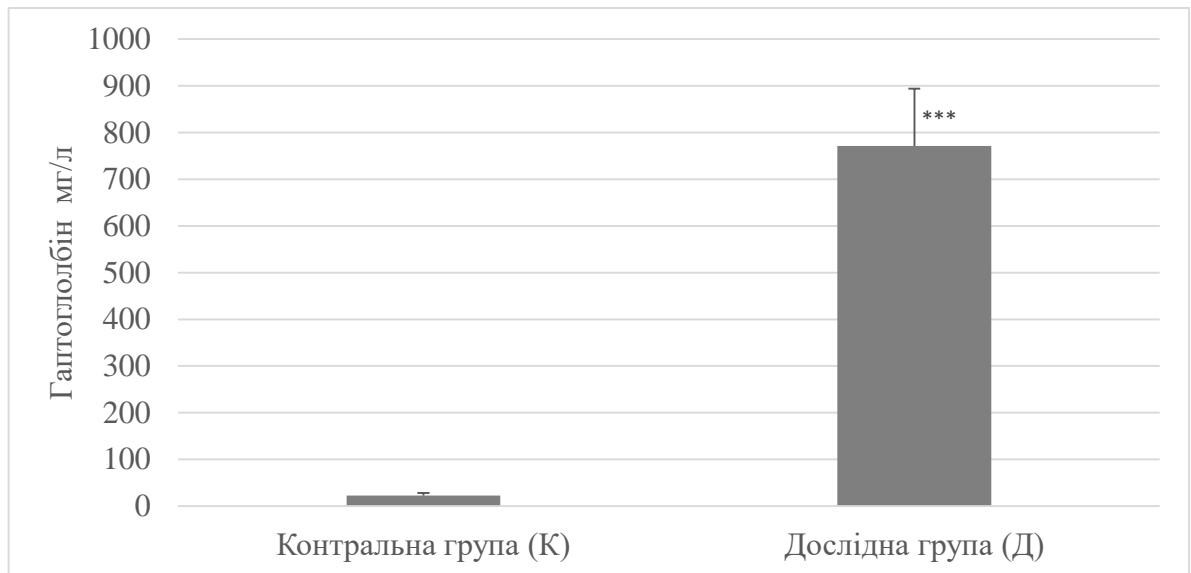


Рис. 3.16. Кількість гаптоглобіну у сироватці крові здорових корів (К) та при ендометриті (Д) ($M \pm SD$, $n=20$).

Примітки: ступінь вірогідності порівняно з контрольною групою ***- $p < 0,001$.

Як зазначалось вище, зростання білків гострої фази, відбувається внаслідок дії прозапальних цитокінів.

Відомо, що С-реактивний білок та гаптоглобін бере участь у імунній відповіді шляхом посилення фагоцитозу. Інша важлива функція останніх полягає у відновленні уражених тканин.

Зважаючи на те, що субклінічний перебіг ендометриту у корів може протікати безсимптомно, слід приділити увагу зростанню кількості С-реактивного

білка та гаптоглобіну, адже при цій патології ми спостерігали стрімке зростання цих показників.

Таким чином, кількість С-реактивного білка та гаптоглобіну є важливим діагностичним тестом у корів, хворих на субклінічний ендометрит.

Результати досліджень висвітлені в науковій статті [173].

3.8. Вивчення гістологічних змін ендометрію у корів, хворих на субклінічний ендометрит

Відомо, що запалення матки впливає на відсоток запліднення. Субклінічний ендометрит у корів може супроводжуватися ритмічним статевим циклом, але у таких корів не діагностують вагітність після осіменіння. На нашу думку, зміни у структурі ендометрію мають важливе значення для запліднення та імплантації ембріона після осіменіння. Тому, для дослідження змін, що відбуваються у матці при субклінічному ендометриті у корів, ми вирішили провести забір ендометрію корів для подальшого його гістологічного дослідження.

При проведенні гістологічного дослідження ендометрію у клінічно здорових корів ми спостерігали одношаровий циліндричний епітелій (рис. 3.17). Було встановлено, що ядра клітин епітелію були розташовані у базальній частині, апікальна частина цитоплазми мала базофільне забарвлення.

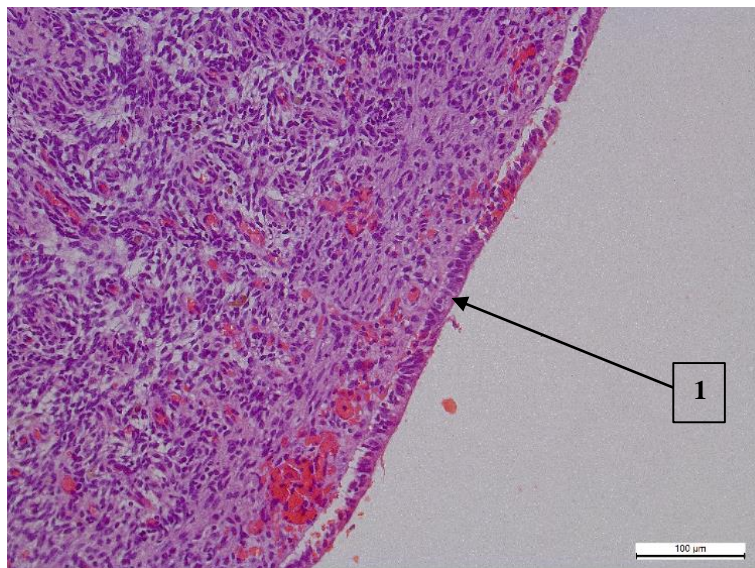


Рис. 3.17. Ендометрій клінічно здорових корів: 1 – одношаровий циліндричний епітелій. Фарбування гематоксилином та еозином.

Під базальною мембраною ми виявили кровоносні судини з розширеним

просвітом, заповнені форменими елементами крові. У стромі ми спостерігали щільно розміщені маткові залози, поблизу яких виявляли кровоносні судини різного діаметра (рис. 3.18).

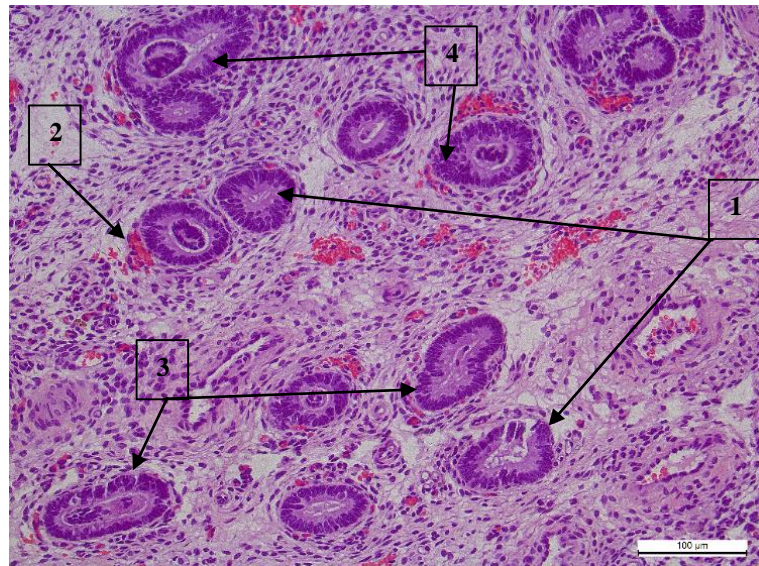


Рис. 3.18. Ендометрій клінічно здорових корів: 1 – залози ендометрію, 2 – кровоносні судини, 3 – залози ендометрію, що заповнені секретом, 4 – епітелій залоз ендометрію. Фарбування гематоксиліном та еозином.

З отриманих результатів дослідження ми встановили, що залози мали розширений просвіт, який здебільшого був заповнений секретом. У залозах ендометрію виявили одношаровий циліндричний епітелій. Ядра клітин епітелію маткових залоз були розташовані у базальній частині клітини, апікальна частина цитоплазми мала базофільне забарвлення.

За результатами гістологічного дослідження ендометрію корів, хворих на субклінічний ендометрит, ми виявили наявність одношарового циліндричного покривного епітелію. В окремих ділянках ми встановили десквамації цих клітин ендометрію. Ядра клітин покривного епітелію мали базальне розташування, апікальна частина цитоплазми була базофільно забарвленою (рис. 3.19, рис. 3.20).

На нашу думку, десквамація епітелію є реакцією слизової оболонки матки на місцевий запальний процес. Постійне відторгнення епітелію ендометрію, що відбувається під дією мікроорганізмів, має негативний вплив на запліднення після осіменіння корів.

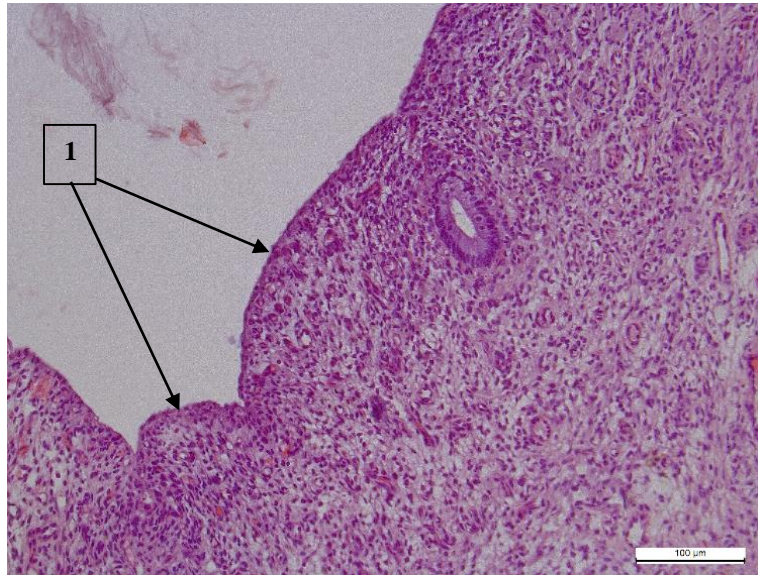


Рис. 3.19. Ендометрій корів при субклінічному ендометриті: 1 – десквамація епітелію. Фарбування гематоксиліном та еозином.

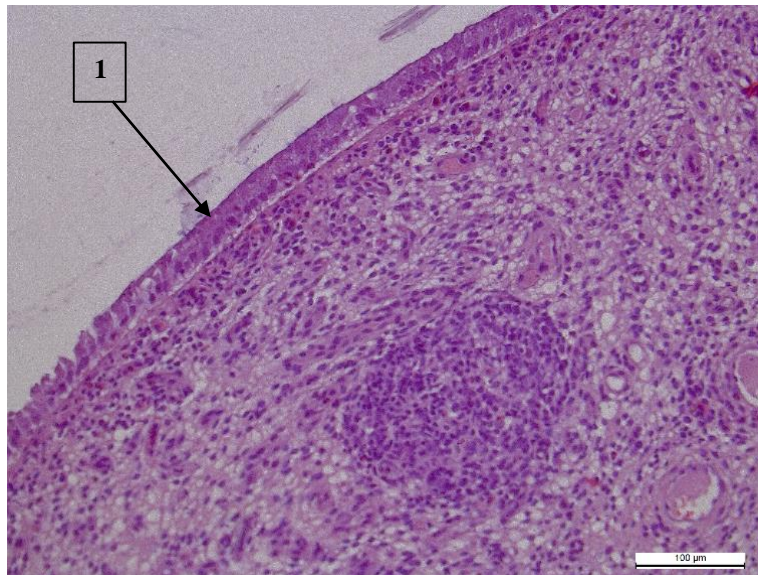


Рис. 3.20. Ендометрій корів при субклінічному ендометриті: 1 – одношаровий циліндричний епітелій. Фарбування гематоксиліном та еозином.

За результатами проведених досліджень встановлено, що лейкоцитарна інфільтрація була у стромі, під базальною мембраною ендометрію та в епітелії, що представлено на рис. 3.21. Таку міграцію клітин імунної системи організму пояснюємо дією на них цитокінів, хемокінів та білків гострої фази. Вивільнення цих білків відбувається у відповідь на наявність мікроорганізмів у матці та синтез токсинів цими збудниками.

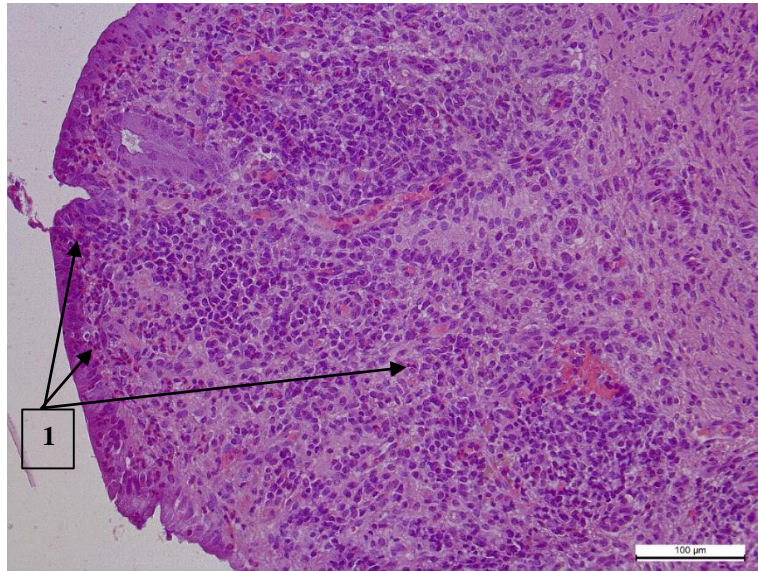


Рис. 3.21. Ендометрій корів при субклінічному ендометриті: 1 – лейкоцитарна інфільтрація ендометрію. Фарбування гематоксиліном та еозином.

За результатами нашого дослідження констатуємо, що у стромі ендометрію корів, хворих на субклінічний ендометрит спостерігали розширені маткові залози, секрет у просвіті залоз був відсутній. Ми встановили, що епітелій маткових залоз був одношаровий циліндричний (рис. 3.22). Ядра клітин епітелію залоз ендометрію були розташовані у базальній частині клітини, апікальна частина мала базофільно забарвлену цитоплазму.

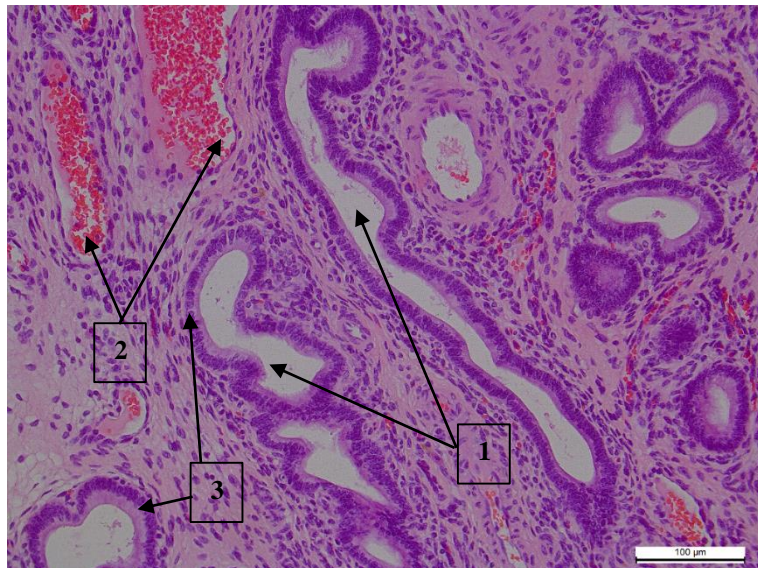


Рис. 3.22. Ендометрій корів при субклінічному ендометриті: 1 – розширені залози ендометрію, 2 – кровоносні судини ендометрію, 3 – одношаровий циліндричний епітелій залоз ендометрію. Фарбування гематоксиліном та еозином.

Отримані результати вказують, що у стромі ендометрію хворих на

субклінічний ендометрит корів, спостерігали велику кількість кровоносних судин. Ці судини здебільшого були заповнені форменими елементами крові (рис. 3.22).

Клітини стромы були здебільшого овальної форми, а цитоплазма погано візуалізувалась. У стромі ми спостерігали набряк та інфільтрацію лейкоцитами (рис. 3.23).

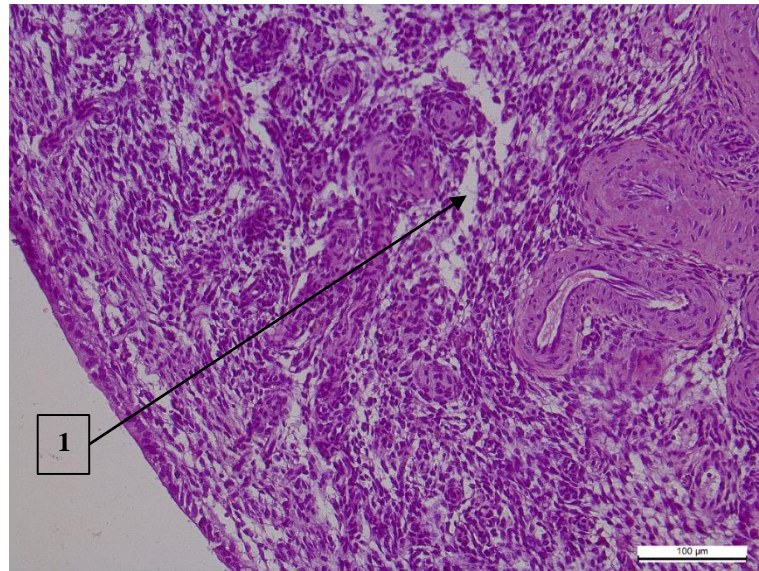


Рис. 3.23. Ендометрій корів при субклінічному ендометриті: 1 – набряк стромы ендометрію. Фарбування гематоксиліном та еозином.

За результатами нашого дослідження встановлено, що в ендометрії корів, хворих на субклінічний ендометрит, на фоні відшарування епітелію спостерігаються субепітеліальні крововиливи (рис 3.24).

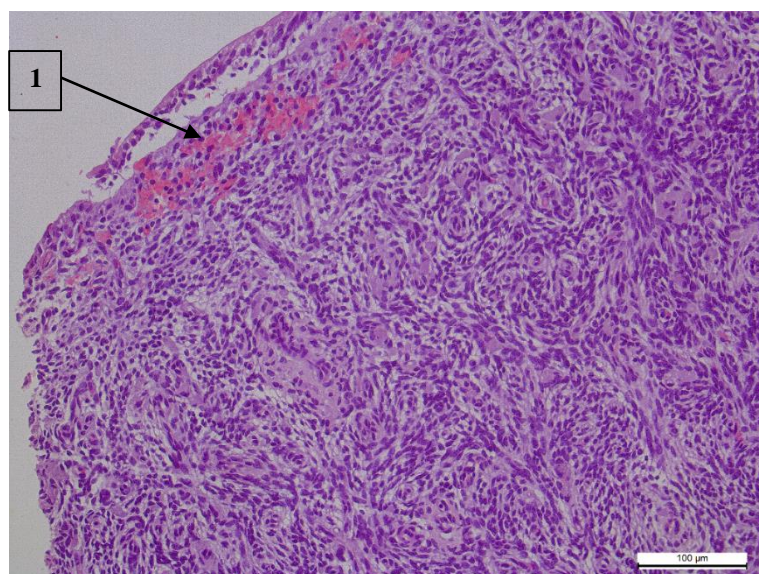


Рис. 3.24. Ендометрій корів при субклінічному ендометриті: 1 – субепітеліальні крововиливи. Фарбування гематоксиліном та еозином.

В окремих гістологічних зрізах ми відмічали потовщення стінки кровоносних судин та звуження її простору. Окремо відзначаємо набряк строми в ділянках навколо залоз ендометрію (рис. 3.25) та атрофію цих залоз (рис. 3.26).

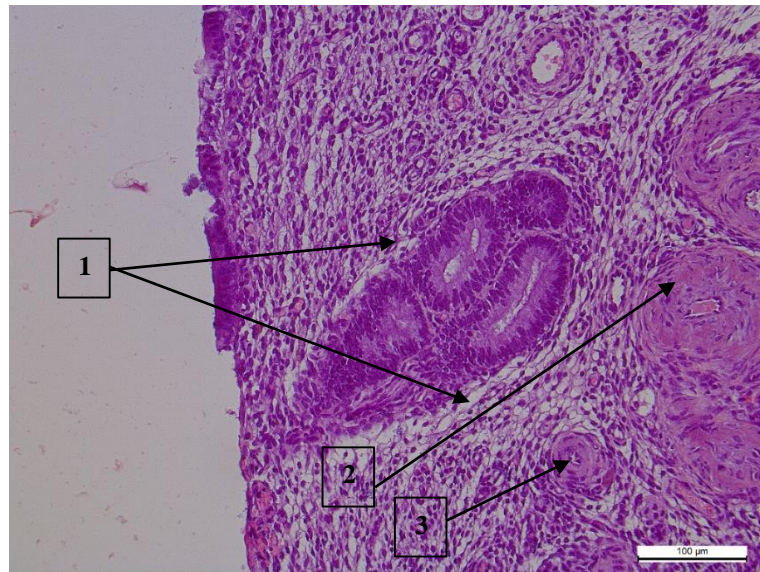


Рис. 3.25. Ендометрій корів при субклінічному ендометриті: 1 – перигляндулярний набряк, 2 – потовщення стінки кровоносних судин, 3 – звуження простору кровоносної судини. Фарбування гематоксиліном та еозином.

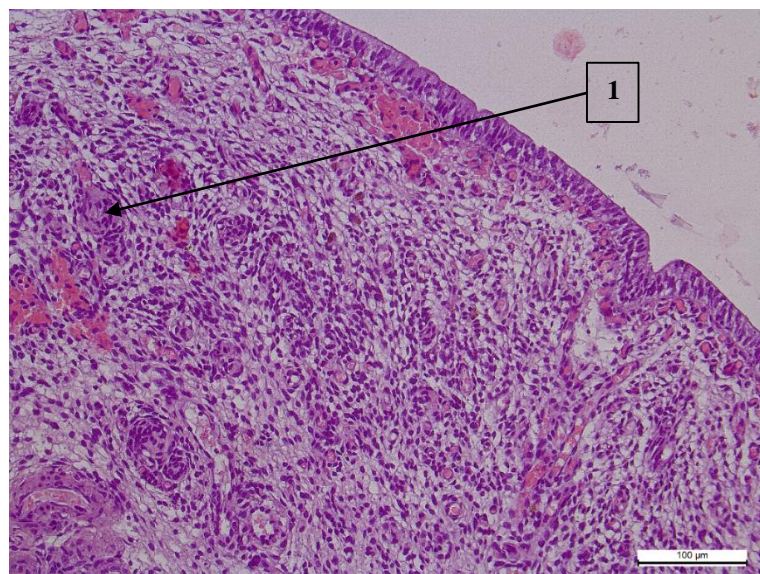


Рис. 3.26. Ендометрій корів при субклінічному ендометриті: 1 – атрофія залоз ендометрію. Фарбування гематоксиліном та еозином.

Підсумовуючи отримані результати хочемо зазначити, що субклінічний ендометрит у корів характеризується десквамацією епітелію, лейкоцитарною інфільтрацією ендометрію, розширенням або атрофією маткових залоз, набряком

строми та перегляндулярним набряком. Також, ми спостерігали субепітеліальні крововиливи та збільшення кількості кровоносних судин у ендометії.

Таким чином, ми відзначаємо, що процеси які відбуваються у матці при запаленні, мають вплив на будову ендометрію, та як наслідок, на його функцію.

Результати досліджень висвітлені в науковій статті [174].

3.9. Визначення чутливості ядер клітин ендометрію корів до естрогенів- α

Гормони у корів мають визначальний вплив на фізіологію статевого циклу, перебіг вагітності та післяродовий період. Серед уже відомих гормонів, особливу увагу приділяють естрогенам та прогестерону. Вони безпосередньо впливають на ендометрій матки, структура якого змінюється протягом змін стадій статевого циклу. Також відомо, що ці гормони беруть певну участь у змінах матки при її запаленні та можуть мати імуномодулюючий вплив.

Імуногістохімічний аналіз тканин матки корів проводили на основі визначення чутливості клітин мішеней ендометрію корів до естрогенів- α (ER- α), естрогенів- β (ER- β) та прогестерону (PgR).

На основі отриманих результатів було встановлено, що у здорових корів активність рецепторів ядер ендометрію до ER- α спостерігали у епітелії ендометрію (рис. 3.27), епітелії маткових залоз (рис. 3.27, рис. 3.28) і стромі ендометрію (рис.3.28, рис.3.29).

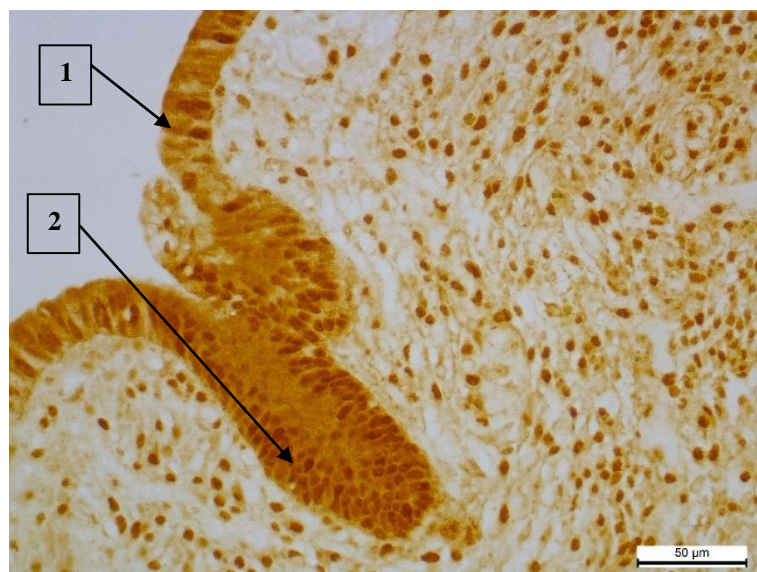


Рис. 3.27. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- α у ядрах ендометрію здорових корів: 1 – епітелій ендометрію, 2 – епітелій маткової залози.

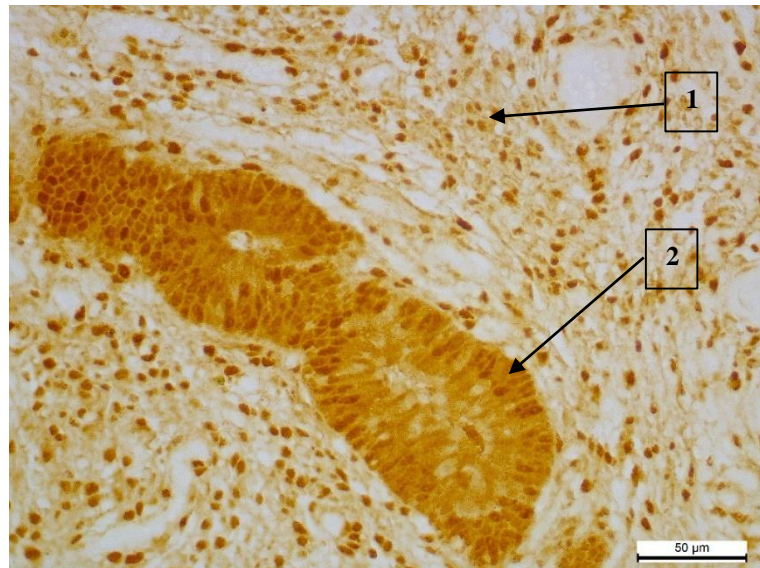


Рис. 3.28. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- α у ядрах ендометрію здорових корів: 1 – строма, 2 – епітелій маткової залози.

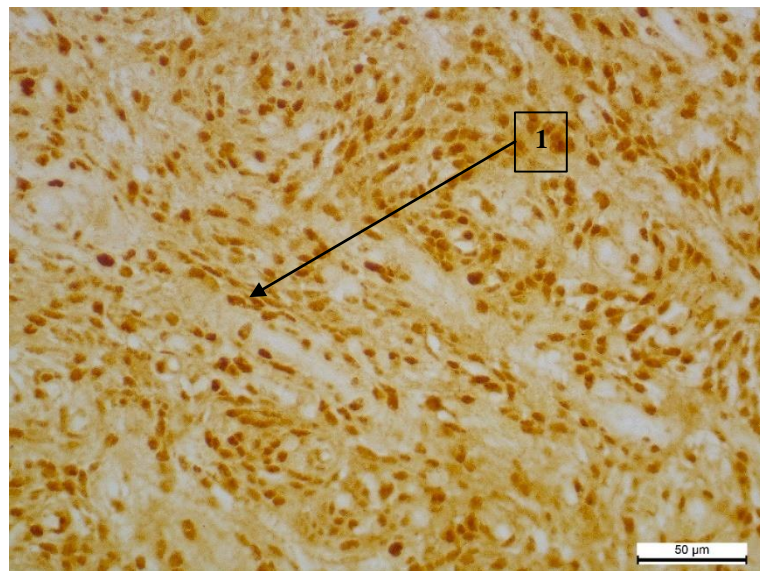


Рис. 3.29. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- α у ядрах ендометрію здорових корів: 1 – строма.

За результатами проведених нами досліджень констатуємо, що рецептори ядер ендометрію, чутливих до ER- α , у здорових корів були щільно розміщені у епітелії ендометрію та у епітелії маткових залоз. У стромі ендометрію ми спостерігали зменшення їх щільності. Також констатуємо, що у підепітеліальних ділянках стромі, їх кількість була меншою, ніж у більш глибоких шарах ендометрію.

Таким чином відзначаємо, що у здорових корів рецептори ядер клітин ендометрію, чутливих до ER- α , спостерігали у різних ділянках ендометрію. Вони мали нерівномірний розподіл, а їхня щільність була вищою в епітеліальних

клітинах ендометрію.

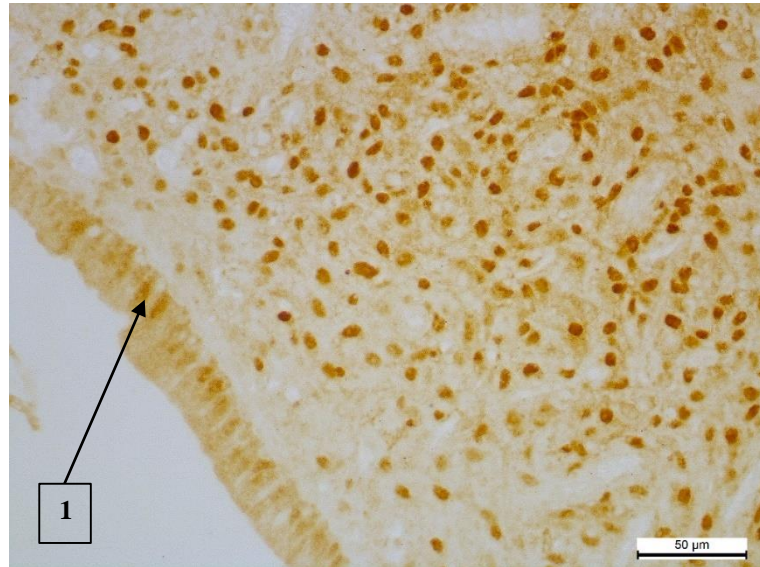


Рис. 3.30. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- α у ядрах ендометрію корів, хворих на субклінічний ендометрит: 1 – епітелій ендометрію.

Ми встановили, що у корів, хворих на субклінічний ендометрит активність рецепторів ядер ендометрію до ER- α , як і в здорових корів спостерігали у епітелії ендометрію (рис. 3.30), у епітелії маткових залоз (рис. 3.31), і в стромі ендометрію (рис. 3.31, рис. 3.32).

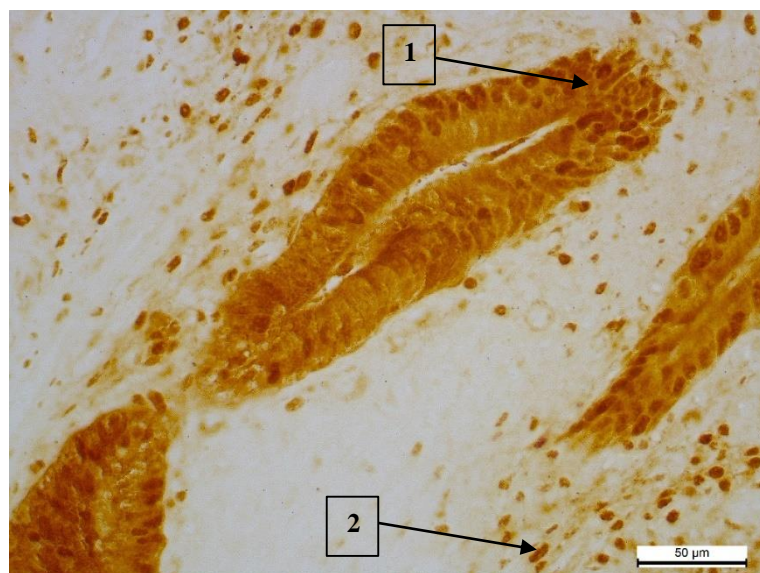


Рис. 3.31. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- α у ядрах ендометрію корів, хворих на субклінічний ендометрит: 1 – епітелій маткової залози, 2 – строма.

Також ми стверджуємо, що щільність рецепторів ядер клітин, чутливих до ER- α , у хворих на субклінічний ендометрит корів була сильнішою в епітелії

маткових залоз, ніж у стромі та епітелії ендометрію.

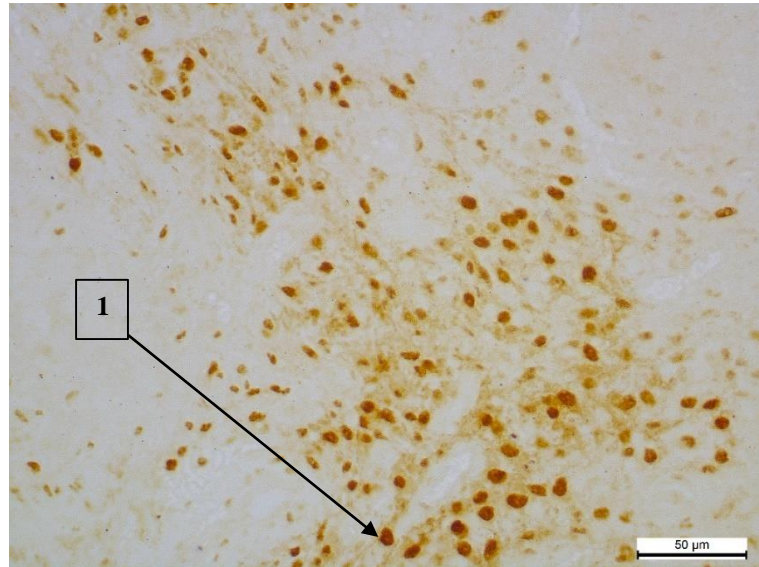


Рис. 3.32. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- α у ендометрії корів, хворих на субклінічний ендометрит: 1 – строма.

На рис. 3.33 та рис. 3.34 представлено, що у клінічно здорових корів, порівняно з хворими на субклінічний ендометрит, активність реакції ER- α була сильнішою в епітелії ендометрію та незначно у стромі ендометрію, порівняно з коровами при субклінічному ендометриті. Активність реакції епітелію маткових залоз була однаковою у корів при субклінічному ендометриті та у клінічно здорових корів.

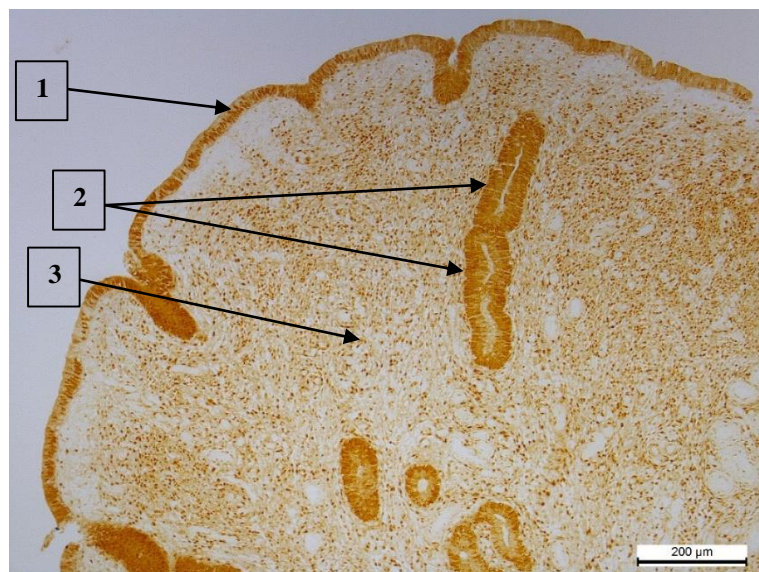


Рис. 3.33. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- α у ендометрії здорових корів: 1 – епітелій ендометрію, 2 – маткові залози, 3 – строма.

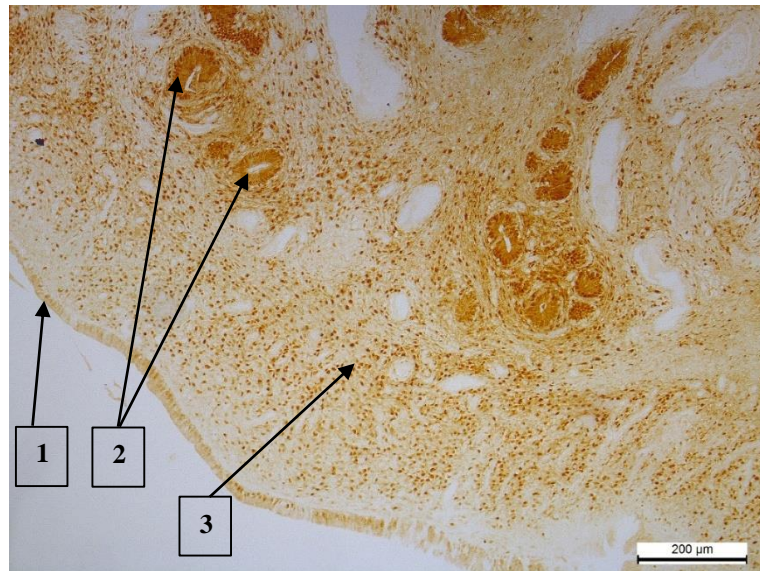


Рис. 3.34. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- α у ендометрії корів, хворих на субклінічний ендометрит: 1 – епітелій ендометрію, 2 – маткові залози, 3 – строма.

Отримані результати вказують (рис. 3.35), що в ендометрії клінічно здорових корів, відносна оптична щільність рецепторів ER- α становила $5,09 \pm 0,30$, а у корів, хворих на субклінічний ендометрит відносна оптична щільність знизилася до $4,99 \pm 0,42$.

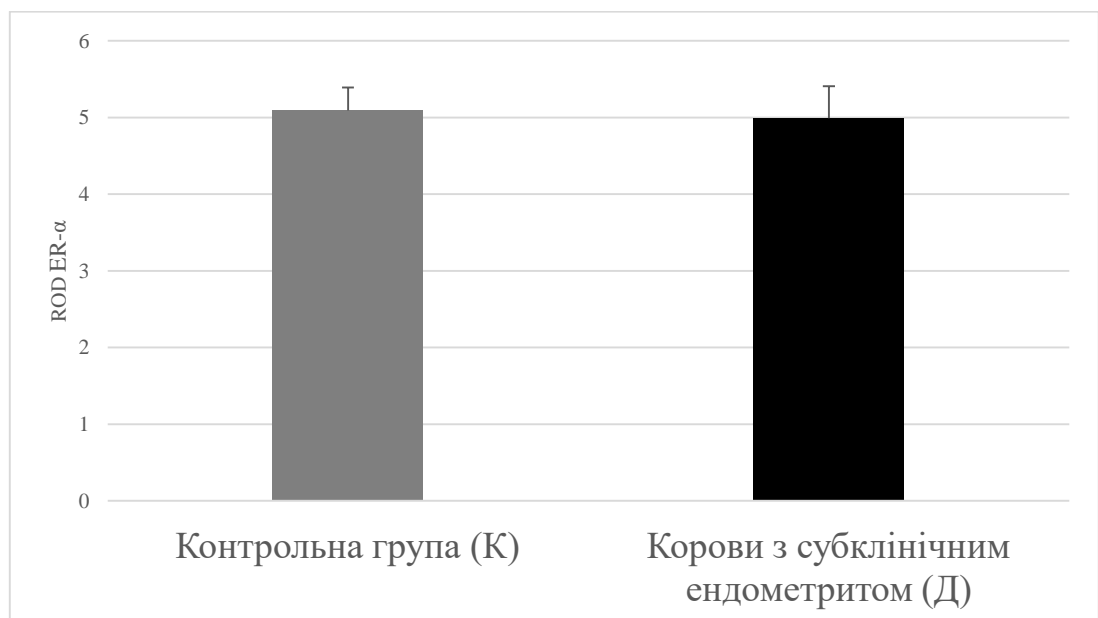


Рис. 3.35. Відносна оптична щільність рецепторів ER- α у ендометрії здорових корів (К) та у корів, хворих на субклінічний ендометрит (Д) (M \pm SD, n=15).

Підсумовуючи, ми констатуємо, що щільність рецепторів ядер клітин ендометрію, чутливих до ER- α , була різною у здорових та хворих на субклінічний

ендометрит корів, а їх відносна оптична щільність була незначно нижчою у корів за субклінічного ендометриту.

Результати досліджень висвітлені в науковій статті [174].

3.10. Визначення чутливості ядер клітин ендометрію корів до естрогенів- β

Згідно з отриманими результатами дослідження констатуємо, що у здорових корів активність рецепторів ядер до ER- β спостерігали в епітелії ендометрію (рис. 3.36), епітелії маткових залоз (рис. 3.37) і стромі ендометрію (рис. 3.37, рис. 3.38).

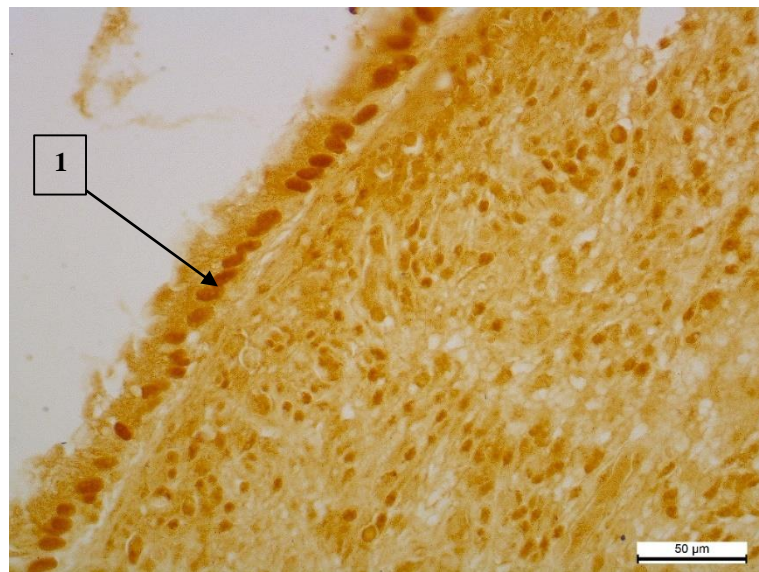


Рис.3.36. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- β у ендометрії здорових корів: 1 – епітелій ендометрію.

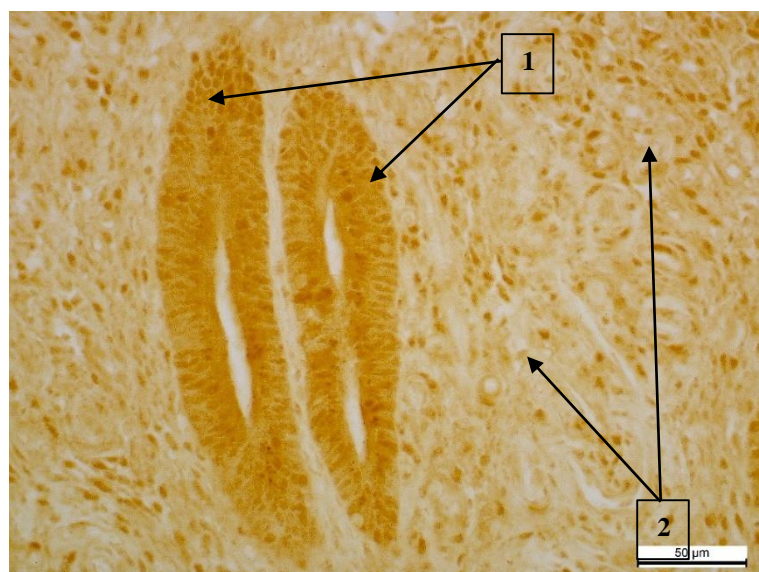


Рис. 3.37. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- β у ендометрії здорових корів: 1 – епітелій маткової залози, 2 – строма.

Щільність розміщення ядер клітин ендометрію чутливих до ER- β у здорових корів була вищою в епітелії ендометрію та у епітелії маткових залоз, ніж у стромі. У ядрах клітин стромі щільність цих рецепторів була незначно сильнішою біля базальної мембрани, ніж у глибоких шарах.

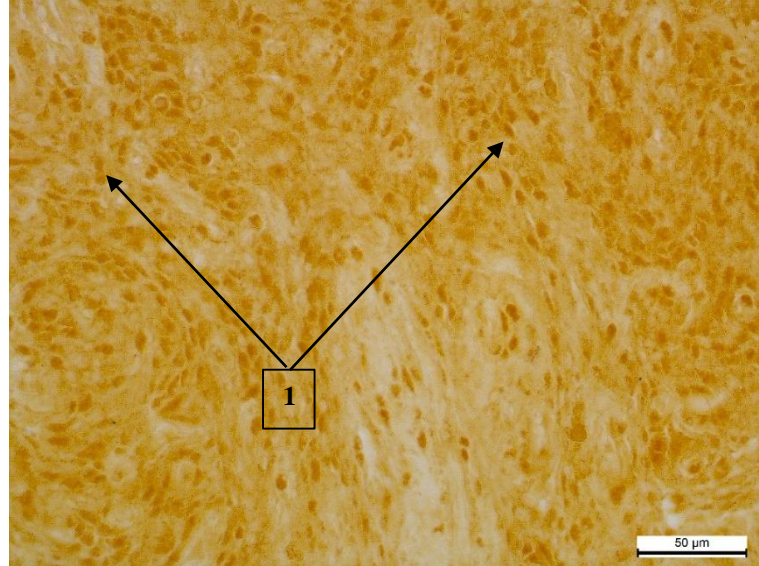


Рис. 3.38. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- β у ендометрії здорових корів: 1 – строма.

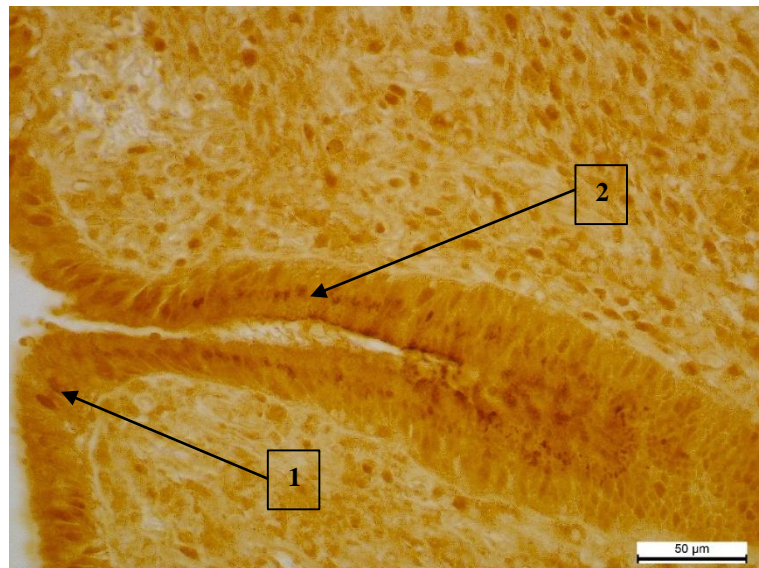


Рис. 3.39. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- β у ендометрії корів хворих на субклінічний ендометрит: 1 – епітелій ендометрію, 2 – епітелій маткової залози.

Встановлено, що у корів, хворих на субклінічний ендометрит активність рецепторів ядер клітин до ER- β , як і в здорових корів спостерігали в епітелії ендометрію (рис. 3.39), епітелії маткових залоз (рис. 3.39, рис. 3.40) і стромі

ендометрію (рис. 3.40, рис. 3.41).

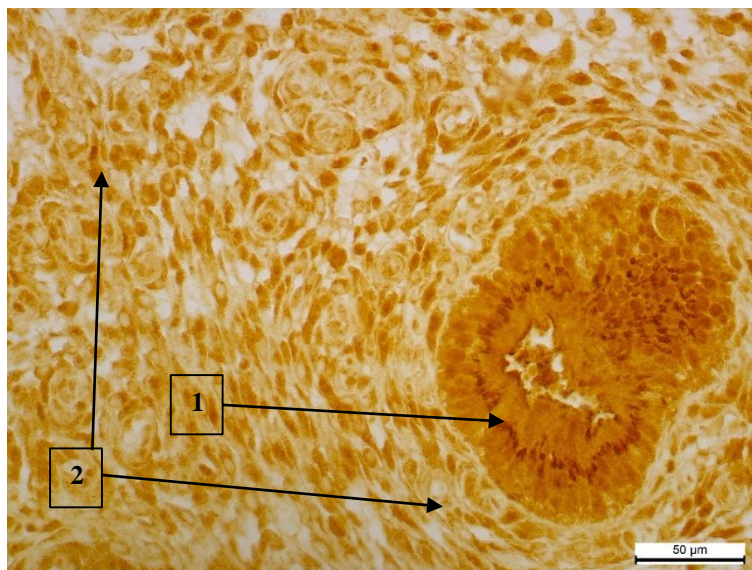


Рис. 3.40. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- β у ендометрії корів хворих на субклінічний ендометрит: 1 – епітелій маткової залози, 2 – строма.

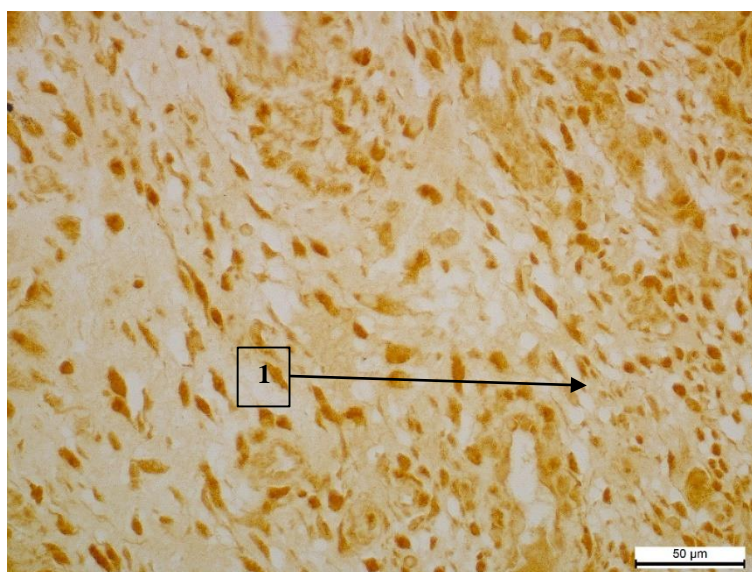


Рис. 3.41. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER- β у ендометрії корів хворих на субклінічний ендометрит: 1 – строма.

Також, ми встановили, що у корів при субклінічному ендометриті щільність ядер клітин ендометрію, чутливих до ER- β , була сильнішою у епітелії маткових залоз, ніж у стромі.

На рисунку 3.42 та рисунку 3.43 показано, що у клінічно здорових корів активність реакції ER- β була сильнішою у стромі ендометрію та в епітелії ендометрію, ніж у хворих на субклінічний ендометрит корів. Активність реакції

епітелію маткових залоз була однаковою у клінічно здорових корів та у корів при субклінічному ендометриті.

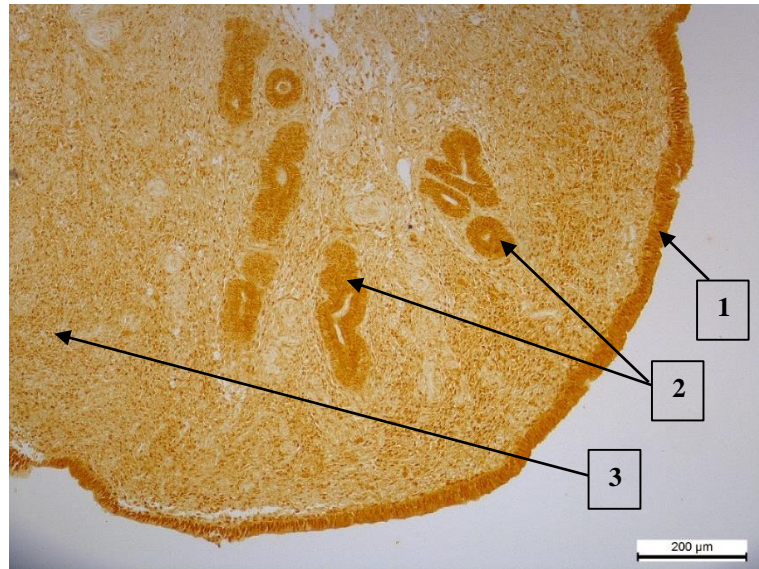


Рис. 3.42. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER-β у ендометрії здорових корів: 1 – епітелій ендометрію, 2 – маткові залози, 3 – строма.

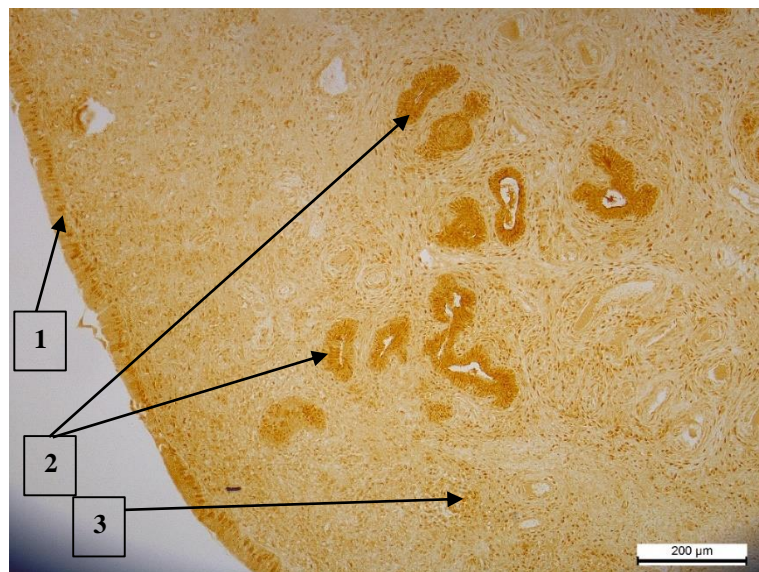


Рис. 3.43. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл ER-β у ендометрії корів хворих на субклінічний ендометрит: 1 – епітелій ендометрію, 2 – маткові залози, 3 – строма.

У результаті проведених досліджень (рис. 3.44) встановлено, що в ендометрії клінічно здорових корів відносна оптична щільність рецепторів ER-β становила $3,57 \pm 0,48$, а в корів, хворих на субклінічний ендометрит, відносна оптична щільність знизилася до $3,32 \pm 0,33$.

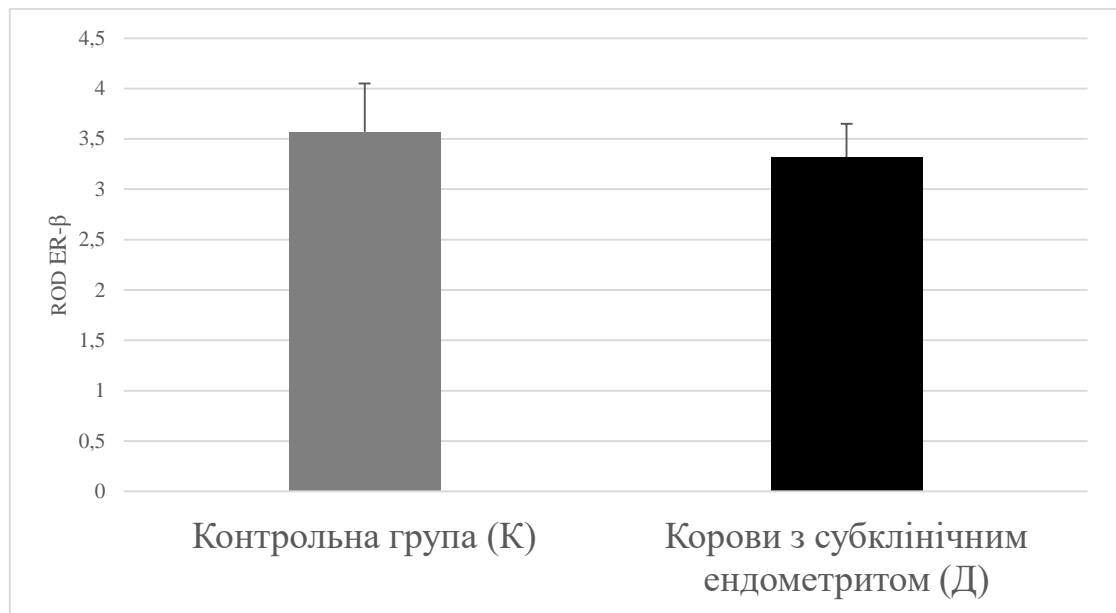


Рис. 3.44. Відносна оптична щільність рецепторів ER-β у ендометрії здорових корів (К) та у корів, хворих на субклінічний ендометрит (Д) ($M \pm SD$, $n=15$).

Підсумовуючи отримані результати, хочемо констатувати, що відносна оптична щільність рецепторів ядер клітин ендометрію ER-α та ER-β незначно знижувалась у корів хворих на субклінічний ендометрит. Це свідчить, що ці рецептори не мають значного впливу на перебіг субклінічного запального процесу в матці.

Результати досліджень висвітлені в науковій статті [174].

3.11. Визначення чутливості ядер клітин ендометрію корів до прогестерону

Отримані результати стосовно рецепторів ядер клітин ендометрію, чутливих до PgR, вказують, що активність в епітелії ендометрію, епітелії маткових залоз і стромі ендометрію загалом була низькою.

За результатами дослідження констатуємо, що активність реакції у клінічно здорових корів в основному спостерігали в епітелії маткових залоз (рис. 3.45) та у стромі (рис. 3.45, рис. 3.46), слабо виражену активність реакції спостерігали у епітелії ендометрію (рис.3.47).

Окремо хочемо наголосити, що у цих же корів щільність розміщення чутливих ядер клітин була значно вищою в епітелії маткових залоз, ніж в епітелії ендометрію та стромі.

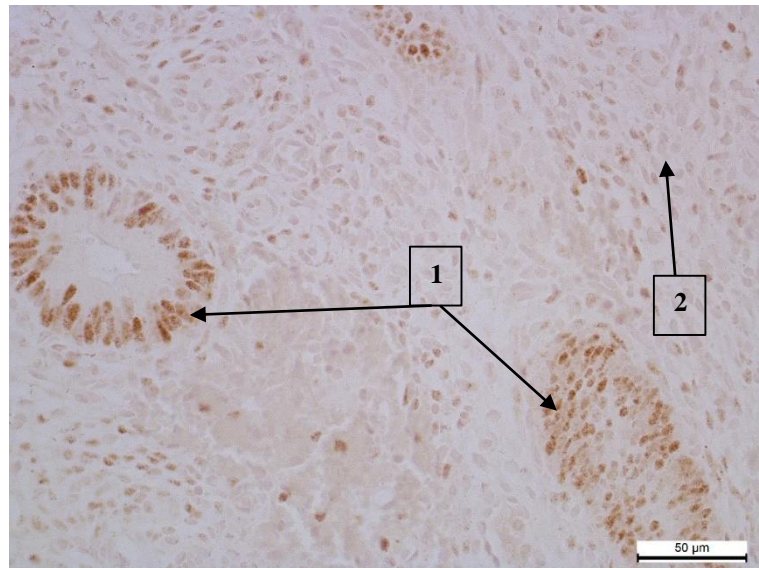


Рис. 3.45. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл до PgR у ендометрії здорових корів: 1 – епітелій маткових залоз, 2-строма.

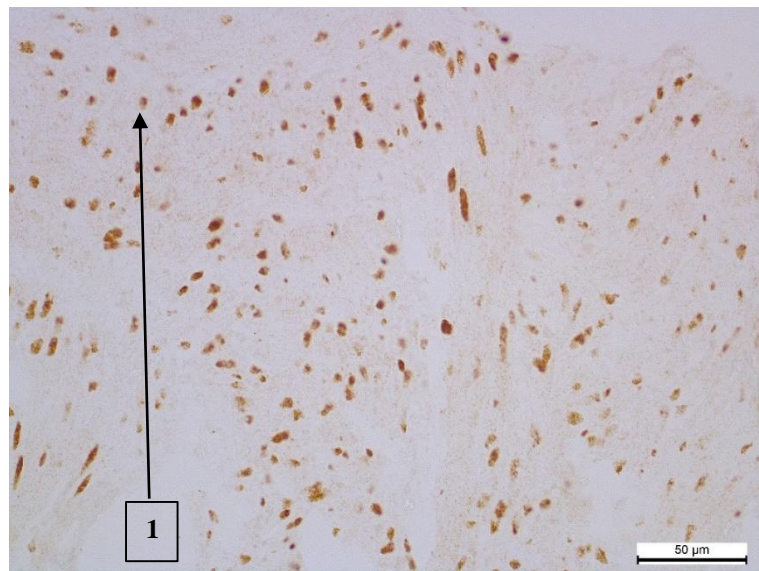


Рис. 3.46. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл до PgR у ендометрії здорових корів: 1 – строма.

Ми встановили, що у корів хворих на субклінічний ендометрит активність реакції також спостерігали в епітелії слизової оболонки (рис. 3.48), епітелії маткових залоз (3.49) і стромі ендометрію (рис. 3.49, рис. 3.50).

Також результати дослідження вказують, що у корів при субклінічному ендометриті щільність реакції ядер клітин ендометрію, чутливих до PgR, була сильнішою в епітелії ендометрію, епітелії маткових залоз та ядрах клітин стромі, що були розташовані ближче до базальної мембрани, а не в глибоких шарах.

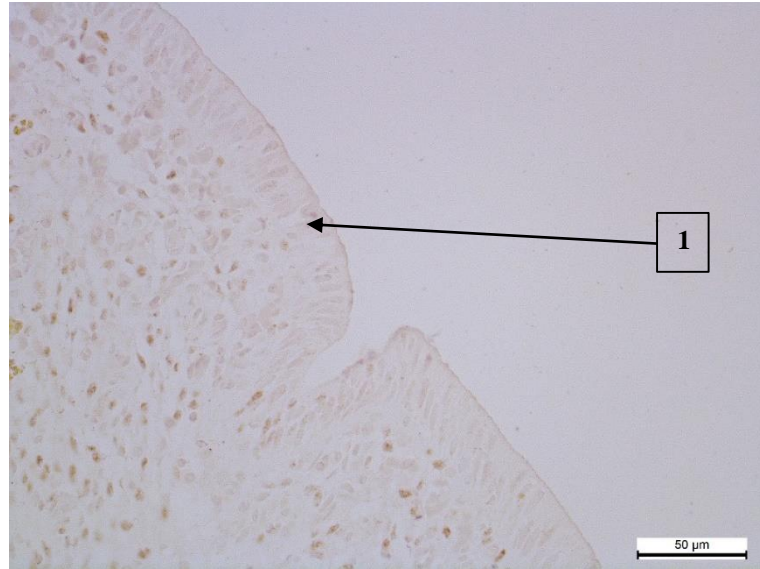


Рис. 3.47. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл до PgR у ендометрії здорових корів: 1 – епітелій ендометрію.

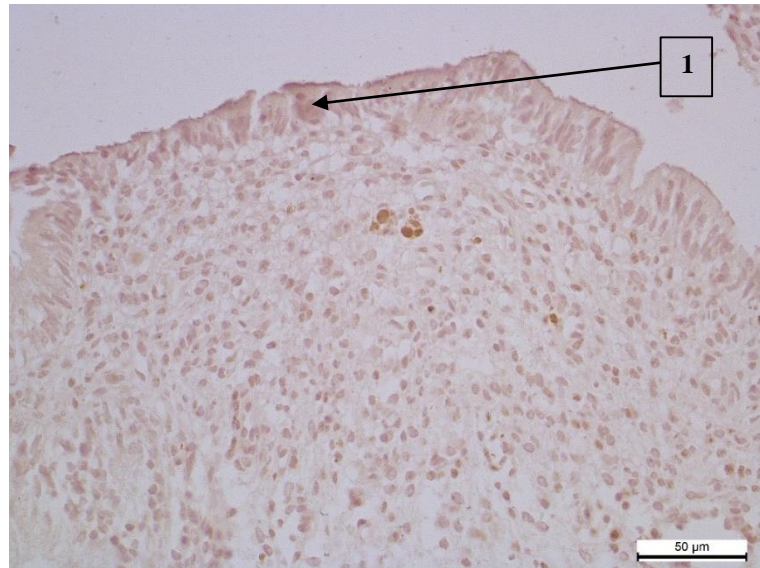


Рис. 3.48. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл до PgR у ендометрії хворих на субклінічний ендометрит корів: 1 – епітелій ендометрію.

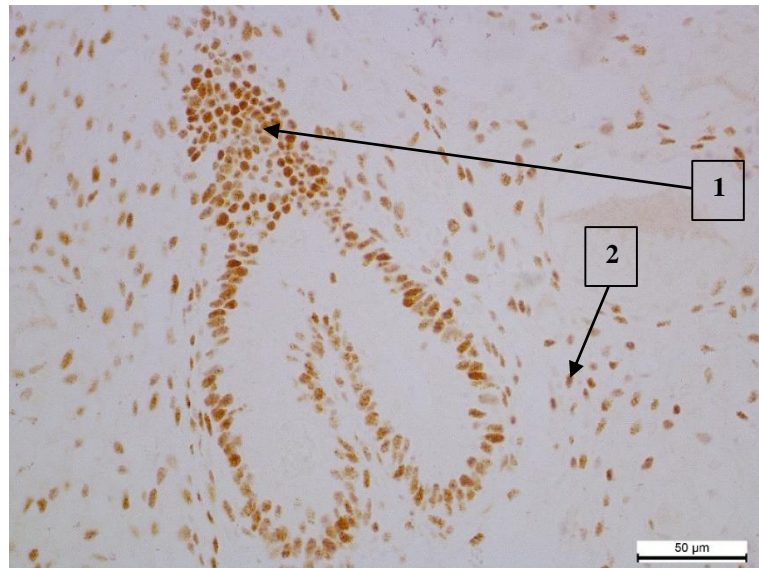


Рис. 3.49. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл до PgR у ендометрії хворих на субклінічний ендометрит корів: 1 – епітелій маткової залози, 2 – строма.

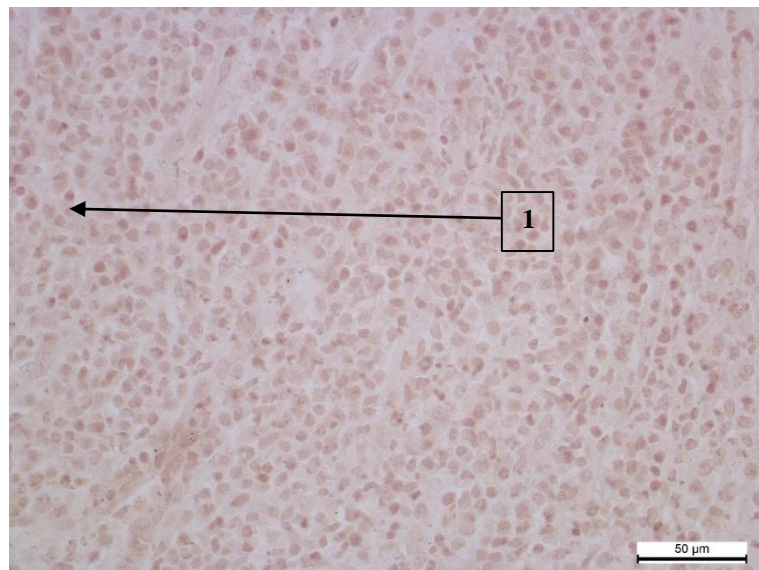


Рис. 3.50. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл до PgR у ендометрії хворих на субклінічний ендометрит корів: 1 – строма.

Хочемо відзначити значну зміну щільності розміщення ядер клітин, чутливих до прогестерону, у корів з субклінічним запаленням матки.

За результатами нашого дослідження, представленого на рис. 3.51 та рис. 3.52, бачимо, що у корів, хворих на субклінічний ендометрит активність реакції була сильнішою у епітелії слизової оболонки, епітелії маткових залоз і стромі ендометрію, ніж у клінічно здорових корів.

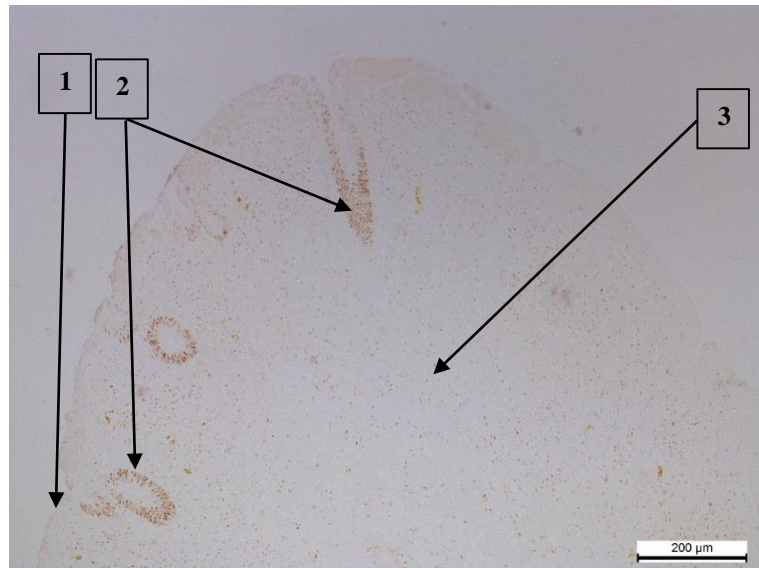


Рис. 3.51. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл до PgR у ендометрії здорових корів: 1 – епітелій ендометрію, 2 – маткові залози, 3 – строма.

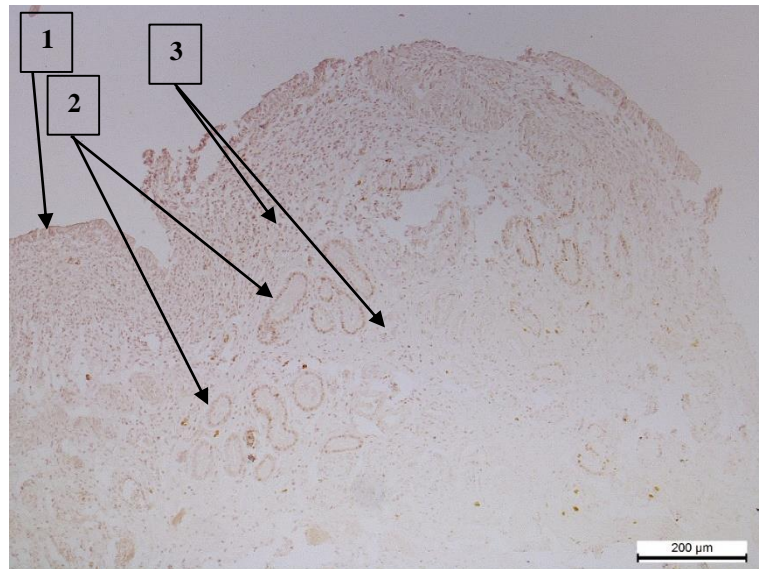


Рис. 3.52. Імуногістохімічна реакція з використанням антитіл до PgR у ендометрії корів хворих на субклінічний ендометрит: 1 – епітелій ендометрію, 2 – маткові залози, 3 – строма.

Встановлено (рис. 3.53), що в ендометрії клінічно здорових корів, відносна оптична щільність рецепторів PgR складала $1,40 \pm 0,41$, а у корів, хворих на субклінічний ендометрит, відносна оптична щільність вірогідно зростала у 9,8 раза і складала $13,72 \pm 4,61$ ($p < 0,001$).

Отже, отримані нами дані щодо відносної оптичної щільності рецепторів PgR вказують на значний їх вплив на перебіг субклінічного ендометриту у корів. На нашу думку, збільшення чутливості клітин ендометрію до прогестерону

пригнічує локальну імунну відповідь у матці.

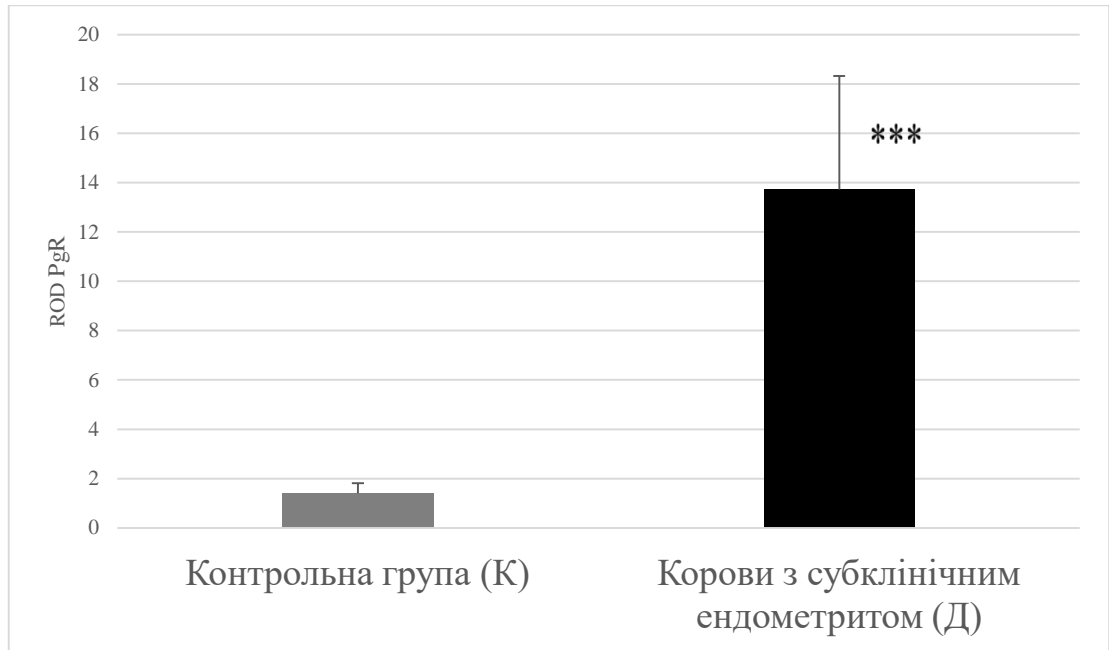


Рис. 3.53. Відносна оптична щільність рецепторів PgR у ендометрії здорових корів (К) та у корів, хворих на субклінічний ендометрит (Д) ($M \pm SD$, $n=15$).

Примітки: ступінь вірогідності з групою корів, хворих на субклінічний ендометрит ***- $p < 0,001$.

Порівнюючи виявлені зміни у гістологічних зразках та зміни відносної оптичної щільності рецепторів прогестерону у ядрах клітин ендометрію, ми встановили, що чутливість до цього гормону має вплив на структуру ендометрію й унеможливорює перебіг тих фізіологічних процесів у матці, які відбуваються у здорових корів. Також зазначаємо, що збільшення чутливості ендометрію до прогестерону призводить до зниження імунної відповіді у матці, що є одним з патогенетичних факторів розвитку субклінічного ендометриту у корів.

Результати досліджень висвітлені в науковій статті [174].

3.12. Способи лікування корів, хворих на субклінічний ендометрит

У першій групі коровам внутрішньоматково вводили один супозиторій Метродек одноразово з інтервалом 48 годин до клінічного видужання. У другій групі вводили внутрішньоматково супозиторії Утеродек у дозі 5 супозиторіїв, кожні 48 години до клінічного одужання. З наведених даних (табл. 3.7), застосовані лікарські препарати аналоги для лікування корів з діагнозом субклінічний ендометрит були досить ефективні. Однак у першій дослідній групі видужало 80,0

% корів, а в другій 70,0 %. Тривалість лікування для обох груп складала 10 діб.

Показники, які характеризують репродуктивну функцію, були вищими у першій дослідній групі. Зокрема, кількість діб неплідності у першій дослідній групі була меншою і складала $94 \pm 1,2$, порівняно з другою групою $101 \pm 2,1$. Індекс осіменіння у першій групі складав $2,8 \pm 0,1$, тоді як у другій групі $3,1 \pm 0,3$.

Застосування препаратів Метродек та Утеродек у корів з субклінічним ендометритом було ефективним, проте застосування Метродеку дає змогу отримати кращі результати індексу осіменіння та скоротити період неплідності у корів.

Підсумовуючи отримані результати, можемо констатувати, що застосування препаратів Метродек та Утеродек у корів з субклінічним ендометритом було ефективним, проте застосування Метродеку дає змогу отримати кращі результати індексу осіменіння та скоротити період неплідності у корів.

Таблиця 3.7

Результати ефективності застосованого лікування при субклінічному ендометриті у корів (n=40)

Групи тварин	n	Тривалість лікування, діб	Одужало		Період неплідності, діб	Індекс осіменіння
			корів	%		
Перша	20	10	16	80,0	$94 \pm 1,2$	$2,8 \pm 0,1$
Друга	20	10	14	70,0	$101 \pm 2,1$	$3,1 \pm 0,3$

Окремо хочемо зазначити, що після лікування препаратом Метродек спостерігали зниження кількості нейтрофілів у цитологічному дослідженні ексудату матки (рис. 3.6), зниження діаметра тіла матки (рис. 3.9), зниження товщини стінки матки (рис. 3.10), зниження яскраво-червоного забарвлення (рис. 3.13) та зниження площі нашарування ексудату (рис. 3.14). Згідно з таблицею 3.6, у корів з субклінічним ендометритом, після лікування препаратом Метродек, спостерігали послаблення запального процесу та як наслідок, зростання еритроцитів та гемоглобіну у крові.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Акушерська та гінекологічна диспансеризація – це ефективні методи організації ритмічного відтворення стада. Основна їх функція полягає у контролі за репродуктивною функцією корів і телиць, а також у профілактиці неплідності [6].

Для отримання позитивних результатів у фермерських господарствах різної форми власності важливою є організація чіткої роботи ветеринарного лікаря у відтворенні поголів'я. На даний час в Україні спостерігається негативна тенденція у репродукції великої рогатої худоби. В результаті цього, фермерські господарства зазнають економічних збитків через зменшення кількості приплоду та продуктивності корів [175].

За результатами акушерської диспансеризації можемо констатувати, що у дослідних господарствах отелилося понад 75 % корів. Майже у 20 % спостерігали патологічні роди і майже у 15 % проявлялися післяродові захворювання. На основі цих даних звертаємо увагу на те, що відсоток патологічних родів і післяродових захворювань був наближений. Отже, є чіткий зв'язок між перебігом родів та відновленням органів відтворення у корів. Більше того, патології родів та патології репродуктивної системи призводять до збільшення міжотельного періоду. При патологічному перебігу післяродового періоду у корів основною проблемою були: субінволюція матки та ендометрит.

Отримані результати гінекологічної диспансеризації вказують, що найбільш поширеною формою неплідності за два роки була симптоматична. Цю форму неплідності діагностували у 41,1 % корів. Другою поширеною формою неплідності була аліментарна 24,3 %. Ішні форми неплідності, до яких віднесли експлуатаційну, старечу, штучно набуту і кліматичну, були у 31,7 % корів.

Серед причин неплідності корів, які супроводжувалися патологією у репродуктивній системі були: субклінічний ендометрит – 38,2 %, кісти яєчників – 30,6 %, погіршеності осіменіння – 16,2 %, ембріональна смертність – 15,0 %.

Хочемо звернути увагу на те, що субклінічний перебіг запалення матки був

діагностований у значній кількості корів. На нашу думку це є наслідком складної діагностики, що не завжди може бути виконана у фермерських господарствах, оскільки у тварини з субклінічним ендометритом не проявляються класичні клінічні ознаки гострих процесів.

Уже зазначалось, що проведення диспансеризації веде до покращення відсотка заплідненості корів і загалом покращує репродуктивні показники стада [176].

Наші дослідження узгоджуються з раніше опублікованими працями [177], де зазначається, що основною проблемою неплідності була дисфункція матки і яєчників.

Кацараба О. А. та співавтори [178] встановили, що у всіх досліджених неплідних корів діагностували хронічні гінекологічні захворювання. У цьому ж дослідженні рекомендують визначати вміст сіалових кислот вище, циркулюючих імунних комплексів, підвищення рівня малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів. У нашому дослідженні ми теж акцентуємо увагу на важливості хронічних захворюваннях репродуктивної системи.

Сачук Р. М. та співавтори [179] повідомляли про те, що при проведенні диспансеризації значне поширення має запалення матки у неплідних корів, що узгоджується з нашими даними. Ці ж автори рекомендують проводити дослідження кормів, регулярні клінічні і лабораторні дослідження для діагностики патології статевої системи. Такий підхід може стати основою ранньої діагностики акушерських та гінекологічних захворювань.

Проведене нами цитологічне дослідження ексудату матки як один з діагностичних елементів при діагностиці субклінічного ендометриту вказує на те, що у корів які були неплідними за відсутності клінічних ознак захворювання органів системи відтворення, у цитологічному дослідженні ексудату матки спостерігали збільшення кількості нейтрофілів до $7,95 \pm 2,26$ %, тоді як у здорових корів після лікування цей показник становив $2,80 \pm 1,06$ %.

Баранські В. та співавтори [128] у проведених дослідженнях стверджують, що такий метод є ефективним у діагностиці субклінічного ендометриту в корів, що

збігається з нашими дослідженнями. Ці ж автори стверджують, що цитологічне дослідження вмісту матки є значно чутливішим, ніж бактеріальний посів, та легшим у виконанні, оскільки не потребує трудомісткого процесу в лабораторних умовах.

Інші автори [180] теж акцентують увагу на доступності та ефективності цього методу. При глибшому аналізі цього методу, автори наголошують на наявності еритроцитів, що є результатом подразнення слизових оболонок при проходженні катетера через шийку матки, або вже у самій матці. Це узгоджується з нашими дослідженнями, адже у відібраних нами корів не спостерігали кров'янистих виділень зі статевих органів, але ми знаходили їх при мікроскопічному дослідженні матеріалу з порожнини матки.

Ефективність цитологічного дослідження при субклінічному ендометриті була визнана низкою авторів [96, 127, 128, 129, 134, 152, 180, 181], які поєднували цей діагностичний метод з іншими методами. Їхня узагальнена думка полягає у тому, що затрати на проведення такого тесту є незначними і дозволяють лікарю ветеринарної медицини діагностувати запалення матки, не обтяжуючи себе тривалими тестами, дороговартісним обладнанням, і не прив'язує ветеринарного спеціаліста до лабораторії. Більше того, може бути виконане в господарствах з недостатнім оснащенням.

У результаті проведеного ультразвукового дослідження було встановлено збільшення діаметра тіла матки та її стінки у корів з субклінічним ендометритом. У цих же тварин спостерігали зниження ехогенності, розмиту структуру та незначний вміст.

Наші результати збігаються з раніше опублікованими дослідженнями в яких виявлено накопичення рідини в матці, збільшення її розмірів [96, 134, 135, 182, 183]. Полат Б. та співавтори [184] також підтверджують ефективність ультразвукової діагностики та вказують на те, що при використанні цього методу важливо звертати увагу на позицію та розташування датчика ультразвукового апарата. Ці ж автори наголошують на тому, що такий метод діагностики стану статевих шляхів потребує удосконалення та більш детального

дослідження ехоструктурних змін.

У наших дослідженнях ми дійшли висновку, що ультразвукова діагностика є ефективним методом, оскільки забезпечує швидку й легку постановку діагнозу [135]. На нашу думку ультразвукова діагностика матки є ефективним методом в оцінці стану репродуктивних органів корів, оскільки дає можливість провести проміри органів, встановити зміни тканин органа та виявити рідину в порожнині матки.

Гістероскопія є новітнім методом діагностики стану статевих шляхів у корів. Проведені нами дослідження дали змогу візуально оцінити стан слизової оболонки матки та виявити наявність ексудату в порожнині матки. Цей метод є досить ефективним, хоча потребує відповідного обладнання та навичок і затрат часу на дослідження однієї корови. Крім візуальної оцінки, цей метод включає збір матеріалу для подальшого цитологічного, гістологічного чи імуногістохімічного дослідження з місця патологічного процесу.

В окремих публікаціях повідомляється про ефективність застосування гістероскопії [185, 186]. Результати цих досліджень узгоджуються з нашими результатами та підтверджують наявність набряку слизової оболонки та наявності ексудату при субклінічному запаленні.

В іншому дослідженні вказують на те, що гістероскопія є інформативним методом діагностики, стану матки у пуерперальному періоді для попередження акушерських та гінекологічних захворювань [187].

На сьогоднішній час використання ендоскопа в дослідженні матки є новітньою методикою, що мало описана в літературі. Гістероскопія потребує більш детальної уваги та вивчення для уніфікування ознак у класифікації діагнозів репродуктивної системи.

У нашому дослідженні для оцінки загального стану корів використовували загальний аналіз крові. За результатами цього аналізу можемо констатувати відмінності у кількості лейкоцитів, еритроцитів та гемоглобіну в здорових корів, хворих на субклінічний ендометрит та корів після його лікування.

Субклінічний ендометрит часто супроводжується персистентним жовтим

тілом та порушенням розвитку і дозрівання фолікулів, що викликає зміну співвідношення прогестерону до естрогену [93]. Дисбаланс цих статевих гормонів може спричинити зміни показників лейкоцитів крові, що пояснюється постійною міграцією клітин захисту до місця запального процесу [188, 189, 190, 191]. При субклінічному ендометриті ми спостерігали зростання кількості лейкоцитів. Відомим фактом є те, що понаднормове збільшення лейкоцитів є характерним при запальних процесах, адже ці клітини беруть участь в імунній відповіді. Після усунення запалення, спостерігали зниження цього показника.

Запалення в органах репродуктивного тракту може впливати на інші органи, системи та обмін речовин в цілому організмі. Нирки вважаються місцем синтезу еритропоетину. За ендометриту нирки зазнають негативного впливу, що призводить до порушення їх функції. Еритропоетин є стимулятором еритропоезу, а недостатність цього білка може пояснювати зниження концентрації еритроцитів за субклінічного ендометриту [192].

Іншим механізмом впливу на еритроцити та гемоглобін можна вважати дію запальних цитокінів. Вони діють як інгібітори еритропоезу та пригнічують виживання еритроцитів. IL-1, IL-6 та TNF- α відіграють важливу роль у збільшенні синтезу гепсидину, який, у свою чергу, гальмує всмоктування заліза з епітелію шлунково-кишкового тракту та інактивує феропортин, який відповідає за транспорт заліза. Ліпосахариди послаблюють дію DMT1 та феропортину, що знижує вивільнення заліза з макрофагів та гепатоцитів. IL-10 посилює експресію трансферину, що зумовлює посилення поглинання заліза епітелієм, а TNF- α , IL-1, IL-6 та IL-10 посилюють експресію феритину, що сприяє внутрішньоклітинному збереженню та утриманню заліза [193, 194]. Ці процеси пояснюють зниження концентрації еритроцитів та гемоглобіну у крові корів під час запального процесу у статевих органах та відновлення концентрації еритроцитів та гемоглобіну після лікування.

Узагальнюючи наші дані, відзначаємо важливість проведення загального аналізу крові для діагностики анемії та застосування терапії для попередження порушення функції інших внутрішніх органів.

Анемія також може впливати на відновлення органів відтворення, шляхом недоотримання тканин поживних речовин, що у свою чергу продовжує процес лікування.

Наявність бактерій у матці спостерігають у більшості корів після родів. До 21-ї доби після родів значна частина інфекційних агентів пригнічується імунною реакцією матки [82]. Корови молочних порід зазнають зміни в обміні речовин під час вагітності та у післяродовий період, що відіграє значну роль у розвитку ендометриту [195]. Прозапальні цитокіни (IL-1 β , IL-6, TNF- α) є потужними стимуляторами синтезу білків гострої фази у печінці. Їх функція полягає у ліквідації інфекції, посиленні фагоцитозу та захисті органів від пошкодження під час запальної реакції [110, 196, 197].

C-реактивний білок може діяти як опсонін, тобто, шляхом зв'язування з чужорідними мікроорганізмами, робить їх більш сприйнятливими до фагоцитозу. Основними запальними маркерами у корів вважаються гаптоглобін та білок сироваткового амیلлоїду-A. Взаємозв'язок між концентрацією C-реактивного білка та ендометритом у корів є маловивченим [116].

Результати наших досліджень показали найвищу концентрацію C-реактивного білка у тварин із субклінічним ендометритом. Це відбувається внаслідок відповіді на запальний процес та дії мікроорганізмів.

Отримані нами дані збігаються з результатами попередніх досліджень [198, 199], у яких максимальну концентрацію C-реактивного білка теж спостерігали у корів із запальним процесом (гострий, хронічний мастит, метрит, ендометрит та ін.).

За результатами досліджень Мурата Х. та співавторів [200], високу концентрацію C-реактивного білка також спостерігали у корів протягом першого місяця після родів, у період впливу мікроорганізмів на матку.

Гаптоглобін є основним білком гострої фази у різних видів тварин [195, 200]. Цей білок знижує окисне пошкодження пов'язане з гемолізом, шляхом зв'язування вільного гемоглобіну. Крім того, гаптоглобін володіє бактеріостатичним та імуномодулюючим ефектом [116].

За даними Кая С. та співавторів [117], встановлено високу концентрацію гаптоглобіну у корів, хворих на ендометрит. Зростання цього білка у пов'язують із посиленням синтезу цитокінів у відповідь на дію мікроорганізмів [110].

У дослідженнях Дебскі Б. та співавторів [199] встановлено зростання гаптоглобіну у корів протягом післяродового періоду, що пояснюють реакцією на обсіменіння мікроорганізмами в процесі інволюції репродуктивних органів. Слід зазначити, що в нашому дослідженні найвищі концентрації гаптоглобіну та С-реактивного білка спостерігали одночасно за субклінічного ендометриту. В опублікованих результатах досліджень Шелона І. М. та співавторів [201] вказують на кореляцію ($R^2=0.32$) цих показників.

Підсумовуючи отримані нами дані зазначаємо, що таке зростання рівня обох білків слід використовувати як тест при діагностиці субклінічного ендометриту у корів. Це дасть змогу виявити запалення в матці у корів в яких відсутні клінічні ознаки запалення в матці, а також забезпечить ранню діагностику субклінічного ендометриту у корів. Як наслідок, своєчасна діагностика зменшить затрати на лікування корів.

Окремо зазначаємо, що при застосуванні цього методу слід виключити інші запальні процеси, які можуть супроводжуватися зростанням кількості С-реактивного білка та гаптоглобіну.

Продуктивність корів є важливою економічною складовою ведення сучасного господарства. Визначальним фактором, що впливає на продуктивність корів є функція відтворення. Регулярне отримання нащадків залежить від фізіологічного функціонування репродуктивного тракту тварини. Для цього важливими є функціонування яєчників та гіпоталамо-гіпофізарної системи в цілому, які забезпечують фізіологічний перебіг статевого циклу, імплантацію, підтримку ембріона та плода протягом вагітності та відновлення матки після отелення [202].

У нашому дослідженні ми порівнювали гістологічні зміни та активність імуногістохімічної реакції рецепторів ядер ER- α , ER- β , PgR в ендометрії матки здорових корів та хворих на субклінічний ендометрит.

У результаті проведених гістологічних досліджень було встановлено наявність лейкоцитів у ендометрії матки корів хворих на субклінічний ендометрит, а саме: у стромі, під базальною мембраною та в епітелії. Інфільтрація лейкоцитами є відповіддю імунної системи на дію інфекційних агентів. За даними [94], найчастіше такими збудниками є *A. pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella species* та *E. coli*. Зазначаємо, що при субклінічному ендометриті, лейкоцити у тканинах матки є звичним явищем.

Паскоті О. Б. та співавтори [203] повідомляли, що лейкоцити, виявляли при дослідженні зрізів тканин матки корів та показували на їх нерівномірний розподіл, із значно більшим їх числом у глибоких шарах та зменшенням кількості під базальною мембраною. Така міграція цих клітин, з периферійного кровообігу до місця ураження є важливим етапом імунної відповіді у матці.

Слід зазначити, що активність нейтрофілів у тканинах сильніша, ніж у нейтрофілів, які циркулюють у периферійній крові. Активація їхньої функції відбувається під дією цитокінів [37]. Окремі автори встановили зростання кількості лейкоцитів поруч із зростанням рівня цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-10) у периферійній крові та у змивах маткового слизу [110].

Лейкоцити також виявляли на апікальній поверхні епітеліоцитів, що було підтверджено методом скануючої електронної мікроскопії [92].

Касіманікам Р. і співавтори [96] виявляли нейтрофіли використовуючи метод цитологічного дослідження клітин ендометрію, при постановці діагнозу на субклінічний ендометрит у корів. Що в свою чергу, узгоджується з нашими результатами.

Результати, що були нами отримані свідчать про те, що у корів, хворих на субклінічний ендометрит, спостерігали обширні ділянки десквамації епітелію. І це збігається з раніше опублікованими результатами [204].

Порушення цілісності епітелію відбувається внаслідок місцевої запальної реакції, що є відповіддю на дію мікроорганізмів. Існують гіпотези про те, що зміни, які проходять в ендометрії, порушують гормональний баланс і призводять до негативного впливу на спермії при осіменінні, заплідненні та на подальшу

імплантацію зиготи [81, 82]. На основі цього та отриманих нами результатів констатуємо, що структура епітелію та його цілісність тісно пов'язана з репродуктивною функцією корів.

У жуйних ендометрій зазнає значного впливу та змін під дією естрадіолу та прогестерону [205]. Фізіологічна функції репродуктивної системи самки відбувається під дією гормонів яєчників, через внутрішньоклітинні білки. Ці білки відповідають за розпізнавання та трансдукцію гормонального сигналу [66].

Були опубліковані результати [206, 207, 208, 209] про наявність рецепторів естрогену та прогестерону в епітелії та стромі матки корів, що збігається з нашими результатами.

Вважається, що активність рецепторів до естрогенів та прогестерону у тканинах матки регулюється концентрацією естрогенів та прогестерону у сироватці крові [209].

Дослідження, проведені на кобилах, показують, що естрадіол посилює експресію рецепторів статевих гормонів, а прогестерон пригнічує [210]. Також у регуляції активності рецепторів та у їх поширенні в тканинах бере участь паракринний фактор [207].

У корів з патологією матки після родів поруч із затримкою росту фолікулів спостерігали зниження концентрації естрогенів у крові [81, 82]. Важливим є повідомлення про те, що активність рецепторів естрогенів була вищою за фолікулярної фази і пояснюється посиленням синтезу естрогенів [209]. Водночас у нашому дослідженні встановили незначне зниження відносної оптичної щільності ядер клітин ендометрію до ER- α та ER- β у корів, що були хворі на субклінічний ендометрит. Окремі автори встановили посилення імунної відповіді матки при зростанні концентрації естрогенів [210]. Дія цих гормонів покращує кровопостачання матки, міграцію лейкоцитів з кров'яного русла до просвіту матки та посилює утворення маткового секрету, що є важливим етапом у захисті матки та бар'єром від інфекційних агентів [211]. У дослідженні проведеному на свиноматках, встановили інтенсивне фарбування ER- α у тканинах матки протягом різних стадій статевого циклу. Автори припускають наявність зв'язку між

концентрацією естрогенів та прогестерону у периферичній крові та кількістю позитивних ER- α клітин у тканинах матки. У цьому ж дослідженні встановлено, що різні тканини матки можуть по-різному реагувати на однакову концентрацію стероїдних гормонів. Загалом, прийнято вважати, що у ссавців естрогени посилюють, а прогестерон послаблює активність ER- α [212].

Ванг Х. та співавтори [213] опубліковані результати за якими дійшли висновку, що лише ER- β не відіграє значної ролі у змінах в матці. Взаємодія ER- α та ER- β має вирішальний вплив на фізіологічні зміни епітеліальних клітин.

Інші результати публікацій говорять про те, що у приматів, ER- β бере активну участь у змінах ендометрію які виникають під час імплантації ембріона [214]. Незначне зниження концентрації ER- β у хворих на субклінічний ендометрит корів, може бути пов'язане з неможливістю імплантації ембріона та в подальшому з відсутністю вагітності у корів.

У результаті проведених нами досліджень не було виявлено статистичної вірогідності зміни відносної оптичної щільності рецепторів ER- α та ER- β між коровами з фізіологічним перебігом статевого циклу та коровами з субклінічним ендометритом. Підтвердженням цьому може бути дослідження, що було проведене за допомогою методу qPCR, в якому теж не встановили статистичної вірогідності ER- α між здоровими коровами та коровами хворими на субклінічний ендометрит. У цій публікації автори дійшли висновку, що ER- α не має впливу на патологію матки, більше того, активність ER- α не має впливу на збільшення кількості лейкоцитів у матці [215].

Функція ER- α у тканинах матки може полягати у стимуляції секреції залозами ендометрію та передачі інформації про кількість естрадіолу у плазмі крові іншим клітинам ендометрію за допомогою паракринної взаємодії. У цьому дослідженні також опубліковано інформацію, що ER- α регулюється на посттранскрипційному рівні [208]. Гісерт Р. Д. та співавтори [216] у дослідженні, проведеному на жінках, дійшли висновку, що ER- α бере участь у проліферації клітин ендометрію.

У нашому дослідженні, ми встановили, що активність рецепторів ER- α та

ER- β незначно змінювалась в стромі ендометрію та у епітелії маткових залоз здорових та хворих на субклінічний ендометрит корів. На основі цього можемо зробити висновок, що загалом естрогени не беруть активної участі у змінах, що відбуваються в матці при субклінічному перебігу ендометриту. Також це підтверджується відсутністю вірогідних змін відносної оптичної щільності ER- α та ER- β між здоровими коровами та коровами які були хворі на субклінічний ендометрит.

Вище було вже зазначено, що взаємодія ER- α та ER- β є важливою у фізіологічному функціонуванні епітелію [213]. Хапангама Д. К. і співавтори [214] вважають, що ER- α та ER- β можуть мати протилежну дію. Зокрема, ER- β у відповідь на дію 17 β -естрадіолу може знижувати активність ER- α . Експресія ER- β може знижуватися через 17 β -естрадіол, що діє через ER- α . Нами встановлено одночасне зниження ER- α та ER- β у корів хворих на субклінічний ендометрит. Це може свідчити про регуляторний зв'язок між ER- α та ER- β . Але на нашу думку таке твердження потребує подальшого дослідження.

В опублікованих даних щодо результатів досліджень на кобилах показано, що естрадіол має значний вплив на диференціацію клітин стромі і може спонукати до стромально-епітеліальної взаємодії. Клітини стромі ймовірно впливають на диференціацію клітин епітелію через регуляцію гормональних рецепторів [68]. Ми встановили, що активність рецепторів естрогенів у стромі майже не змінювалась, у епітелії просвіту матки активність незначно знижувалась у корів з субклінічним ендометритом та була високою в епітелії клінічно здорових корів. Ці зміни та факт, що епітелій зазнає значних змін протягом еструсу, можуть підтверджувати міцний зв'язок між клітинами стромі та епітелію і впливом клітин стромі на чутливість епітелію просвіту матки до естрогенів. Естрогени можуть посилювати імунну відповідь матки та впливають на диференціацію клітин [68, 210]. У корів при субклінічному ендометриті спостерігали зниження активності рецепторів ER- α та ER- β у епітелії просвіту матки (ділянки без десквамації). На основі цього, можемо констатувати важливість естрогенів у локальній імунній відповіді та у диференціації епітелію.

Ми встановили відсутність статистично вірогідних змін відносної оптичної щільності ER- α та ER- β між здоровими коровами та коровами хворими на субклінічний ендометрит. Водночас активність між різними клітинами матки незначно різнилася. Це узгоджується з дослідженням на свиноматках, де наголошується на тому, що різні тканини матки по різному реагують на дію стероїдних гормонів [212].

У корів з фізіологічним перебігом статевого циклу активність рецепторів ядер клітин ендометрію до PgR була вищою в епітелії глибоких маткових залоз і знижувалася до просвіту матки, що збігається з попередніми дослідженнями [207, 217]. Також, були отримані дані, які вказують на зниження активності рецепторів PgR в епітелії матки. На думку автора це відбувається за рахунок посилення синтезу простагландинів (PGF 2α), що є важливим етапом у лізисі жовтого тіла [216].

У свою чергу, підвищення активності PgR приводить до посилення синтезу прогестерону [217]. Наші результати показують, що у корів, хворих на субклінічний ендометрит, спостерігали зростання ($p < 0,001$) відносної оптичної щільності рецепторів PgR. Це дає змогу припустити, що прогестерон послаблює імунну відповідь матки у корів хворих на субклінічний ендометрит.

Імуносупресивну дію прогестерону також підтверджували тим, що у жуйних, внутрішньоматкові інфекції в основному виявляють після формування першого післяродового жовтого тіла. В той час, як після родів, за базального рівня прогестерону, матка є стійкою до інфекцій [211].

Згідно з публікаціями, прогестерон може стимулювати і пригнічувати проліферацію клітин матки, проте механізм дії вивчений не повністю. Внутрішньоклітинні білки-рецептори прогестерону регулюються тим же прогестероном, отже можуть брати участь у його дії на клітини рецептори [216]. За нашими результатами та даними отриманими Робінсоном та співавторами [208], встановили, що у здорових корів спостерігали вищу інтенсивність імуногістохімічної реакції у маткових залозах та стромі ендометрію, тоді як епітелій просвіту матки мав слабку реакцію. В цьому ж дослідженні було висунуто

гіпотезу про те, що зміни активності прогестеронових рецепторів регулюються посттранскрипційним контролем [208].

Поряд зі зростанням ($p < 0,001$) відносної оптичної щільності рецепторів прогестерону у корів хворих на субклінічний ендометрит, активність реакції спостерігали в епітелії просвіту матки, епітелії маткових залоз та у стромі. На основі цього, можемо припустити, що прогестерон відіграє важливу роль у змінах які відбуваються в матці у корів хворих на субклінічний ендометрит.

Прогестерон діє через ядерні білки-рецептори прогестерону [218]. Активність прогестерону в клітинах матки залежить від попередньої підготовки цих клітин рецепторами ER- α . Прикладом цієї дії є вплив естрогенів у фолікулярну фазу на ендометрій, що в подальшому посилює чутливість тканин матки до прогестерону у лютеїнову фазу [219, 220].

Як уже зазначалось, естрогенові рецептори не мають прямого впливу на перебіг субклінічного ендометриту у корів. Але ми допускаємо думку, що відсутність значного зниження активності естрогенових рецепторів у корів хворих на субклінічний ендометрит посилює дію прогестерону на тканини матки хворих корів. Отже, цілком ймовірним є той факт, що ER- α та ER- β мають непрямий вплив на локальну імуносупресію в матці.

Підсумовуючи отримані дані встановили, що у хворих на субклінічний ендометрит корів ендометрій зазнає значних змін. Це відбуваються внаслідок зміни чутливості ендометрію до стероїдних гормонів. Вважаємо, що чутливість ендометрію до стероїдних гормонів відіграє важливу роль у локальному імунному захисті матки. Важливо зазначати, що ми виявили нову ланку патогенезу субклінічного ендометриту в корів.

У практиці ветеринарної медицини в Україні так і закордоном, актуальним є пошук та підбір схеми лікування корів, хворих на субклінічний ендометрит. Запропоновані схеми лікування зазвичай включають антибіотикотерапію [125, 221, 222] Однак, такий підхід не дозволяє використовувати продукти тваринництва протягом певного періоду. Таким чином, є затребуваним пошук нових методів терапії корів, у яких було діагностовано субклінічний ендометрит.

За результатами нашого дослідження встановлено, що у корів після лікування спостерігали вірогідне зниження кількості нейтрофілів у цитологічному дослідженні ексудату матки, що свідчило про зникнення запального процесу у матці та одужання тварини.

Зміни, що ми спостерігали при ультразвуковому дослідженні показують, що лікування мало позитивний вплив на діаметр тіла матки, товщину її стінки та звільняло матку від ексудату.

Використовуючи метод гістероскопії, встановили, що після лікування спостерігалися позитивні зміни, які характеризувалися зменшенням кількості ексудату та відновленням стінок матки.

Також після лікування ми спостерігали зниження кількості лейкоцитів крові корів. На нашу думку, це результат припинення міграції клітин імунного захисту до місця ураження, що також підтверджується цитологічним дослідженням ексудату матки. Після лікування також, спостерігали відновлення кількості еритроцитів та гемоглобіну у корів. На нашу думку, лікування не мало прямого впливу на відновлення еритропоезу та гемоглобіну, а це відбувалося за рахунок зниження інтоксикації, як наслідок відновлення синтезу еритропоетину у нирках та відновлення засвоєння заліза, що було пригнічено прозапальними цитокінами.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено науково-теоретичне обґрунтування практичного вирішення проблеми субклінічного ендометриту у корів. Встановлено взаємозв'язок статевих гормонів у розвитку субклінічного ендометриту корів, що доповнює існуючі дані щодо патогенезу цієї патології та запропоновано нові способи діагностики, які передбачають використання методу гістероскопії. Досліджено морфологічні показники крові, встановлено зміни рівня білків гострої фази, гістологічної структури ендометрію за субклінічного ендометриту, удосконалено спосіб лікування з використанням новоствореного препарату Метродек.

1. У господарствах західного регіону виявлено понад 20 % неплодних корів. Основною формою неплодності була симптоматична – 41,1 %. Причиною симптоматичної неплодності був у 38,2 % – субклінічний ендометрит, 30,6 % – кисти яєчників, 16,2 % – порушення правил осіменіння та у 15,0 % – ембріональна смертність.

2. При проведенні ультразвукової діагностики у корів, хворих на субклінічний ендометрит, встановлено підвищення ехогенності ендометрію з дилатацією просвіту, незначною кількістю однорідного вмісту, потовщенням діаметру тіла матки та зміною її ехоструктури до неоднорідної.

3. В ексудаті матки корів, при субклінічному ендометриті, встановлено, що серед базальних, проміжних та поверхневих клітин епітелію наявні нейтрофіли, кількість яких була більше 5 % на 100 клітин після 40 доби від родів, що можна використовувати як діагностичний тест для виявлення цієї патології.

4. У корів при субклінічному ендометриті площа яскраво-червоного забарвлення стінок матки після лікування зменшилась у 7 разів ($p < 0,001$), а площа нашарування ексудату на стінках матки після лікування препаратом Метродек зменшилась у 11 разів ($p < 0,001$).

5. При перебігу субклінічного ендометриту у корів спостерігали вірогідне зростання ($p < 0,01$) кількості лейкоцитів та вірогідне зниження ($p < 0,01$) кількості еритроцитів, а також вірогідне зниження ($p < 0,05$) вмісту гемоглобіну порівняно із

здоровими коровами.

6. Встановлено, що при субклінічному ендометриті виявили зростання в 6,5 разів ($p < 0,01$) кількості С-реактивного білка та у 34 рази ($p < 0,001$) кількості гаптоглобіну, що пропонується використовувати як тест для діагностики субклінічного ендометриту.

7. За результатами гістологічного дослідження ендометрію, у корів, хворих на субклінічний ендометрит встановлено інфільтрацію лейкоцитами та осередки десквамації, субепітеліальні крововиливи, розширені або атрофовані маткові залози, потовщення стінки кровоносних судин та набряк строми ендометрію.

8. В результаті отриманих даних імуногістохімічного дослідження встановлено активність ядер рецепторів естрогену- α та естрогену- β у ендометрії корів. Відносна оптична щільність рецепторів естроген- α та естроген- β незначно знижувалась у ендометрії корів, хворих на субклінічний ендометрит.

9. Отримані результати імуногістохімічного дослідження ендометрію, хворих на субклінічний ендометрит корів, дозволяють констатувати, що відносна оптична щільність рецепторів прогестерону зростала у 9,8 разів ($p < 0,001$).

10. Застосування коровам внутрішньоматкового препарату Метродек у дозі один супозиторій кожні 48 годин сприяє зменшенню діаметру тіла матки, відновленню однорідності структури та відсутності рідинного вмісту. При цьому у крові корів знижувалась кількість лейкоцитів ($p < 0,01$), зростала кількість еритроцитів ($p < 0,01$) та вміст гемоглобіну ($p < 0,05$).

11. Після застосування внутрішньоматкового препарату Метродек ефективність лікування становила 80 %, а при застосуванні аналога Утеродек відповідно 70 %. При застосуванні препарату Метродек кількість діб неплідності була меншою на 7 діб у порівнянні з препаратом аналогом Утеродек. Індекс осіменіння при застосуванні Метродеку становив $2,8 \pm 0,1$ у порівнянні з препаратом аналогом $3,1 \pm 0,3$.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для встановлення стану репродукції основного поголів'я худоби слід проводити акушерську та гінекологічну диспансеризацію, що дозволяє діагностувати основні причин порушень відтворної здатності. На основі отриманих даних проводити лікувальні та превентивні заходи та таким чином, створити умови для зростання репродуктивних показників стада.

2. Діагностику субклінічного ендометриту корів проводити за допомогою цитологічного дослідження ексудату матки та застосування методики гістероскопічного дослідження.

3. Використовувати С-реактивний білок та гаптоглобін, як маркери субклінічного ендометриту у корів.

4. Лікування корів з субклінічним ендометритом проводити із застосуванням внутрішньоматковим супозиторієм Метродек у дозі один супозиторій на 48 годин, або супозиторіями Утеродек у дозі п'ять супозиторіїв, кожні 48 години до одужання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вальчук О. А. Автоматизоване робоче місце лікаря ветеринарної медицини у системі моніторингу ветеринарного благополуччя у скотарстві. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва*. Київ, 2015. № 221. С. 40–45.
2. Методика акушерской и гинекологической диспансеризации коров и телок. Зверева Г. В., Хомин С. П., Олеськив В. Н. [и др.]. Львов, 1989. 39 с.
3. Рекомендації з профілактики неплідності худоби. Зверева Г. В., Яблонський В. А., Косенко М. В. [та ін.]. Київ : Мінагрополітики України, 2001. 18 с.
4. Методика акушерской и гинекологической диспансеризации коров и телок / Зверева Г.В., Хомин С.П., Косенко М.В. [и др.]. Львов, 1989. 40 с.
5. Застосування акушерської та гінекологічної диспансеризації для профілактики неплідності корів. Хомин С.П., Костишин Є.С, Кудла І.М. [та ін.] *Науковий вісник Львівської держ. акад. вет. медицини ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2005. №3. С. 127-133.
6. Вальчук О. А., Любецький В. Й., Сухонос В. П. Акушерська та гінекологічна диспансеризація корів як складова ветеринарного благополуччя у скотарстві. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва*. Київ, 2016. №237. С. 96–115.
7. Косенко М. В. Диспансеризація в системі профілактики неплідності і контролю відворної функції сільськогосподарських тварин. Косенко М. В. Київ : Урожай, 1995. 230 с.
8. Рекомендації з профілактики неплідності худоби. Зверева Г. В., Яблонський В. А., Косенко М. В. [та ін.] – Київ : Мінагрополітики України, 2001. 18 с.

9. Любецький В. Й., Сібілева О. В., Жук О. А. Акушерська і гінекологічна диспансеризація у системі відтворення великої рогатої худоби. *Вісник Білоцерківського ДАУ*. Біла Церква. 2006. №41. С. 137–142.
10. Кондрахін І. П., Левченко В. І. Фізіологічні основи профілактики внутрішніх хвороб тварин. *Вісник аграрної науки*. 2000. № 2. С. 33–36.
11. Малимін Р.Е. Профілактика акушерської патології шляхом корекції годівлі глибокотільних корів. *Науковий вісник НАУ*. Київ, 2000. Т. 28. С. 372–373.
12. Завірюха В. І., Куртяк Б. М. Патологія розмноження і стимуляція продуктивності корі. Львів, 1999. 150 с.
13. Профілактика травмування родових шляхів під час родів у корів. А. Г.Сераджимова, А. Й. Краєвський, А. М. Чекан, [та ін.]. *Наукові горизонти*. 2019. № 2. С. 67–72.
14. Прогнозування акушерсько-гінекологічної патології у високопродуктивних корів за біохімічними показниками крові. Л. В. Корейба, Т. Л. Спіцина, А. А. Голуб [та ін.]. *Scientific researches and their practical application. Modern state and ways of development*. 2016. №7. С. 48–53.
15. Шеремета В. І., Трохименко В. З., Литвиненко Т. В. Морфобіохімічні показники крові корів в останню декаду тільності. *Вісник аграрної науки*. 2010. № 1. С. 47–50.
16. Ордін Ю. М., Плахотнюк І. М. Ендокринний профіль крові корів за норми і акушерської патології. *Вісник Житомирського національного агроекологічного університету*. Житоми, 2017. Т.3. № 60. С. 285–291.
17. Демчук М. В. Сучасні промислові технології в тваринництві та їх біотична оцінки. *II міжнар. симпозіум з білетики, присв. пам'яті В. Р. Понтера. (Київ, 4-6 березня. 2002 р.)*. Київ, 2002. С. 46–47.
18. М.Г.Андросюк, О.З.Михайлецька, В.І.Тирановець, Є.Є.Костишин. Значення гігієни родів у профілактиці акушерської патології у корів. *Матеріали II міжнародного міжкафедрального симпозіуму з питань гігієни тварин (Львів, 16–18 вересня 1995 р.)*. Львів, 1995. С. 7–9.

19. Калиновський Г. М., Карпюк В. В., Шнайдер В. Л. Субклінічний хронічний ендометрит і ускладнення, що його супроводжують. *Науково-технічний бюлетень*. 2013. № 109. С. 126–130.
20. Етіологія розвитку метриту у корів та методи їх лікування. В. Ю. Стефаник, Є. Є. Костишин, Р. М. Івашків [та ін.]. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Львів, 2009. Т. 3, № 42. С. 152–157.
21. Малимін Р.Е. Профілактика акушерської патології шляхом корекції годівлі глибокотільних корів. *Науковий вісник НАУ*. Київ, 2000. Т. 28. С. 372–373.
22. Калиновський Г. М., Зеремблюк С. В. Диспансеризація—основний метод профілактики маточного поголів'я корівкушерсько-гінекологічних захворювань. *Вісник ЖНАЕУ*. Житомир, 2014. № 46. С. 26–32.
23. Косенко М. В., Чухрій Б. М., Чайковська О. І. Відтворення молочного поголів'я. Львів: Українські технології, 2005. 228 с.
24. Діагностичний етап гінекологічної диспансеризації неплідних корів. О. А. Кацараба, О. Я. Дмитрів, Є. Є. Костишин [та ін.]. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*. Львів, 2016. Т. 18, № 3. С. 163–166.
25. Іванків М. О., Власенко С. А. Поширеність та причини акушерської і гінекологічної патології у високопродуктивних корів. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*. Суми, 2012. № 1. С. 161–164.
26. Ефективність акушерської і гінекологічної диспансеризації в профілактиці неплідності корів. Є. Є. Розум, Є. Ф. Станішевський, Л. М. Розум, Г. Л. Сологуб. *Аграрний вісник Причорномор'я*. 2010. № 56. С. 105–108.
27. Кацараба О. А. Проблеми ритмічного відтворення корів м'ясних порід. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2010. № 12. С. 89–92.

28. Пелих К. Є. Поширеність кіст яєчників у корів за їх неплідності / К. Є. Пелих, С. Я. Федоренко. *Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування*. 2009. №3. С. 225–229.
29. Sartori R., Barros C. M. Reproductive cycles in *Bos indicus* cattle. *Animal reproduction science*. 2011. № 124. P. 244–250.
30. Студенцов А. П. Диагностика беременности и бесплодия с.-х. животных. Москва : Сельхозгиздат, 1950. 102 с.
31. Студенцов А.П. Ветеринарное акушерство и гинекология. Москва : Сельхозиздат, 1961. 524 с.
32. Ветеринарное акушерство и гинекология. А. П. Студенцов, В. С. Шипилов, Л. Г. Субботина, О. Н. Преображенский. Москва : Колос, 1970. 85 с.
33. Студенцов А. П. К учению о половом цикле у сельскохозяйственных животных. *Советская зоотехния*, 1953, С. 69–78.
34. Heape W. Memoirs: The " Sexual Season" of Mammals and the Relation of the " Pro-œstrum" to Menstruation. *Journal of Cell Science*. № 44. 1900. P. 1–70.
35. Oestrous cycles in *Bos taurus* cattle. N. Forde, M. E. Beltman, P. Lonergan [et al.]. *Animal reproduction science*. 2011. № 124. P. 163–169.
36. Власенко С. А. Нейроендокринна регуляція репродуктивної функції і механізми взаємодії з іншими залозами внутрішньої секреції та імунною системою (огляд). *Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць*. 2011. № 83. С. 5–11.
37. Bondurant R. H. Inflammation in the bovine female reproductive tract. *Journal of animal science*. 1999. № 77. P. 101–110.
38. D'Occhio M. J. Reproductive responses of cattle to GnRH agonists. *Animal Reproduction Science*. 2000. № 60. P. 433–442.
39. Herbert C. A., Trigg T. E. Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals. *Animal Reproduction Science*. 2005. № 88. P. 141–153.
40. Schneider F., Tomek W., Gründker C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: a review. *Theriogenology*. 2006. № 66. P. 691–709.

41. Sheldon I. M., Dobson H. Reproductive challenges facing the cattle industry at the beginning of the 21st century. *Reproduction*. 2003. № 61. P. 1–13.
42. Split-time artificial insemination in beef cattle: II. Comparing pregnancy rates among nonestrous heifers based on administration of GnRH at AI. B. E. Bishop, J. M. Thomas, J. M. Abel [et al.]. *Theriogenology*. 2017. № 87. P. 229–234.
43. Split-time artificial insemination in beef cattle: III. Comparing fixed-time artificial insemination to split-time artificial insemination with delayed administration of GnRH in postpartum cows. B. E. Bishop, J. M. Thomas, J. M. Abel [et al.]. *Theriogenology*. 2017. № 99. P. 48–52.
44. Mapletoft R. J., Bó G. A., Baruselli P. S. Control of ovarian function for assisted reproductive technologies in cattle. *Animal Reproduction*. 2018. № 6. P. 114–124.
45. Bó G. A., Baruselli P. S., Martinez M. F. Pattern and manipulation of follicular development in *Bos indicus* cattle. *Animal reproduction science*. 2003. № 78. P. 307–326.
46. Mechanisms regulating follicle wave patterns in the bovine estrous cycle investigated with a mathematical model. H. Boer, S. Röblitz, C. Stötzel [et al.]. *Journal of dairy science*. 2011. № 94. P. 5987–6000.
47. Progress in understanding ovarian follicular dynamics in cattle. G. P. Adams, R. Jaiswal, J. Singh, P. Malhi. *Theriogenology*. 2008. № 69. P. 72–80.
48. Ginther O. J., Knopf L., Kastelic J. P. Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrous cycles with two and three follicular waves. *Reproduction*. 1989. № 87. P. 223–230.
49. Гормональні методи синхронізації статевого циклу у корів м'ясних порід. В. Ю. Стефаник, Є. Є. Костишин, О. А. Кацараба [та ін.]. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Львів, 2012. Т. 14, № 3. С. 105–110.
50. The use of hormonal treatments to improve reproductive performance of anestrous beef cattle in tropical climates. P. S. Baruselli, E. L. Reis, M. O. Marques [et al.]. *Animal Reproduction Science*. 2004. № 82. P. 479–486.

51. Bo G. A., Pierson R. A., Mapletoft R. J. The effect of estradiol valerate on follicular dynamics and superovulatory response in cows with Syncro-Mate-B implants. *Theriogenology*. 1991. № 36. P. 169–183.
52. Follicular wave dynamics after estradiol-17 β treatment of heifers with or without a progestogen implant. G. A. Bo, G. P. Adams, R. A. Pierson [et al.]. *Theriogenology*. 1994. № 41. P. 1555–1569.
53. Effects of plasma progesterone concentrations on LH release and ovulation in beef cattle given GnRH. M. G. Colazo, J. P. Kastelic, H. Davis [et al.]. *Domestic Animal Endocrinology*. 2008. № 34. P. 109–117.
54. Role of progesterone concentrations during early follicular development in beef cattle: I. Characteristics of LH secretion and oocyte quality. F. M. Abreu, M. C. da Silva, L. H. Cruppe [et al.]. *Animal reproduction science*. 2018. № 196. P. 59–68.
55. Role of progesterone concentrations during early follicular development in beef cattle: II. Ovulatory follicle growth and pregnancy rates. F. M. Abreu, T. W. Geary, M. C. da Silva [et al.]. *Animal reproduction science*. 2018. №1 96. P. 69–76.
56. Transcriptome analysis of granulosa cells after conventional vs long FSH-induced superstimulation in cattle. F. C. Dias, M. I. Khan, M. A. Sirard [et al.]. *BMC genomics*. 2018. №19. P. 1–11.
57. Ginther O., Kastelic J. P., Knopf L. Composition and characteristics of follicular waves during the bovine estrous cycle. *Animal Reproduction Science*. 1989. № 20. P. 187–200.
58. Effect of length of progesterone exposure during ovulatory wave development on pregnancy rate. F. C. Dias, R. J. Mapletoft, J. P. Kastelic [et al.]. *Theriogenology*. 2012. № 77. P. 437–444.
59. Effect of duration of the growing phase of ovulatory follicles on oocyte competence in superstimulated cattle. F. C. Dias, E. Costa, G. P. Adams [et al.]. *Reproduction, Fertility and Development*. 2013. № 25. P. 523–530.
60. Differential gene expression of granulosa cells after ovarian superstimulation in beef cattle. F. C. Dias, M. I. Khan, M. A. Sirard [et al.]. *Reproduction*. 2013. № 146. P. 181–191.

61. Lengthened superstimulatory treatment in cattle: evidence for rescue of follicles within a wave rather than continuous recruitment of new follicles. A. G. Guerra, A. Tribulo, J. Yapura [et al.]. *Theriogenology*. 2015. № 84. P. 467–476.
62. Luteinizing Hormone Receptor (LHR): basic concepts in cattle and other mammals. A review. M. F. Nogueira, P. Fernandes, R. L. Ereno [et al.]. *Animal Reproduction*. 2018. № 7. P. 51–64.
63. Dairy cow reproduction under the influence of heat stress. A. Sammad, S. Umer, R. Shi [et al.]. *Journal of animal physiology and animal nutrition*. 2020. № 104. P. 978–986.
64. Roche J. F., Crowe A., Boland M. P. Postpartum anoestrus in dairy and beef cows. *Animal Reproduction Science*. 1992. № 28. P. 371–378.
65. Грунтковський М. С., Шеремета В. І., Кудлай І. М. Концентрація гормонів у крові телиць за введення нейротропно-метаболических препаратів. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*. Київ, 2014. № 202. С. 303–310.
66. An immunohistochemical study on the regulation of estrogen receptor α by estradiol in the endometrium of the immature ewe. A. Meikle, A. Bielli, B. Masironi [et al.]. *Reproduction Nutrition Development*. 2000. № 40. P. 587–596.
67. Endometrial mRNA expression of oestrogen receptor α , progesterone receptor and insulin-like growth factor-I (IGF-I) throughout the bovine oestrous cycle. A. Meikle, L. Sahlin, A. Ferraris [et al.]. *Animal reproduction science*. 2001. № 68. P. 45–56.
68. Cyclical endometrial steroid hormone receptor expression and proliferation intensity in the mare. H. Aupperle, S. Özgen, H. A. Schoon [et al.]. *Equine veterinary journal*. 2000. № 32. P. 228–232.
69. Compilation of classical and contemporary terminology used to describe morphological aspects of ovarian dynamics in cattle. A. T. Peter, H. Levine, M. Drost, D. R. Bergfelt. *Theriogenology*. 2009. № 71. P. 1343–1357.

70. Progress in understanding ovarian follicular dynamics in cattle. G. P. Adams, R. Jaiswal, J. Singh, P. Malhi. *Theriogenology*. 2008. № 69. C. 72–80.

71. Thatcher W. W. A 100-Year Review: Historical development of female reproductive physiology in dairy cattle. *Journal of dairy science*. 2017. № 100. P. 10272–10291.

72. Stevenson J. S., Britt J. H. A. 100-Year Review: Practical female reproductive management. *Journal of dairy science*. 2017. № 100. P. 10292–10313.

73. Stevenson J. S., Pulley S. L. Feedback effects of estradiol and progesterone on ovulation and fertility of dairy cows after gonadotropin-releasing hormone-induced release of luteinizing hormone. *Journal of dairy science*. 2016. № 99. P. 3003–3015.

74. Regulation of progesterone and prostaglandin F_{2α} production in the CL. F. J. Diaz, L. E. Anderson, Y. L. Wu [et al.]. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002. № 191. C. 65–80.

75. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. G. D. Niswender, J. L. Juengel, P. J. Silva [et al.]. *Physiological reviews*. 2000. № 80. P. 1–29.

76. Recent advances in bovine reproductive endocrinology and physiology and their impact on drug delivery system design for the control of the estrous cycle in cattle. M. J. Rathbone, J. E. Kinder, K. Fike [et al.]. *Advanced drug delivery reviews*. 2001. № 50. P. 277–320.

77. Rispoli L. A., Nett T. M. Pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor: structure, distribution and regulation of expression. *Animal reproduction science*. 2005. № 88. P. 57–74.

78. Власенко С. А. Статеві стероїди у крові корів протягом репродуктивного циклу за гнійно–некротичних уражень в ділянці пальців. *Біологія тварин*. 2015. № 4. С. 9–17.

79. Evidence for maternal regulation of early conceptus growth and development in beef cattle. J. E. Garrett, R. D. Geisert, M. T. Zavy, G. L. Morgan. *Reproduction*. 1988. № 84. P. 437–446.

80. Mann G. E., Fray M. D., Lamming G. E. Effects of time of progesterone supplementation on embryo development and interferon- τ production in the cow. *The Veterinary Journal*. 2006. № 171. P. 500–503.

81. Mechanisms of infertility associated with clinical and subclinical endometritis in high producing dairy cattle. I. M. Sheldon, S. B. Price, J. Cronin [et al.]. *Reproduction in domestic animals*. 2009. № 44. P. 1–9.

82. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. I. M. Sheldon, J. Cronin, L. Goetze [et al.]. *Biology of reproduction*. 2009. № 81. P. 1025–1032.

83. Braga Paiano R. Uterine Involution and Reproductive Performance in Dairy Cows with Metabolic Diseases. R. Braga Paiano, D. Becker Birgel, J. E. Harry Birgel. *Animals*. 2019. № 93. P. 1–10.

84. LeBlanc S. J. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *The Veterinary Journal*. 2008. № 176. P. 102–114.

85. Apparent failure of prostaglandin F_{2a} to improve the reproductive efficiency of postpartum dairy cows that had experienced dystocia and/or retained fetal membranes. L. F. Archbald, T. Tran, P. G. Thomas, S. K. Lyle. *Theriogenology*. 1990. № 34. P. 1025–1034.

86. Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle. M. Drillich, A. Pfützner, H. J. Sabin [et al.]. *Theriogenology*. 2003. № 59. P. 951–960.

87. Strategies to improve the therapy of retained fetal membranes in dairy cows. M. Drillich, M. Mahlstedt, U. Reichert [et al.]. *Journal of Dairy Science*. 2006. № 89. P. 627–635.

88. Comparison of two strategies for systemic antibiotic treatment of dairy cows with retained fetal membranes: preventive vs. selective treatment. M. Drillich, U. Reichert, M. Mahlstedt, W. Heuwieser. *Journal of Dairy Science*. 2006. № 89. P. 1502–1508.

89. Risk factors of clinical and subclinical endometritis in cattle: a review. M. Adnane, R. Kaidi, C. Hanzen, G. C. England. *Turkish journal of veterinary and animal sciences*. 2017. № 41. P. 1–11.
90. Elmetwally M. A. Uterine involution and ovarian activity in postpartum Holstein dairy cows. A review. *Journal of Veterinary Healthcare*. 2018. № 1. P. 29.
91. Sheldon I. M. Tolerance and innate immunity shape the development of postpartum uterine disease and the impact of endometritis in dairy cattle. I. M. Sheldon, J. G. Cronin, J. J. Bromfield. *Annual review of animal biosciences*. 2019. № 7. P. 361–384.
92. Морфологічна характеристика ендометрію неплідних корів з використанням скануючої електронної мікроскопії. В. Ю. Стефаник, Є. Є. Костишин, В. І. Завірюха, Р. М. Івашків. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Львів, 2010. Т.12, № 45. С. 219–227.
93. Етіологія, патогенез, діагностика та методи лікування корів, хворих на метрит. Я. С. Стравський, В. Ю. Стефаник, Є. Є. Костишин [та. ін.]. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*. Львів, 2015. № 16. С. 257–264.
94. Defining postpartum uterine disease in cattle / I. M. Sheldon, G. S. Lewis, S. LeBlanc, R. O. Gilbert. *Theriogenology*. 2006. № 65. P. 1516–1530.
95. Influence of subclinical endometritis on the reproductive performance of dairy cows. M. Barrio López, M. Vigo Fernández, L. A. Quintela Arias [et al.]. *Spanish Journal of Agricultural Research*. 2015. № 13. P. 16.
96. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. R. Kasimanickam, T. F. Duffield, R. A. Foster [et al.]. *Theriogenology*. 2004. № 62. P. 9–23.
97. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. R. O. Gilbert, S. T. Shin, C. L. Guard [et al.]. *Theriogenology*. 2005. № 64. P. 1879–1888.

98. Upregulation of TLR-4 and proinflammatory cytokine transcripts as diagnostic indicator of endometritis in buffaloes. M. K. Patra, H. Kumar, S. Nandi [et al.]. *Journal of Applied Animal Research*. 2014. № 42. P. 256–262.

99. Selected pro-inflammatory factor transcripts in bovine endometrial epithelial cells are regulated during the oestrous cycle and elevated in case of subclinical or clinical endometritis. C. Fischer, M. Drillich, S. Odau [et al.]. *Reproduction, Fertility and Development*. 2010. № 22. P. 818–829.

100. Uterine microbiota of dairy cows with clinical and subclinical endometritis. M. L. Wang, M. C. Liu, J. Xu [et al.]. *Frontiers in microbiology*. 2018. № 9. P. 2691.

101. Bacterial lipopolysaccharide induces an endocrine switch from prostaglandin F2 α to prostaglandin E2 in bovine endometrium. S. Herath, S. T. Lilly, D. P. Fischer [et al.]. *Endocrinology*. 2009. № 150. P. 1912–1920.

102. The effect of Escherichia coli lipopolysaccharide and tumour necrosis factor alpha on ovarian function. E. J. Williams, K. Sibley, A. N. Miller [et al.]. *American journal of reproductive immunology*. 2008. № 60. P. 462–473.

103. Effects of follicular fluid of preovulatory follicles of repeat breeder dairy cows with subclinical endometritis on oocyte developmental competence. M. Heidari, M. Kafi, A. Mirzaei [et al.]. *Animal reproduction science*. 2019. № 205. P. 62–69.

104. Bovine herpesvirus 4 is tropic for bovine endometrial cells and modulates endocrine function. G. Donofrio, S. Herath, C. Sartori [et al.]. *Reproduction*. 2007. № 134. P. 183–197.

105. Wagener K., Gabler C., Drillich M. A review of the ongoing discussion about definition, diagnosis and pathomechanism of subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*. 2017. № 94. P. 21–30.

106. Epithelial and stromal cells of bovine endometrium have roles in innate immunity and initiate inflammatory responses to bacterial lipopeptides in vitro via Toll-like receptors TLR2, TLR1, and TLR6. M. L. Turner, J. G. Cronin, G. D. Healey, I. M. Sheldon. *Endocrinology*. 2014. № 155. P. 1453–1465.

107. Carneiro L. C., Cronin J. C., Sheldon I. M. Mechanisms linking bacterial infections of the bovine endometrium to disease and infertility. *Reproductive biology*. 2016. № 16. P. 1–7.

108. Differential expression of endometrial toll-like receptors (TLRs) and antimicrobial peptides (AMPs) in the buffalo (*Bubalus bubalis*) with endometritis. N. S. Kharayat, C. Sharma, G. R. Kumar [et al.]. *Veterinary research communications*. 2019. № 43. P. 261–269.

109. Expression of pathogen recognition receptors and pro-inflammatory cytokine transcripts in clinical and sub-clinical endometritis cows. T. Loyi, H. Kumar, S. Nandi, M. K. Patra. *Animal biotechnology*. 2015. № 26. P. 194–200.

110. Inflammatory cytokines and acute-phase proteins concentrations in the peripheral blood and uterus of cows that developed endometritis during early postpartum. P. Brodzki, K. Kostro, A. Brodzki [et al.]. *Theriogenology*. 2015. № 84. P. 11–18.

111. Endometritis increases pro-inflammatory cytokines in follicular fluid and cervico-vaginal mucus in the buffalo cow. J. Bobby, H. Kumar, H. P. Gupta [et al.]. *Animal biotechnology*. 2017. № 28. P. 163–167.

112. Potential of acute phase proteins as predictor of postpartum uterine infections during transition period and its regulatory mechanism in dairy cattle. A. Manimaran, A. Kumaresan, S. Jeyakumar [et al.]. *Veterinary world*. 2016. № 9. P. 91–100.

113. Price J. C., Sheldon I. M. Granulosa cells from emerged antral follicles of the bovine ovary initiate inflammation in response to bacterial pathogen-associated molecular patterns via Toll-like receptor pathways. *Biology of Reproduction*. 2013. № 89. P. 1–12.

114. Subclinical endometritis and postpartum ovarian resumption in respect to TNF- α , IL-8 and CRP in Egyptian buffaloes. D. H. Elsayed, F. E. El-Azzazi, Y. K. Mahmoud [et al.]. *Animal reproduction*. 2020. № 17. P. 1–13.

115. Serum amyloid A and haptoglobin levels in crossbred cows with endometritis following different therapy. S. S. Biswal, S. Das, S. Balasubramanian [et al.]. *Veterinary World*. 2014. № 7. P. 1066–1070.

116. Cray C., Zaias J., Altman N. H. Acute phase response in animals: a review. *Comparative medicine*. 2009. № 59. P. 517–526.
117. Determination of ceruloplasmin, some other acute phase proteins, and biochemical parameters in cows with endometritis. S. Kaya, O. Merhan, C. Kacar [et al.]. *Veterinary world*. 2016. № 9. P. 1056–1062.
118. Pascottini O. B., LeBlanc S. J. Metabolic markers for purulent vaginal discharge and subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*. 2020. № 155. P. 43–48.
119. Association of increased serum acute-phase protein concentrations with reproductive performance in dairy cows with postpartum metritis. J. P. Chan, C. C. Chang, W. L. Hsu [et al.]. *Veterinary Clinical Pathology*. 2010. № 39. P. 72–78.
120. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010. № 140. P. 805–820.
121. Altered expression of cytokines IL-1 α , IL-6, IL-8 and TNF- α in bovine follicular persistence. A. F. Stassi, M. E. Baravalle, E. M. Belotti [et al.]. *Theriogenology*. 2017. № 97. P. 104–112.
122. A new model system for endometritis: basic concepts and characterization of phenotypic and functional properties of bovine uterine neutrophils. H. Zerbe, H. J. Schuberth, M. Hoedemaker [et al.]. *Theriogenology*. 1996. № 46. P. 1339–1356.
123. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. C. R. Wira, J. V. Fahey, C. L. Sentman [et al.]. *Immunological reviews*. 2005. № 206. P. 306–335.
124. Incidence of endometritis and effects on reproductive performance of dairy cows. R. O. Gilbert, S. T. Shin, C. L. Guard, H. N. Erb. *Theriogenology*. 1998. № 49. P. 251.
125. The effect of a single administration of cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. R. Kasimanickam, T. F. Duffield, R. A. Foster [et al.]. *Theriogenology*. 2005. № 63. P. 818–830.

126. Gilbert R. O. Uterine disease in the postpartum period. *In Proceedings of the 15th International Congress on animal reproduction*. 2004. P. 66–73.
127. Endometrial cytology, biopsy, and bacteriology for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. L. V. Madoz, M. J. Giuliadori, A. L. Migliorisi [et al.]. *Journal of Dairy Science*. 2014. № 97. P. 195–201.
128. The diagnosis and prevalence of subclinical endometritis in cows evaluated by different cytologic thresholds. W. Barański, M. Podhalicz-Dzięgielewska, S. Zduńczyk, T. Janowski. *Theriogenology*. 2012. № 78. P. 1939–1947.
129. Gilbert R. O., Santos N. R. Dynamics of postpartum endometrial cytology and bacteriology and their relationship to fertility in dairy cows. *Theriogenology*. 2016. № 85. P. 1367–1374.
130. Pascottini O. B., LeBlanc S. J. Modulation of immune function in the bovine uterus peripartum. *Theriogenology*. 2020. № 150. P. 193–200.
131. Diagnostic efficacy of uterine cytobrush technique for subclinical endometritis in crossbred dairy cattle. J. Singh, M. Honparkhe, M. Chandra [et al.]. *Indian Vet. J.* 2016. № 93. P. 11–13.
132. Endometrial echotexture variables in postpartum cows with subclinical endometritis. B. Polat, M. Cengiz, O. Cannazik [et al.]. *Animal reproduction science*. 2015. № 155. P. 50–55.
133. Diagnosis and treatment of clinical and subclinical endometritis-A clinical study in 30 cows. G. N. Purohit, S. Dholpuria, S. Yadav [et al.]. *Intas polivet*. 2013. № 14. P. 31–33.
134. Salah N., Yimer N. Cytological endometritis and its agreement with ultrasound examination in postpartum beef cows. *Veterinary world*. 2017. № 10. P. 605.
135. Comparison of ultrasonography and histopathology for the diagnosis of endometritis in Holstein-Friesian cows. E. B. Meira, L. C. Henriques, L. R. Sá, L. Gregory. *Journal of dairy science*. 2012. № 95. P. 6969–6973.
136. Kumar P. Bovine endometritis: A review article. P. Kumar, R. Sunith, R. Rajanna. *The Pharma Innovation Journal*. 2020. № 9. P. 55–58.

137. Kacar C., Kaya S. Uterine infections in cows and effect on reproductive performance. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2014. № 20. P. 975–982.

138. Thurmond M. C. Effect of intrauterine antimicrobial treatment in reducing calving-to-conception interval in cows with endometritis. M. C. Thurmond, C. M. Jameson, J. P. Picanso. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 1993. № 203. P. 1576–1578.

139. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. S. J. LeBlanc, T. F. Duffield, K. E. Leslie [et al.]. *Journal of dairy science.* 2002. № 85. P. 2223–2236.

140. Goshen T., Shpigel N. Y. Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology.* 2006. № 66. P. 2210–2218.

141. Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. K. N. Galvão, L. F. Greco, J. M. Vilela [et al.]. *Journal of dairy science.* 2009. № 92. P. 1532–1542.

142. Efficacy of ceftiofur hydrochloride sterile suspension administered parenterally for the treatment of acute postpartum metritis in dairy cows. J. R. Chenault, J. F. McAllister, S. T. Chester [et al.]. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 2004. № 224. P. 1634–1639.

143. Sheldon I. M., Noakes D. E. Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Veterinary Record.* 1998. № 142. P. 575–579.

144. The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subacute/chronic endometritis. M. J. Dohmen, J. A. Lohuis, G. Huszenicza [et al.]. *Theriogenology.* 1995. № 43. P. 1379–1388.

145. McDougall S. Effect of intrauterine antibiotic treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease. *New Zealand veterinary journal.* 2001. № 49. P. 150–158.

146. Galvão K. N. Postpartum uterine diseases in dairy cows. *Animal Reproduction.* 2018. № 9. P. 290–296.

147. Denis-Robichaud J., Dubuc J. Randomized clinical trial of intrauterine cephalosporin infusion in dairy cows for the treatment of purulent vaginal discharge and cytological endometritis. *Journal of dairy science*. 2015. № 98. P. 6856–6864.

148. Disposition of oxytetracycline in the bovine genital tract: systemic vs intrauterine administration. J. Masera, B. K. Gustafsson, M. M. Afiefy [et al.]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1980. № 176. P. 1099–1102.

149. Distribution of oxytetracycline in genital tract tissues of postpartum cows given the drug by intravenous and intrauterine routes. K. N. Bretzlaff, R. S. Ott, G. D. Koritz [et al.]. *American Journal of Veterinary Research*. 1983. № 44. P. 764–769.

150. Sood P., Verma S., Mahadzan A. Microbiological profile of genital discharge in cycling endometritic cows of Palam valley of Himachal Pradesh. *Indian journal of animal sciences*. 2002. № 72. P. 251–252.

151. Purohit G. N., Ruhil S., Khichar V. Postpartum endometritis in dairy cows: current status of diagnosis, therapy and prevention. *Theriogenology Insight*. 2015. № 5. P. 1.

152. Effect of Cefazolin on endometrial cytology and reagent test strips parameters in bovine endometritis. T. Barakat, G. Shawky, G. Absy, M. Ragab. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2020. № 71. P. 2505–2510.

153. Мурська С. Д., Кухтин М. Д. Антибактеріальні препарати і встановлення чутливості збудників маститу і ендометриту у корів до них. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Львів, 2012. Т.14, № 52. С. 257–260.

154. Therapeutic Evaluation of Levofloxacin and Lugol's Iodine for Subclinical Endometritis. A. Asfar, K. A. Sofi, A. Fayaz [et al.]. *Journal of Animal Research*. 2020. № 10. P. 623–627.

155. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 and their inhibitor, TIMP-1, in human term decidua and fetal membranes: the effect of prostaglandin F_{2α} and indomethacin. U. Ulug, S. Goldman, I. Ben-Shlomo, E. Shalev. *Molecular human reproduction*. 2001. № 12. P. 1187–1193.

156. Effects of 1 or 2 treatments with prostaglandin F_{2α} on subclinical endometritis and fertility in lactating dairy cows inseminated by timed artificial insemination. F. S. Lima, R. S. Bisinotto, E. S. Ribeiro [et al.]. *Journal of dairy science*. 2013. № 96. P. 6480–6488.

157. Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows. J. Dubuc, T. F. Duffield, K. E. Leslie [et al.]. *Journal of dairy science*. 2011. № 94. P. 1325–1338.

158. LeBlanc S. Field study of the diagnosis and treatment of clinical endometritis in dairy cattle. *Cattle Practice*. 2003. № 11. P. 255–261.

159. Haimerl P., Heuwieser W., Arlt S. Meta-analysis on therapy of bovine endometritis with prostaglandin F_{2α}—An update. *Journal of dairy science*. 2018. № 101. P. 10557–10564.

160. Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes: A field trial. M. Drillich, D. Raab, M. Wittke, W. Heuwieser. *Theriogenology*. 2005. № 63. P. 1811–1823.

161. Intrauterine therapy with ozone reduces subclinical endometritis and improves reproductive performance in postpartum dairy cows managed in pasture-based systems. B. M. Escandón, J. S. Espinoza, F. P. Perea [et al.]. *Tropical animal health and production*. 2020. № 52. P. 2523–2528.

162. Федоренко С. Я., Кошевой В. П., Склярів П. М. Антибактеріальні властивості озонвмісних препаратів у лікуванні корів та кіз із гонадо-та метропатіями. *Вісник Дніпропетровського аграрно-економічного університету*. Дніпро, 2018. № 47. С. 90–94.

163. Preliminary trial in treatment of postpartum endometritis with intrauterine application of hyperimmune serum in dairy cows. M. R. Ahmadi, A. Hosseini, H. R. Gheisari, M. Yavari. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2014. № 4. P. 360–365.

164. Evaluation of the effectiveness of intrauterine treatment with formosulphathiazole of clinical endometritis in postpartum dairy cows. G. Mari, E. Iacono, F. Toni [et al.]. *Theriogenology*. 2012. № 78. P. 189–200.

165. Акушерська і гінекологічна диспансеризація у системі профілактики неплідності та маститів у корів. Г.П. Зверева, С.П. Хомин, В.І. Тирановець, М.Г. Андросюк. *Науковий вісник НАУ*. Київ : НАУ, 2000. № 22. С. 21-23.
166. Яблонський В. А. Практичне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології. Київ : Мета, 2002. 319 с.
167. Jones G. E., Mould D. L. Adaptation of the guaiacol (peroxidase) test for haptoglobins to a microtitration plate system. *Research in Veterinary Science*. 1984. № 37. P. 87-92.
168. Smolen A. J. Image analytic techniques for quantification of immunohistochemical staining in the nervous system. In *Methods in neurosciences*. Academic Press. 1990. Vol. 3. P. 208-229.
169. Біотехнологічні і молекулярно-генетичні основи відтворення тварин. В. А. Яблонський, С. П. Хомин, В. І. Завірюха [та ін.]. Львів : Афіша, 2009. 218 с.
170. Басараб Т. П. Причини і види післяродових ускладнень у корів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2013. Т. 15, № 3. С. 18–21.
171. Басараб Т. П., Стефаник В.Ю. Hysteroscopic investigation of dairy cows uterus with subclinical endometritis. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2016. Т. 18, № 3. P. 218–220.
172. Басараб Т. П. Морфологічні показники крові корів за субклінічного ендометриту та після його лікування. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. Полтава, 2018. №2. С. 183–187.
173. Концентрація С-реактивного білка та гаптоглобіну у корів хворих на субклінічний ендометрит. Т. П. Басараб, В. Ю. Стефаник, М. А. Івахів, В. Ніжанський. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. Біла Церква, 2020. № 2. С. 7–13.
174. Чутливість рецепторів клітин ендометрію до естрогенів та прогестерону у корів хворих на субклінічний ендометрит. Т. П. Басараб, В. Ю. Стефаник, М. Козіровські [та ін.]. *Науковий вісник Львівського національного*

університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. Львів, 2020. Т. 22, № 100. С. 141–150.

175. , Застосування гормональних препаратів для стимуляції і синхронізації статевого циклу у телиць. В. Ю. Стефаник, Є. Є. Костишин, О. А. Кацараба, О. П. Панич. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2011. Т. 13, № 48. С. 275 – 278.

176. Ефективність акушерської і гінекологічної диспансеризації в профілактиці неплідності корів. Є.Ф. Станішевський, Г.Л. Сологуб, Л.М. Розум, Є.Є. Розум. *Аграрний вісник Причорномор'я*. Одеса, 2010. № 56. С.105-108.

177. Ревунець А. С. Гінекологічна диспансеризація корів-первісток різних порід. *Біологія тварин*. 2016. Т. 18, № 3. С. 78–83.

178. Діагностичний етап гінекологічної диспансеризації неплідних корів. Кацараба О.А., Дмитрів О.Я., Костишин Є.Є. [та ін.]. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Львів, 2016. Т. 18, № 71. С. 163–166.

179. Моніторинг акушерської патології корів у сільськогосподарських підприємствах Рівненської області. Сачук Р.М., Стравський Я.С., Кацараба О.А. [та ін.]. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. Львів, 2019. Т. 21, № 96. С. 117 – 123.

180. A novel cytologic sampling technique to diagnose subclinical endometritis and comparison of staining methods for endometrial cytology samples in dairy cows. O.V. Pascottini, P. Dini, M. Hostens, R. Ducatelle [et al.]. *Theriogenology*. 2015 № 84. P. 1438 – 1446.

181. Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. J. Dubuc, T. F. Duffield, K. E. Leslie [et al.]. *Journal of Dairy Science*. 2010. Т. 93, № 11. P. 5225–5233.

182. Kähn, W., Volkmann, D. Veterinary reproductive ultrasonography. Schlütersche, 2004. 256 p.

183. Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. L. Mateus, L. Lopes da Costa, F. Bernardo, J. Robalo Silva. *Reproduction in Domestic Animals*. 2002. № 37. P. 31–35.

184. Endometrial echotexture variables in postpartum cows with subclinical endometritis. B. Polat, M. Cengiz, O. Cannazik [et al.]. *Animal Reproduction Science*. 2015. № 155. P. 50–55

185. Prospects of hysteroscopy in large domestic animals: A mini review. G.N. Purohit, M. Gaur, A. K. Chaudhary [et al.]. *Journal of Entomology and Zoology Studies*. 2020. № 8. P. 466–469.

186. Metzner M., Lessmann H. W., Merck C. C. Hysteroscopy as a diagnostic aid for uterine diseases of cattle. *Tierärztliche Praxis*. № 20. P 364–367.

187. Hysteroscopy in cows-picture of postparturient metritis. R. Mordak, K. Kubiak, M. Jankowski, J. Nicpoń. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities* : електрон. версія журн. 2007 № 10. URL : [EJPAU 2007. Mordak R. , Kubiak K. , Jankowski M. , Nicpoń J. HYSTEROSCOPY IN COWS – PICTURE OF POSTPARTURIENT METRITIS](#)

188. Nazifi S., Ahmadi M. R., Gheisari H. R. Hematological changes of dairy cows in postpartum period and early pregnancy. *Comparative clinical pathology*. 2008. № 17. P. 157–163.

189. Subandrio A. L., Noakes D. E. Neutrophil migration into the uterine lumen of the cow: the influence of endogenous and exogenous sex steroid hormones using two intrauterine chemoattractants. *Theriogenology*. 1997. № 47. P. 825–835.

190. Subandrio A. L., Sheldon I. M., Noakes D. E. Peripheral and intrauterine neutrophil function in the cow: the influence of endogenous and exogenous sex steroid hormones. *Theriogenology*. 2000. № 58. P. 1591–1608.

191. Effects of exogenous estrogen on uterine leukocyte recruitment. J. A. DeLoia, A. M. Stewart-Akers, J. Brekosky, C. J. Kubik. *Fertility and sterility*. 2002. № 77. P. 548–554.

192. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *The Journal of physiology*. 2011 № 589. P. 1251–1258.

193. Hematological changes before and after treatment in dairy cows with clinical and subclinical endometritis. M. Heidarpour, M. Mohri, A. H. Fallah-Rad [et al.]. *Comparative Clinical Pathology*. 2014. № 23. P. 97–101.

194. Veterinary hematology and clinical chemistry. M. A. Thrall, G. Weiser, R. W. Alliso, T. W. Campbell. John Wiley & Sons. 2012. 752 p.

195. Acute-phase protein concentration and metabolic status affect the outcome of treatment in cows with clinical and subclinical endometritis. M. Heidarpour, M. Mohri, A. H. Fallah-Rad [et al.]. *Veterinary Record*. 2012. № 171. P. 219–219.

196. Acute phase proteins and variables of protein metabolism in dairy cows during the pre-and postpartal period. C. S. Tóthová, O. Nagy, H. Seidel [et al.]. *Acta Veterinaria Brno*. 2008. № 77. P. 51–57.

197. Turner M. L., Healey G. D., Sheldon I. M. Immunity and inflammation in the uterus. *Reproduction in Domestic Animals*. 2012. № 47 .P. 402–309.

198. Власенко С. А., Рубленко М. В. Продукція оксиду азоту та білків гострої фази за гестаційного процесу, метриту і ортопедичної патології у корів. *Біологія тварин*. 2012. № 14. P. 361–369.

199. Evaluation of acute phase proteins in clinically healthy dairy cows in perinatal period and during lactation. B. Dębski, T. Nowicki, W. Zalewski [et al.]. *Polish journal of veterinary sciences*. 2016. № 19. P. 519–523.

200. Murata H., Shimada N., Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*. 2004. № 168. P. 28–40.

201. Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving. I. M. Sheldon, D. E. Noakes, A. Rycroft, H. Dobson. *Veterinary Record*. 2001. № 148. P. 172–172.

202. Abdisa T. Review on the reproductive health problem of dairy cattle. *J Dairy and Vet. Sci*. 2018. № 5. P. 1–12.

203. Comparison between cytology and histopathology to evaluate subclinical endometritis in dairy cows. O. B. Pascottini, M. Hostens, P. Dini [et al.]. *Theriogenology*. 2016. Vol. 86, № 6. P. 1550–1556.

204. Балим Ю. П. Морфометричні показники ендометрію корів після комплексного лікування гнійно-катарального ендометриту з застосуванням біостимулятора селеран. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*. Суми, 2014. № 6. С. 184–185.

205. Xiao C. W., Goff A. K. Differential effects of oestradiol and progesterone on proliferation and morphology of cultured bovine uterine epithelial and stromal cells. *Reproduction*. 1998. № 112. P. 315–324.

206. Immunohistochemical assessment of oestrogen receptor and progesterone receptor distribution in biopsy samples of the bovine endometrium collected throughout the oestrous cycle. A. Boos, W. Meyer, R. Schwarz, E. Grunert. *Animal Reproduction Science*. 1996. *Reproduction*. № 44. P. 11–12.

207. Kimmins S., MacLaren L. A. Oestrous cycle and pregnancy effects on the distribution of oestrogen and progesterone receptors in bovine endometrium. *Placenta*. 2001. № 22. P. 742–748.

208. Expression of oxytocin, oestrogen and progesterone receptors in uterine biopsy samples throughout the oestrous cycle and early pregnancy in cows. R. S. Robinson, G. E. Mann, G. E. Lamming, D. C. Wathes. *Reproduction*. 2001. № 122. P. 965–979.

209. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the bovine uterus and their relation to serum sex steroid hormone levels during the follicular and luteal phase. B. G. Saruhan, H. Sagsoz, M. A. Ketani [et al.]. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2009. № 15. P. 447–454.

210. Ramadan A. A., Johnson III G. L., Lewis G. S. Regulation of uterine immune function during the estrous cycle and in response to infectious bacteria in sheep. *Journal of animal science*. 1997. № 75. P. 1621–1632.

211. Azawi O. I. Postpartum uterine infection in cattle. *Animal reproduction science*. 2008. № 105. P. 187–208.

212. Immunohistochemical studies on oestrogen receptor alpha (ER α) and the proliferative marker ki-67 in the sow uterus at different stages of the oestrous cycle. S. Sukjumlong, K. Kaeoket, A. M. Dalin, E. Persson. *Reproduction in domestic animals*. 2003. № 38. P. 5–12.

213. Wang H., Eriksson H., Sahlin L. Estrogen receptors α and β in the female reproductive tract of the rat during the estrous cycle. *Biology of reproduction*. 2000. № 63. P. 1331–1340.

214. Hapangama D. K., Kamal A. M., Bulmer J. N. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Human reproduction update*. 2015. № 21. P. 174–193.

215. Endometrial expression of selected transcripts in postpartum of primiparous Holstein cows with clinical and subclinical endometritis. H. Johnson, C. G. Torres, F. Carvalho. *Animal reproduction science*. 2015. № 156. P. 34–39.

216. Endocrine events associated with endometrial function and conceptus development in cattle. R. D. Geisert, G. L. Morgan, E. C. Short, M. T. Zavy. *Reproduction, fertility and development*. 1992. № 4. P. 301–305.

217. Impact of preovulatory estradiol concentrations on conceptus development and uterine gene expression. G. A. Bridges, M. L. Mussard, J. L. Pate [et al.]. *Animal Reproduction Science*. 2012. № 133. P. 16–26.

218. Graham J. D., Clarke C. L. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocrine reviews*. 1997. № 18. P. 502–519.

219. Lee I. I., Kim J. J. Influence of AKT on progesterone action in endometrial diseases. *Biology of reproduction*. 2014. № 91. P. 1–10.

220. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. B. Patel, S. Elguero, S. Thakore. *Human reproduction update*. 2015 № 21. P. 155–173.

221. Сідашова С. О., Гуменний О. Г., Стрижак А. В. Вплив антибіотикотерапії на прогноз фертильності корів. *Аграрний вісник Причорномор'я*. 2018. № 91. С. 94–108.

222. Antibiogram pattern of bacteria causing endometritis in cows. S. Udhayavel, S. Malmarugan, K. Palanisamy, J. Rajeswar. *Veterinary World*. 2013. № 6. P. 100–102.

ДОДАТКИ
ДОДАТОК А

Список опублікованих праць за темою дисертаційної роботи

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці опубліковані у фахових виданнях:

1. Басараб Т.П. Нейроендокринна регуляція функції відтворення у корів (оглядова інформація). Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. Львів, 2013. Т. 15, № 1. С. 11–18.
2. Басараб Т. П. Причини і види післяродових ускладнень у корів. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. Львів, 2013. Т. 15, № 3. С. 18–21.
3. Басараб Т. П. Морфологічні показники крові корів за субклінічного ендометриту та після його лікування. Вісник Полтавської державної аграрної академії. Полтава, 2018. №2. С. 183–187.

Наукові праці, опубліковані у фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

4. **Басараб Т. П.**, Стефаник В.Ю. Hysteroscopic investigation of dairy cows uterus with subclinical endometritis. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. Львів, 2016. Т. 18, № 3. С. 218–220. *(Дисертант виконав експериментальні дослідження, провів аналіз одержаних результатів та підготував матеріали до друку).*
5. Концентрація С-реактивного білка та гаптоглобіну у корів хворих на субклінічний ендометрит / **Т.П. Басараб**, В. Ю. Стефаник, М. А. Івахів, В. Ніжанський. Науковий вісник ветеринарної медицини. Біла Церква, 2020. № 2. С. 7–13. *(Дисертант виконав експериментальні дослідження, провів аналіз одержаних результатів та підготував матеріали до друку).*
6. Чутливість рецепторів клітин ендометрію до естрогенів та прогестерону у корів хворих на субклінічний ендометрит / **Т. П. Басараб**, В. Ю. Стефаник, М. Козіровські [та ін.]. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. 2020. Т. 22, № 100. С. 141–150. *(Дисертант виконав експериментальні дослідження, провів аналіз одержаних результатів та підготував матеріали до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Yablonskiy V. A., Stefanyk V. Y., **Basarab T. P.** The problem of animal reproduction in new conditions. *Current approaches to health and diseases in animals and humans: International conference, Lublin, Poland, 19–20 September, 2014.* P. 151–152.

Технічні умови України

8. Коцюмбас І.Я., Панич О.П., Стефаник В.Ю., **Басараб Т.П.** Технічні умови України ТУ У24.4-00485670-027-2002 «Метродек», затв. ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. Дата надання чинності 2014 р. 19 с. *(Дисертант брав участь у розробці препарату, проведенні досліджень і оформленні ТУ).*

Методичні рекомендації

9. Завірюха В.І., Стефаник В.Ю., Кацараба О.А., Дмитрів О.Я., Кудла І.М., Костишин Є.Є., Кава С.Й., Івашків Р.М., **Басараб Т.П.** Технологія ветеринарних заходів у молочному скотарстві з профілактики акушерських хвороб корів: Методичні рекомендації для фахівців ветеринарної медицини та фермерів. – Львів, 2018. 24 с. *(Дисертант провів аналіз інформації та підготував матеріали до друку).*

10. Стефаник В.Ю., Костишин Є.Є., Кацараба О.А., Дмитрів О.Я., Кава С.Й., Кудла І.М., Івашків Р.М., Івахів М.А., **Басараб Т.П.** Акушерська, гінекологічна, мамологічна, та андрологічна диспансеризація сільськогосподарських тварин. Методичний посібник. Львів, 2018. 99 с. *(Дисертант провів аналіз інформації та підготував матеріали до друку).*

11. Костишин Є.Є., Кацараба О.А., Дмитрів О.Я., Івашків Р.М., Кава С.Й., Кудла І.М., Івахів М.А., **Басараб Т.П.**, Костишин Л.-М.Є. Роди у свійських тварин. Навчально-методичний посібник. Львів, 2020. 97 с. *(Дисертант провів аналіз інформації та підготував матеріали до друку).*

ДОДАТОК Б

Картки зворотнього зв'язку впровадження матеріалів дисертаційної роботи в навчальному процесі за вивчення предмету «ветеринарне акушерство» і наукових дослідженнях вищих навчальних закладів України

ПОГОДЖЕНО
Проректор з наукової роботи,
професор

 Ю. І. Грицан
«15» вересня 2020 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор, проректор
з навчальної роботи, професор

 О. М. Онченко
«15» вересня 2020 р.



А К Т

**про впровадження / використання результатів
кандидатської дисертаційної роботи
у навчальний процес і науково-дослідну роботу**

Даним актом стверджується, що матеріали дисертаційної роботи **Басараба Тараса Петровича «Взаємозв'язок між патологічним станом матки та рівнем статевих гормонів у корів»**, представленої на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство, використовуються у навчальному процесі та науково-дослідній роботі кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Розглянуто та схвалено на засіданні кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету (протокол № 2 від «15» вересня 2020 р.).

Декан факультету ветеринарної
медицини, доцент



І. А. Бібен

Завідувач кафедри хірургії і акушерства
сільськогосподарських тварин, доцент



С. М. Масліков

Затверджую

Проректор з навчальної роботи



А К Т

про впровадження / використання результатів кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Взаємозв'язок між патологічним станом матки та рівнем статевих гормонів у корів», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство, виконана Басарабом Тарасом Петровичем впроваджено у навчальні програми дисципліни Акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин

Назва дисципліни

Результати дисертаційної роботи Басараба Тараса Петровича щодо патогенезу, методів діагностики та лікування субклінічного ендометриту у корів використовуються під час читання лекцій, проведення лабораторних занять, а також під час проведення наукових досліджень на кафедрі ветеринарної репродуктології. Під час підготовки магістрів зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» у Харківській державній зооветеринарній академії (протокол засідання кафедри № 2 від 09 вересня 2020 року).

Завідувач кафедри ветеринарної репродуктології,
кандидат ветеринарних наук, доцент

Федоренко С.Я.

ПОГОДЖЕНО


Проректор з навчальної і
виховної роботи
Національного університету біоресурсів
і природокористування України,
професор


С. М. Кваша
«23» жовтня 2020 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
Національного університету
біоресурсів і
природокористування України,
професор




І. І. Ібатулін
«23» жовтня 2020 р.

А К Т

про впровадження / використання результатів дисертаційної роботи у навчальний процес і науково-дослідну роботу

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Взаємозв'язок між патологічним станом матки та рівнем статевих гормонів у корів», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство, виконана Басарабом Тарасом Петровичем, використовуються у навчальному процесі та науково-дослідній роботі кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин Національного університету біоресурсів і природокористування

Результати дисертаційної роботи Басараба Тараса Петровича щодо патогенезу, методів діагностики та лікування субклінічного ендометриту у корів використовуються під час читання лекцій, проведення лабораторних занять для підготовки фахівців ОС «Магістр» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина», а також під час проведення наукових досліджень на кафедрі акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин.

Розглянуто та схвалено на засіданні кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин Національного університету біоресурсів і природокористування України (протокол № 3 від «23» жовтня 2020 р.).

Декан факультету ветеринарної
медицини, д.б.н., професор



М. І. Цвіліховський

Завідувач кафедри акушерства,
гінекології та біотехнології
відтворення тварин, к.вет.н., доцент



О. А. Вальчук

Затверджую
 Проректор з наукової роботи
 Сумського національного аграрного
 університету
 Данийко Ю.І.
 прізвище, ініціали
 2020 р.
 М.П.



А К Т
про впровадження / використання результатів
кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес


Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Взаємозв'язок між патологічним станом матки та рівнем статевих гормонів у корів», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство, виконана Басарабом Тарасом Петровичем впроваджено у навчальну програму під час викладання дисципліни ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології.

Результати дисертаційної роботи Басараба Тараса Петровича щодо патогенезу, методів діагностики та лікування субклінічного ендометриту у корів використовуються під час читання лекцій, проведення лабораторних занять, а також під час проведення наукових досліджень на кафедрі акушерства та хірургії. Під час підготовки фахівців ОС «магістр» зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» у Сумському національному аграрному університеті.

Результати дисертаційної роботи обговорені та прийняті до впровадження на засіданні кафедри акушерства та хірургії.

Протокол № 1 від 1.09.2020 р.

Завідувач кафедри акушерства та хірургії
 Доктор ветеринарних наук, професор


 О.І. Шкромада

Затверджую

Проректор з наукової та інноваційної

діяльності, професор

Білоцерківського національного

аграрного університету

на факультеті науки наукового закладу

Варченко О.М.

прізвище, ініціали

2020 р.



А К Т

**про впровадження / використання результатів
кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес**

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Взаємозв'язок між патологічним станом матки та рівнем статевих гормонів у корів», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство, виконана Басарабом Тарасом Петровичем впроваджено у навчальні програми дисциплін «Акушерство, біотехнологія відтворення тварин з основами андрології», «Хвороби жуйних» та «Ветеринарне забезпечення здоров'я тварин».

Результати дисертаційної роботи Басараба Тараса Петровича щодо патогенезу, методів діагностики та лікування субклінічного ендометриту у корів використовуються під час читання лекцій, проведення лабораторних занять для підготовки здобувачів другого освітнього та третього науково-освітнього рівнів, під час проведення наукових досліджень на кафедрі акушерства і біотехнології репродукції тварин та у навчальному процесі в Інституті післядипломного навчання керівників і спеціалістів за спеціальністю 211 – Ветеринарна медицина у Білоцерківському національному аграрному університеті (Протокол засідання кафедри № 1 від 26 серпня 2020 р.).

Завідувач кафедри акушерства і біотехнології
репродукції тварин,

доктор ветеринарних наук, доцент

Власенко С.А.

ДОДАТОК В
Технічні умови

ДКПП 24.42.13

У КНД 11.220
ЗАРЕЄСТРОВАНО

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник Голови Державної
ветеринарної та фітосанітарної
служби України

 В. В. Башинський
 " 15 " 2014 р.
 

 Зміна № 2
 ТУ У 24.4-00485670-027-2002
 МЕТРОДЕК
 Дата надання чинності 2014-



ПОГОДЖЕНО

Заступник директора Інституту
по науці, відповідальний секретар
ТК № 132 "Засоби захисту тварин,
корми та кормові добавки", к.вет.н.

 В. П. Музика
 " 15 " 2014 р.
 

РОЗРОБЛЕНО

Директор ДНДКІ ветеринарних
препаратів та кормових добавок,
член-кореспондент НААН
України, доктор ветеринарних
наук, професор

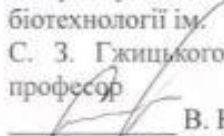
 І. Я. Козьомбас
 " 15 " 2014 р.
 
Провідний науковий
співробітник лабораторії
контролю препаратів "при
незаразних хворобах, к.вет.н.

 О. П. Панич
 " 15 " 2014 р.
 

Продовження на наступному аркуші

Продовження титульного аркуша ТУ У


Завідувач кафедри акушерства,
гінекології та біотехнології
відтворення с/г тварин
ім. Г. В. Звереві Львівського
національного університету
ветеринарної медицини та
біотехнології ім.

С. З. Гжицького, д. вет. н.,
професор

 В. Ю. Стефанік
"10" 01 2014 р.

Аспірант кафедри акушерства,
гінекології та біотехнології
відтворення с/г тварин
ім. Г. В. Звереві Львівського
національного університету
ветеринарної медицини та
біотехнології ім.

С. З. Гжицького

 Т. П. Басараб
"10" 01 2014 р.

ДОДАТОК Г

Сертифікати участі у науково-практичних конференціях, в тому числі з доповідями отриманих результатів

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С.З. ГЖИЦЬКОГО

2 листопада 2017 р., Львів

СЕРТИФІКАТ

учасника наукових читань, присвячених 100-річчю від дня народження доктора ветеринарних наук, член-кореспондента ВАСГНІЛ і УААН, заслуженого діяча науки і техніки України, професора Галини Володимирівни Зверєвої

Басараб Марс Петрович

Ректор Львівського національного
університету ветеринарної медицини та
біотехнологій імені С.З. Гжицького,
професор **В.В. Стибель**



МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ ТА ПРОДОВОЛЬСТВА УКРАЇНИ
 НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ
 АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ
 ЛЬВІВСЬКА ОБЛАСНА ДЕРЖАВНА АДМІНІСТРАЦІЯ
 ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
 ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С.З. ГЖИЦЬКОГО

Міжнародна науково-практична конференція

“ІННОВАЦІЙНІСТЬ РОЗВИТКУ СУЧАСНОГО АГРАРНОГО ВИРОБНИЦТВА”

24-25 жовтня 2013 р., Львів

СЕРТИФІКАТ

учасника конференції

Басараб Т. П.



Ректор Львівського національного університету
 ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького,
 професор М.В. Гладій







Weterynaryjna Szkoła Zaawansowanych
Technik Diagnostycznych
LUBLIN - LWÓW

Projekt pt.

**"Utworzenie Weterynaryjnej Szkoły Zaawansowanych
Technik Diagnostycznych wraz ze specjalistycznymi laboratoriami"**

jest współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Programu
Współpracy Transgranicznej Polska-Białoruś-Ukraina 2007-2013

Certyfikat

Taras Basarab

Uczestniczył/a w
Szkoleniu z zakresu ultrasonografii jamy
brzuszej małych zwierząt

w dniach 12-13.06.2014 r.

Prof. dr hab.
Stanisław Winiarczyk

Prof. dr hab.
Stefanyk Vasyl

Dr Wojciech Atamaniuk



Program Współpracy Transgranicznej
Polska - Białoruś- Ukraina 2007-2013
jest współfinansowany ze środków
Unii Europejskiej.



PL-BY-UA
2007-2013



Ветеринарна Школа Передової
Діагностичної Техніки
Львів - Львів

Проект по створенню:

«Ветеринарної школи передових методів діагностики зі спеціалізованими лабораторіями» в рамках технічної допомоги Європейського Союзу Програми транскордонного співробітництва Польща-Білорусь-Україна 2007-2013

Сертифікат Тарас Басараб

Учасника практичних навчань з дисципліни
практичний курс з ультразвукової та рентгенологічної
діагностики у дрібних тварин (30 годин).
3 - 5 липня 2015 року.

Професор,
Університетський центр
ветеринарної медицини,
Ягільонського
університету –
Аграрного університету,
Краків
(Республіка Польща)

Роман Аліксівіч

Кандидат ветеринарних
наук, спеціалізація
хірургія, окулістика
(Республіка Польща)

Марек Костшевскі

Професор, ЛНУВМ та
БТ ім. С.З. Гжицького

Василь Стефанік



Назва проекту: Створення Ветеринарної Школи Передових Методів Діагностики зі спеціалізованими лабораторіями
Фінансується спільно з бюджету Європейського Союзу в рамках Програми Транскордонного співробітництва Польща-Білорусь-Україна 2007-2013

Львівський Національний Університет Ветеринарної
Медицини та Біотехнологій ім. С.З. Гжицького
вул. Пекарська 50
м. Львів
79010 УКРАЇНА



Фінансування з фонду
Європейського Союзу



Ветеринарна Школа Передової
Діагностичної Техніки
Львів - Львів

Проект по створенню

«Ветеринарної школи передових методів діагностики зі спеціалізованими лабораторіями» в рамках технічної допомоги Європейського Союзу Програми транскордонного співробітництва Польща-Білорусь-Україна 2007-2013

Сертифікат
Басараб Тарас Петрович
Учасника практичних навчань з дисципліни
Ендоскопічне дослідження собак і котів
23-24 вересня 2015 року

Доктор
Беата Абрамович

Професор
Стефанік В.Ю.



Назва проекту: **Створення Ветеринарної Школи Передових Методів Діагностики зі спеціалізованими лабораторіями**
фінансується спільно з бюджету Європейського Союзу в рамках Програми Транскордонного співробітництва Польща - Білорусь - Україна 2007-2013

Львівський національний університет ветеринарної
медицини та біотехнологій ім. С.З. Гіжцького
вул. Пекарська 50
м. Львів
79010 УКРАЇНА



PL-BY-UA
2007-2013



Фінансування з фондів
Європейського Союзу



Сертифікат

засвідчує, що

Тарас Басараб

приймав(ла) участь
в Українській Ветеринарній Конференції
15-17 травня 2017 року

УВК
Українська
Ветеринарна
Конференція



Степан Володимирович
Ректор Львівського національного університету ветеринарних та біотехнологічних наук імені С.З. Гижиського, доктор ветеринарних наук, професор

Львів 2017



Сертифікат

засвідчує, що

Тарас Басараб

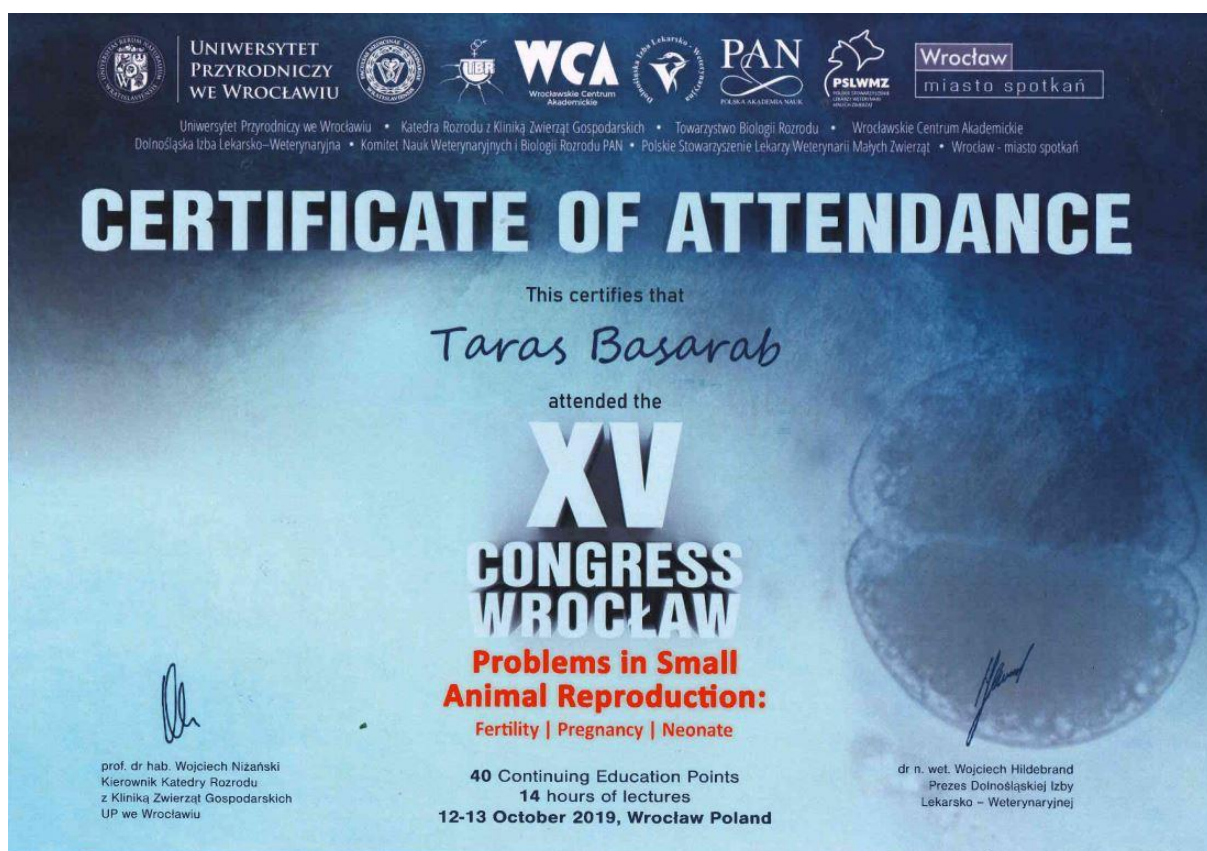
приймав(ла) участь
в Українській Ветеринарній Конференції
15-17 травня 2018 року






УВК
Українська
Ветеринарна
Конференція

Стибель Володимир Володимирович
Ректор ЛНУВМ та БТ імені С.З. Жуківського,
доктор ветеринарних наук, професор



Львів 2018



Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu • Katedra Rozrodu z Kliniką Zwierząt Gospodarskich • Towarzystwo Biologii Rozrodu • Wrocławskie Centrum Akademickie
 Dolnośląska Izba Lekarsko-Weterynaryjna • Komitet Nauk Weterynaryjnych i Biologii Rozrodu PAN • Polskie Stowarzyszenie Lekarzy Weterynaryjnych Małych Zwierząt • Wrocław - miasto spotkań

CERTIFICATE OF ATTENDANCE


This certifies that

Taras Basarab

attended the


XV CONGRESS WROCLAW

**Problems in Small
Animal Reproduction:**
Fertility | Pregnancy | Neonate



prof. dr hab. Wojciech Nizański
 Kierownik Katedry Rozrodu
 z Kliniką Zwierząt Gospodarskich
 UP we Wrocławiu

40 Continuing Education Points
 14 hours of lectures
 12-13 October 2019, Wrocław Poland



dr n. wet. Wojciech Hildebrand
 Prezes Dolnośląskiej Izby
 Lekarsko - Weterynaryjnej



Сертифікат

учасника міжнародної наукової конференції
ЛЬВІВСЬКО - ВРОЦЛАВСЬКА ВЕТЕРИНАРНА ШКОЛА

Басараб М. П.

Репродуктологія дрібних домашніх тварин.
(10 год.)

Prof. Dr. hab.
Wojciech Nizanski.

Проф. Василь Стефаник



Львівський
національний університет
ветеринарної медицини



UNIWERSYTET
PRZYRODNICZY
WE WROCŁAWIU

Л Ъ В І В - В Р О Ц Л А В 2 0 1 9



НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
БІОРЕСУРСІВ І
ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ
UNIWERSYTET PRZYRODNICZY WE
WROŚLAWIU
ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ



СЕРТИФІКАТ

підтверджує те, що

БАСАРАБ ТАРАС

взяв (ла) участь в Українсько-польському науково-практичному семінарі
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВІДТВОРЕННЯ СОБАК ТА КОТІВ»
присвячений 100-річчю факультету ветеринарної медицини

А Л Ь Ф А  В Е Т

МЕД
ексім



Декан факультету
ветеринарної медицини



М. Цвіліховський

Kierownik Katedry Rozrodu z
Kliniką Zwierząt Gospodarskich

Wojciech Nizański

29 листопада 2019 року

ДОДАТОК Г

Сертифікати участі у наукових стажуваннях



WROCLAW UNIVERSITY OF ENVIRONMENTAL AND LIFE SCIENCES

VICE-RECTOR FOR INTERNATIONAL RELATIONS AND REGIONAL COOPERATION

WWZ.442.5.11.2014

Wrocław, 1 December 2014

TO WHOM IT MAY CONCERN

It is hereby certified that starting from 03. 11. 2014, Mr. Taras Basarab of The Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S.Z. Gzhytsky, Ukraine carried out a one month research placement at the Department of Reproductive and Clinic of Farm Animals within the Professor Tolpa Scholarship Programme funded by the Wrocław University of Environmental and Life Sciences.



Alina Wieliczko

Prof. Dr. hab. Alina Wieliczko



WROCLAW UNIVERSITY OF ENVIRONMENTAL AND LIFE SCIENCES
VICE-RECTOR FOR INTERNATIONAL RELATIONS AND REGIONAL COOPERATION

WWZ.442.5.11.2014/2015

June 11, 2015

CERTIFICATE

This is to certify that Mr. Taras Basarab, PhD student from the Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S.Z. Gzhytskyj carried out the scientific placement at the Faculty of Veterinary Medicine, Department of Reproductive and Clinic of Farm Animals of Wrocław University of Environmental and Life Sciences in the period from May 11, 2015 to June 10, 2015 within the Professor Tołpa Scholarship.

Vice-Rector for International Relations
and Regional Cooperation

Prof. Alina Winiarska
Prof. Alina Winiarska, D.V.M., Ph.D.



WROCLAW UNIVERSITY OF ENVIRONMENTAL AND LIFE SCIENCES
C.K. Norwida 25/27, 50-375 Wrocław, Poland
tel. +48 71 320 1025, +48 71 320 5103 • fax +48 71 328 4849
e-mail: dw@zup.wroc.pl • www.zup.wroc.pl



WROCLAW UNIVERSITY
OF ENVIRONMENTAL
AND LIFE SCIENCES

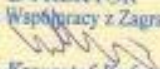
INTERNATIONAL RELATIONS OFFICE

WOW20000.0722.09.01.2019

October 31, 2019

CERTIFICATE

This is to certify that Mr. TARAS BASARAB, born on 01/12/1988, from the Lviv National Stepan Gzhytsky University of Veterinary Medicine and Biotechnology, Ukraine carried out his scientific placement at the Department of Reproduction and Clinic of Farm Animals, Faculty of Veterinary Medicine under the supervision of Professor Wojciech Niżański in the period from October 1, 2019 to October 31, 2019 within the framework of Professor Tolpa Scholarship.

DYREKTOR
Działu Współpracy z Zagranicą

mgr *Krzysztof Kafarski*



WROCLAW UNIVERSITY OF ENVIRONMENTAL AND LIFE SCIENCES
INTERNATIONAL RELATIONS OFFICE
ul. Norwida 25, 50-175 Wrocław
tel. +48 71 320 5103 fax +48 71 3205 290
e-mail: dwz@up.wroc.pl • www.up.wroc.pl