

УДК 619:615.779.9

АНТИМИКРОБНАЯ И УТЕРОТОНИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА МЕТРАМАГ®-15 ПРИ ПОСЛЕРОДОВЫХ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СВИНОМАТОК

Василий Петрович Хлопицкий, д.в.н., руководитель ветеринарного отдела, xvp-vet@mail.ru
ЗАО "Мосагроген" (г. Москва)

Андрей Викторович Филатов, д.в.н., профессор
Людмила Михайловна Ушакова, аспирант

ФГБОУ ВО "Вятская государственная сельскохозяйственная академия" (г. Киров)

Михаил Андреевич Азямов, к.в.н., ведущий научный сотрудник

ФГБНУ "Федеральный аграрный научный центр Северо-Востока имени Н.В. Рудницкого" (г. Киров)

Микробиологическими исследованиями установлено присутствие в микрофлоре матки свиней при послеродовых заболеваниях ассоциации бактерий *Arcanobacterium pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Proteus vulgaris*. При хроническом эндометрите доминировал *Staphylococcus aureus* в сочетании с *Escherichia coli*. С учетом установленной чувствительности патогенных микроорганизмов к антимикробным средствам эффективными препаратами для профилактики и лечения свиней при послеродовых и гинекологических заболеваниях являются: Ципромаг®, Амоксимаг®, Энромаг®, Метрамаг®-15, Ациломаг®, Цефтимаг®. Для терапии острых форм данной группы патологий рекомендуется применять Метрамаг®-15, который помимо выраженного бактериостатического и бактерицидного действия проявляет утеротонический эффект. **Ключевые слова:** патология репродукции, ветеринарные мероприятия, лечение, профилактика, эндометрит, синдром "ММА", Метрамаг®-15.

Antimicrobial and uterotonic activity of a complex drug Metramag®-15 at postnatal and gynecological diseases at sows

V.P. Khlopitsky, A.V. Filatov, L.M. Ushakova, M.A. Azamov

The presence in the microflora of sow's uterus with postpartum diseases *Arcanobacterium pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Proteus vulgaris* was established. In the case of chronic endometritis the association of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* prevailed. The results of determining the antimicrobial susceptibility of the mentioned above bacteria have shown suitability the drugs Cipromag®, Amoximag®, Enromag®, Metramag®-15, Acilomag®, Cefmag® for the prevention and treatment of postpartum and gynecological diseases of sows. It is recommended to use for the treatment of acute forms of this group pathologies Metramag®-15, which, in addition to the bacteriostatic and bactericidal action, exhibits an uterotonic effect. **Key words:** reproduction pathology, veterinary actions, treatment, preventive maintenance, endometritis, a syndrome "MMA", Metramag®-15.

Правильно организованные профилактика и лечение послеродовой патологии предупреждают переход острых послеродовых болезней в хронические, а также развитие бесплодия и потерю молочной продуктивности. В связи с этим необходимо уделять особое внимание регистрации заболеваний (эндометрит, синдром "ММА", мастит, гипогалактия и агалактия), учитывать профилактическую и лечебную эффективность применяемых препаратов, а также контролировать развитие рецидивов. У свиноматок вследствие малоэффективных превентивных или лечебных мероприятий чаще всего репродуктивные нарушения проявляются в послеотъемный период отклонением от нормы сроков проявления половой охоты, перегулами и прохолостами [1 – 5].

Профилактика послеродовых болезней основывается на комплексе общих технологических, специальных ветеринарных и санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на предупреждение патологий в период супоросности и опороса, снижение вероятности проникновения патогенов в половые органы и молочную железу свиноматок, повышение их резистентности к инфекциям.

Общие технологические мероприятия включают: регулярный (не реже одного раза в квартал) мониторинг состояния обмена веществ, упитанности, полноценности кормов по всем питательным веществам с учетом стадий супоросности; предотвращение кормовых токсикозов; обеспечение нормативных гигиени-

ческих параметров содержания свиноматок; снижение воздействия технологического стресса; профилактику копростазов и дисбиозов кишечника посредством коррекции рациона и повышения содержания в нем клетчатки на заключительном этапе супоросности; постоянный контроль возбудителей факторных инфекций и снижение микробного прессинга на организм животных; периодическое проведение дезинфекции и санации помещений, используемых для содержания свиноматок.

Специфическая профилактика послеродовых болезней свиноматок подразумевает применение фармакологических лекарственных средств, нормализующих обмен веществ, функциональное состояние плаценты, печени и матки, микробиоценоз кишечника, а также подавляющих жизнедеятельность патогенных микроорганизмов [5].

Поскольку в этиологии послеродовых болезней ведущая роль принадлежит микроорганизмам, необходим соответствующий подбор лекарственных препаратов. В настоящее время ветеринарные специалисты отдают предпочтение препаратам, обладающим комплексом фармакологических свойств, что ускоряет выздоровление животных и снижает затраты труда на их лечение.

Цель работы – определить видовой состав микроорганизмов, выделенных из экссудата половых путей свиноматок при острых послеродовых болезнях, а также хроническом эндометрите и установить их чувствительность к Метрамагу®-15 и другим антимикробным средствам. Изучить сократительную активность миометрия матки в период лечения животных комплексным препаратом Метрамаг®-15.

Материалы и методы. Обследовали 2 хозяйства Кировской области: в ЗАО "Заречье" отобрали свиноматок с симптомами острого послеродового эндометрита и синдромом метрит-ма-

стит-агалактия (ММА), а в ЗАО "Родник Бийсу" – животных с хроническим эндометритом. Болезни репродуктивных органов диагностировали в соответствии с "Методическими указаниями по диагностике, терапии и профилактике органов размножения и молочной железы у свиноматок" (2005).

Для микробиологических исследований образцы маточно-цервикального экссудата животных отбирали в объеме 1 – 2 мл по методике Н.Н. Михайлова и соавт. (1967) стерильной полистероловой пипеткой с присоединенным шприцем. Всего получили 7 проб. Их помещали в стерильные пробирки и доставляли в течение 2 ч в лабораторию для бактериологического и микологического исследования.

Материал высевали на питательные среды Сабуро, Чапека, Эндо, Левина, МПА, МПБ, тиогликолевую жидкую и плотную, солевой агар, ЦПХ-агар, эозин-метиленовый синий агар, агар Achmat, агар для arcanobacterium (Oxoid). Рост микроорганизмов учитывали через 24 – 72 ч инкубирования в аэробных условиях при 37 °С. Идентифицировали их по культуральным, морфологическим, тинкториальным, биохимическим и антигенным признакам. Культуральные свойства изолятов изучали в процессе выделения и выращивания на различных питательных средах. Морфологию и тинкториальные свойства их определяли микроскопированием окрашенных по Граму мазков. Биохимическую активность выделенных культур оценивали в тест-системах API. Их серологическую идентификацию на видовом уровне осуществляли в реакции агглютинации, иммуноферментном анализе и ПЦР. Патогенные свойства полевых изолятов изучали посредством экспериментального заражения белых мышей.

Минимальную бактерицидную (МБК) и подавляющую (МПК) концентрацию антимикробных препаратов Ципромаг® (действующее вещество – ципрофлок-

сацин), Амоксимаг® (амоксциллин), Энромаг® (энрофлоксацин), Цефтимаг® (цефтиофура), Метрамаг®-15 (комплекс цефтиофура гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида и кетопрофена), Ациломаг® (амоксциллин в сочетании с энрофлоксацином) и Доксимаг® (доксидолин) для выделенных изолятов определяли методом серийных разведений на жидких питательных средах в соответствии с "Методическими указаниями по отбору, испытаниям и оценке антивирусных и антибактериальных химиопрепаратов среди соединений различных химических классов" (2004).

Сократительную активность миометрии матки животных в период применения препарата Метрамаг®-15 изучали методом внутренней гистерографии (И.Г. Конопельцев и соавт., 2003). С этой целью датчик прибора Гистерограф фиксировали в полости матки на глубине 50 – 60 см и создавали в системе давление в 50 – 60 мм. рт. ст. Сократительную функцию органа начинали регистрировать через 5 мин после прекращения проявления свиноматками беспокойства, связанного с введением катетера с резиновым наконечником в их половые пути. После включения лентопотяжного механизма записывали исходный уровень активности гладкой мускулатуры матки. Затем гистерографию проводили повторно через 1, 3 и 6 ч после внутримышечного введения Метрамага®-15 в дозе 10,0 мл/животное. Сокращения матки

регистрировали в течение 30 мин. Общее количество полученных гистерограмм составило 24. При их анализе определяли частоту сокращений матки, их амплитуду и длительность. На основании полученных данных рассчитывали контракционный индекс.

Результаты исследований и обсуждение. Возникновение неспецифического воспаления в матке и молочной железе свиноматок протекает на фоне активизации различных микроорганизмов. Исходя из этого, провели микробиологическое изучение маточного содержимого у свиноматок в раннем послеродовом периоде при развитии у них острого послеродового эндометрита и синдрома метрит-мастит-агалактия, а также в послеотъемный период при диагностировании хронического эндометрита. Из цервикально-маточного экссудата свиноматок, больных острым послеродовым эндометритом и синдромом метрит-мастит-агалактия, выделили комбинации условно-патогенных бактерий *A. pyogenes*, *Staph. aureus*, *E. coli*, а при синдроме метрит-мастит-агалактия в эти ассоциации также входил *Proteus vulgaris* (табл. 1).

80 % культур *Staph. aureus* и 20 % изолятов *A. pyogenes*, выделенных от свиноматок с послеродовыми заболеваниями, были патогенными. Изоляты *E. coli* и *P. vulgaris* не вызывали гибели белых мышей.

Таблица 1

Результаты бактериологического исследования цервикально-маточного экссудата свиноматок

| № пробы | Диагноз | Выделенные бактерии |
|---------------------------|---|--|
| ЗАО "Заречье" | | |
| 23420 | Острый послеродовой гнойно-катаральный эндометрит | <i>A. pyogenes</i> , <i>Staph. aureus</i> , <i>E. coli</i> |
| 16404 | Острый послеродовой гнойно-катаральный эндометрит | <i>A. pyogenes</i> , <i>Staph. aureus</i> |
| 21906 | Синдром метрит-мастит-агалактия | <i>A. pyogenes</i> , <i>Staph. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> |
| 14914 | Синдром метрит-мастит-агалактия | <i>Staph. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> |
| ООО "Родник Бийсу" | | |
| 2471 | Хронический гнойно-катаральный эндометрит | <i>Staph. aureus</i> |
| 46960 | Хронический гнойно-катаральный эндометрит | <i>Staph. aureus</i> |
| 52151 | Хронический гнойный эндометрит | <i>Staph. aureus</i> , <i>E. coli</i> |

Таблица 2

Чувствительность культур микроорганизмов к антибактериальным препаратам

| Микроорганизм | Концентрация антимикробных препаратов, мкг/мл | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------|------------|-------|----------|------|--------------|-------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
| | Ципромаг® | | Амоксимаг® | | Энромаг® | | Метрамаг®-15 | | Ациломаг® | | Цефтимаг® | | Доксимаг® | |
| | МПК | МБК | МПК | МБК | МПК | МБК | МПК | МБК | МПК | МБК | МПК | МБК | МПК | МБК |
| Острый послеродовой эндометрит, синдром метрит-мастит-агалактия | | | | | | | | | | | | | | |
| Staph. aureus | 0,31 | 0,62 | 4,69 | 9,38 | 3,12 | 6,25 | 3,13 | 6,25 | 0,62 | 1,25 | 1,56 | 3,13 | 25,0 | 50,0 |
| P. vulgaris | 0,25 | 0,50 | 0,58 | 1,18 | 0,12 | 0,25 | 0,39 | 0,78 | 0,78 | 1,56 | 0,20 | 0,39 | 25,0 | 50,0 |
| E. coli | 0,12 | 0,25 | 0,30 | 0,59 | 0,01 | 0,02 | 0,05 | 0,10 | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,04 | 0,05 | 0,1 |
| A. pyogenes | 0,62 | 0,78 | 2,34 | 4,69 | 0,78 | 1,56 | 1,56 | 3,13 | 0,39 | 0,78 | 0,2 | 0,39 | 1,56 | 3,13 |
| Хронический эндометрит | | | | | | | | | | | | | | |
| Staph. aureus | 0,78 | 1,56 | 9,38 | 18,77 | 4,69 | 9,38 | 6,25 | 12,50 | 2,50 | 5,00 | 3,13 | 6,25 | 25,00 | 50,0 |
| E. coli | 0,09 | 0,20 | 0,15 | 0,29 | 0,02 | 0,04 | 0,02 | 0,04 | 0,01 | 0,02 | 0,04 | 0,09 | 0,05 | 0,1 |

При переходе эндометрита в хроническую форму из экссудата выделяли 1 – 2 вида бактерий. В случае хронического гнойно-катарального эндометрита в виде монокультуры в нем присутствовал *Staph. aureus*, а при гнойном воспалении – *Staph. aureus* в сочетании с *E. coli*. Культуры *Staph. aureus* оказались вирулентными для белых мышей, вызывая их гибель в условиях экспериментального заражения в 100 % случаев, в отличие от изолята *E. coli*, не проявившего патогенности.

Для того чтобы лечение животных с послеродовыми болезнями давало ожидаемый результат, необходимо учитывать чувствительность вызвавших эти патологии микроорганизмов к антимикробным средствам. Тестирование показало, что препараты Ципромаг®, Амоксимаг®, Энромаг®, Метрамаг®-15, Ациломаг®, Цефтимаг® и Доксимаг® эффективно подавляют *in vitro* рост условно-патогенных бактерий, обнаруженных у свиноматок при острых послеродовых и хронических заболеваниях (табл. 2).

Для культур *Staph. aureus*, выделенных от больных свиноматок с острым послеродовым эндометритом, наименьшие значения МПК и МБК выявили у препаратов Ципромаг®, Ациломаг® и Цефтимаг® (0,31 и 0,62; 0,62 и 1,25; 1,56 и 3,13 мкг/мл соответственно). Подобную антимикробную активность препаратов наблюдали в отношении бактерии *Staph. aureus*, выделенной от свиноматок, больных хроническим эндометритом, однако эти показатели были ниже в

1,5 – 4 раза по сравнению с таковыми при остром послеродовом эндометрите и синдроме метрит-мастит-агалактия. Самые высокие МПК и МБК зарегистрировали у препарата Доксимаг® (25 и 50 мкг/мл соответственно). Данные различия, по всей видимости, обусловлены частым применением свиноматкам антимикробных препаратов в послеродовой период, а также при переходе острого воспалительного процесса в матке в хронический. В отношении *P. vulgaris* наименьшую активность проявил Доксимаг®, действующим веществом которого является доксициклин. Остальные испытуемые лекарственные средства эффективно подавляли этот микроорганизм *in vitro* – их МПК и МБК колебались от 0,2 до 0,78 и от 0,25 до 1,56 мкг/мл соответственно. Изоляты *E. coli*, выделенные при остром и хроническом эндометрите, проявили высокую чувствительность ко всем испытанным антимикробным препаратам. Выявленные культуры *A. pyogenes* также оказались чувствительными ко всем лекарственным средствам, особенно к Цефтимагу® (МПК=0,2 мкг/мл), Ациломагу® (МПК=0,39 мкг/мл), Ципромагу® (МПК=0,62 мкг/мл) и Амоксимагу® (МПК=2,34 мкг/мл).

Поскольку среди изолированных от свиноматок условно-патогенных бактерий наибольшую патогенность проявили *Staph. aureus* и *A. pyogenes*, полагаем, что подбор лекарственных антимикробных препаратов следует проводить в первую очередь по их чувствительно-

Таблица 3

Сократительная активность матки больных послеродовым эндометритом свиноматок (n=5) до и после применения препарата Метрамаг®-15

| Показатель | Исходное значение | Время после введения препарата, ч | | |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------|------------------------------|
| | | 1 | 3 | 6 |
| Частота сокращений/30 мин | 5,80±0,20 | 4,60±0,60 | 5,40±0,60 | 5,80±0,92 |
| Амплитуда сокращений, мм. рт.ст. | 6,21±0,77 | 13,25±1,16*** | 12,97±1,20** | 9,22±1,02*; ⁰ |
| Продолжительность сокращений, мин | 2,80±0,26 | 4,57±0,67* | 3,86±0,54 | 3,23±0,29 |
| Контракционный индекс | 98,09±1,96 | 262,10±40,08** | 259,29±30,96*** | 158,41±6,90***; ⁰ |

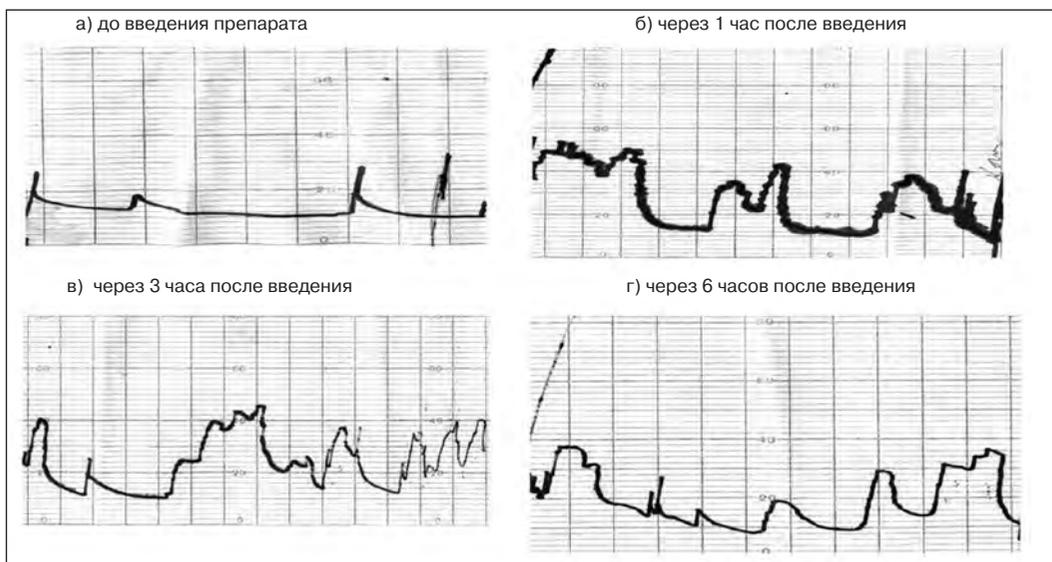
* P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001 – по отношению к исходным значениям; ⁰P<0,05 – по отношению к предыдущему уровню.

сти к антимикробным средствам. Поэтому для профилактики и лечения акушерско-гинекологических заболеваний свиной можно рекомендовать Ципромаг®, Амоксимаг®, Энромаг®, Метрамаг®-15, Ациломаг® и Цефтимаг®.

На эффективность терапии влияют и другие факторы, которые не следует игнорировать. В частности, к механизмам патогенеза послеродовых болезней относится угнетение сократительной деятельности гладкой мускулатуры матки, приводящее к скоплению в ней экссудата и развитию воспалительного процесса при проникновении в нее микроорганизмов, и воздействие на организм токсинов микробного и тканевого происхождения. Поэтому в системе комплексного лечения животных с данной патологией используют утеро-

тонические средства, восстанавливающие или активизирующие сократительную функцию матки, ее морфологическую структуру и освобождающие полость от экссудата и токсинов. Такой эффект обеспечивает комплексный препарат Метрамаг®-15.

Для изучения его влияния на сократительную активность матки провели гистерографию 5 свиноматкам, с симптоматикой острого гнойно-катарального эндометрита в раннем послеродовом периоде (табл. 3, рисунок). Установили, что препарат проявляет утеротоническое действие. Через 1 ч после его инъекции на фоне снижения числа сокращений миометрия на 20,69 % отметили повышение их амплитуды в 2,13 (P<0,001) и продолжительности в 1,63 раза (P<0,05) по сравнению с



Фрагменты гистерограммы больной послеродовым эндометритом свиноматки до и после введения Метрамаг®-15

исходными значениями. При этом контракционный индекс увеличился в 2,67 раза ($P < 0,01$). По истечении 3 ч показатели сократительной активности миометрия значительно не менялись, что свидетельствует о продолжении утеротонического действия Метрамага®-15. В этот временной промежуток незначительно повышалась частота сокращений матки при снижении их амплитуды и продолжительности, что стало причиной стабильного значения контракционного индекса. Через 3 ч после инъекции препарата уровень амплитуды сокращений был выше в 2,09 раза ($P < 0,01$), их продолжительности – в 1,38 и контракционного индекса – в 2,64 раза ($P < 0,001$) по отношению к исходным значениям. Через 6 после введения Метрамага®-15 амплитуда сокращений матки снизилась на 28,91 % ($P < 0,05$), их продолжительность – на 16,32 % и контракционный индекс – на 38,90 % ($P < 0,05$) по сравнению с предыдущими значениями. Однако, на протяжении периода наблюдения данные показатели (амплитуда и продолжительность сокращений, контракционный индекс) превосходили начальные значения соответственно на 48,47 % ($P < 0,05$), 15,36 и 61,49 % ($P < 0,001$).

Результаты проведенного эксперимента показали, что комплексный препарат Метрамаг®-15 после внутримышечного введения свиноматкам с клиническими признаками острого послеродового гнойно-катарального эндометрита проявляет утеротоническую активность. Сократительная активность матки повышалась через 60 мин после его инъекции и сохранялась на высоком уровне в течение всего периода наблюдения за животными, что свидетельствует о пролонгированном утеротоническом действии препарата. Оно обусловлено тем, что входящий в состав Метрамага®-15 пропранолол гидрохлорид усиливает спонтанную сократительную активность миометрия, спо-

собствуя освобождению полости матки от экссудата и токсинов при острых формах послеродовой патологии, что является необходимым звеном в комплексной работе с заболеванием.

Заключение. Видовой состав микроорганизмов, выделенных из маточного экссудата свиноматок, больных острым послеродовым эндометритом и синдромом метрит-мастит-агалактия, представлен ассоциацией условно-патогенных бактериальных культур – *Arcanobacterium pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Proteus vulgaris*. При хроническом эндометрите доминировал *Staphylococcus aureus* в сочетании с *Escherichia coli*. Штаммы *Staphylococcus aureus*, выделенные при послеродовых заболеваниях у свиноматок, в 80 % случаях были патогенными, в свою очередь *Arcanobacterium pyogenes* проявляла данное свойство только в 20 %. С учетом этого подбор лекарственных antimicrobных препаратов необходимо проводить по чувствительности, прежде всего, к установленным патогенным микроорганизмам.

Результаты экспериментов подтвердили эффективность применения Ципромага®, Амоксимага®, Энромага®, Метрамага®-15, Ациломага® и Цефтимага® для профилактики и лечения у свиноматок острого послеродового и хронического эндометрита, а также синдрома метрит-мастит-агалактия. В качестве средства терапии острых форм упомянутых патологий рекомендуем использовать Метрамаг®-15, который помимо бактериостатической и бактерицидной эффективности обладает утеротоническим действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филатов А.В., Ушакова Л.М., Хлопицкий В.П. Новый комплексный препарат Метрамаг®-15 для профилактики послеродовой патологии у свиноматок и повышения жизнеспособности поросят. Ветеринария. 2016; 11:38 – 40.
2. Филатов А.В., Ушакова Л.М., Хлопицкий В.П. Патология послеродового периода у свиноматок:

высокоэффективное лечение с помощью препарата Метрамаг-15. Свиноводство. 2017; 2:61 – 63.

3. Филатов А.В., Хлопицкий В.П., Ушакова Л.М. и др. Послеродовой эндометрит и синдром ММА у свиноматок: профилактика и лечение. Свиноводство. 2018; 3:51 – 54.

4. Хлопицкий В.П., Шахов А.Г., Паршин П.А. и др. Антимикробная активность препарата Метра-

маг® в отношении референтных штаммов и бактерий, выделенных от свиноматок при эндометритах. Ветеринарный фармакологический вестник. 2018; 3(4):60 – 63.

5. Шабунин С.В., Нежданов А.Г., Коцарев В.Н., Ческидова Л.В. Ветеринарные аспекты решения проблемы метрит-мастит-агалактия свиноматок. Достижения науки и техники АПК. 2013; 9:62 – 65.