

Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.

Series: Veterinary sciences

ISSN 2518-7554 print
ISSN 2518-1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11525
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 636.2:082.456:618.46-089.165.

Effectiveness of uterus sanitation in cows with oxytetracycline drugs after surgical separation of the placenta

Ye. Kostyshyn¹, O. Katsaraba^{1✉}, L.-M. Kostyshyn¹, T. Stetsko², L. Ostrovska²

¹Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

²State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine

Article info

Received 10.07.2024

Received in revised form

12.08.2024

Accepted 13.08.2024

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary
Medicine and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str. 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-063-042-47-15
E-mail: katsaraba@gmail.com

State Scientific-Research Control
Institute of Veterinary Medicinal
Products and Feed Additives,
Donetska Str., 11, Lviv,
79019, Ukraine.

Kostyshyn, Ye., Katsaraba, O., Kostyshyn, L.-M., Stetsko, T., & Ostrovska, L. (2024). Effectiveness of uterus sanitation in cows with oxytetracycline drugs after surgical separation of the placenta. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(115), 181–190. doi: 10.32718/nvlvet11525

The article presents the results of studying the effectiveness of antimicrobial drugs for intrauterine use (foaming tablets) of domestic and foreign production based on the tetracycline antibiotic oxytetracycline when used for sanitation of the uterus of cows after operative treatment of retention placenta. Samples of uterine-vaginal secretions were taken for microbiological studies from cows, which were surgically separated from the dung. The sensitivity of the microflora of the biomaterial to this tetracycline antibiotic was confirmed by the method of diffusion in agar using standard disks with oxytetracycline (30 µg). *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* bacteria were isolated and identified from the biomaterial using generally accepted microbiological methods. The minimum inhibitory concentrations (MIC) of oxytetracycline for bacterial isolates were determined by serial dilutions in a liquid nutrient medium. According to the obtained MIC values, a high level of bacteriostatic activity of the antibiotic was established against bacterial isolates, potential causative agents of postpartum endometritis in cows. All cows, which were manually separated placenta, were divided into three groups – two experimental and control – 8 cows in each. The animals of the experimental group were intrauterineally injected with antimicrobial drugs in the form of foaming tablets, the active substance of which is oxytetracycline, in the dose recommended by the manufacturer (2 tablets per animal twice with an interval of 48 hours). Cows of the control group were not given any intrauterine drugs. The use of intrauterine preparations based on oxytetracycline contributed to the prevention of the development of postpartum endometritis in cows and improved their reproductive characteristics.

Key words: cows, retention placenta, postpartum endometritis, uterine sanitation, foaming tablets, oxytetracycline, isolated bacteria, minimal inhibitory concentration, bacteriostatic activity, efficiency, fertilization, insemination rate.

Ефективність санації матки у корів препаратами окситетрацикліну після оперативного відділення посліду

Є. Є. Костишин¹, О. А. Кацараба^{1✉}, Л.-М. Є. Костишин¹, Т. І. Стецько², Л. Л. Островська²

¹Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

²Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів, Україна

У статті наведені результати вивчення ефективності антимікробних препаратів для внутрішньоматкового застосування (піноутворюючі таблетки) вітчизняного та зарубіжного виробництва на основі тетрациклінового антибіотика окситетрацикліну при застосуванні для санації матки корів після оперативного лікування затримки посліду. Від корів, яким оперативним мето-

дом відділили послід, брали зразки матково-піхвових виділень для мікробіологічних досліджень. Методом дифузії в агар з використанням стандартних дисків з окситетрацикліном (30 мкг) була підтверджена чутливість мікрофлори біоматеріалу до цього тетрациклінового антибіотика. Загальноприйнятими мікробіологічними методами з біоматеріалу були виділені та ідентифіковані бактерії *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*. Шляхом послідовних розведень у рідкому поживному середовищі визначали мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) окситетрацикліну для бактерій-ізолятів. За отриманими значеннями МІК констатували високий рівень бактеріостатичної активності антибіотика щодо бактерій-ізолятів, потенційних збудників післяродового ендометриту в корів. Всіх корів, яким мануальним способом була відокремлена плацента, було розділено на три групи – дві дослідні та контрольну – по 8 голів у кожній. Тваринам дослідної групи інтраутерально вводили антимікробні препарати у формі піноутворюючих таблеток, діючою речовиною яких є окситетрациклін, у рекомендованій виробником дозі (2 таблетки на тварину двічі з інтервалом 48 годин). Коровам контрольної групи жодних внутрішньоматкових препаратів не вводили. Застосування внутрішньоматкових препаратів на основі окситетрацикліну сприяло запобіганню розвитку післяродового ендометриту в корів та поліпшувало їх репродуктивні характеристики.

Ключові слова: корови, затримання посліду, післяродовий ендометрит, санація матки, піноутворюючі таблетки, окситетрациклін, бактерії-ізоляти, мінімальна інгібуюча концентрація, бактеріостатична активність, ефективність, заплідненість, коефіцієнт осіменіння.

Вступ

Одною з основних причин неплідності є патологія родів і післяродового періоду. Затримання посліду – патологія третьої стадії отелення, яка реєструється в середньому у 10–30 % корів і завдає господарствам значних економічних збитків, що зумовлені тривалою неплідністю та передчасним вибраковуванням високопродуктивних тварин (van Werven et al., 1992).

Затримка плодових оболонок у корови може призвести до несприятливих наслідків для її здоров'я, що в кінцевому підсумку вплине на репродуктивну продуктивність. Негативні наслідки затримки посліду в корів включають затримку інволюції матки, більший період до першого осіменіння, збільшення кількості осіменінь до продуктивного запліднення (Holt et al., 1989), зниження частоти вагітності (McDougall, 2001) і збільшення сервіс-періоду (Holt et al., 1989; Stevens & Dinsmore, 1997). Із затримкою посліду пов'язаний підвищений ризик розвитку ендометриту, метриту, кетозу і маститу (Schukken, 1989; Schukken et al., 1989; Bruun et al., 2002; Melendez et al., 2003). Ці захворювання своєю чергою можуть призвести до зниження репродуктивної здатності корови (Curtis et al., 1985) та потенційних втрат у молочній продуктивності (Laven & Peters, 1996). Тривала затримка посліду після отелення є однією з основних етіологічних факторів розвитку запалення матки у корів.

Згідно з даними Van Werven T. et al. (1992), у 66 % корів плацента відходить протягом 6 годин після родів. По-різному визначають затримку посліду – від 8 до 48 годин після родів (Lee et al., 1989; van Werven et al., 1992). Більшість вчених визначають затримку посліду у корів як невідділення плодових оболонок протягом 12–24 годин після родів (Paisley et al., 1986; Fourichon et al., 2000; Drillich et al., 2003).

У проведеному Fourichon C. et al. (2000) метааналізі впливу захворювання на репродукцію корів із затримкою посліду було пов'язано 2–3 додаткових днів до першого осіменіння та на 4–10 % нижчими показниками запліднення після першого осіменіння, що призвело в середньому до 6–12 додаткових днів до запліднення корів із затримкою посліду порівняно з коровами без неї. Однак лише 5 із 13 включених досліджень корів із затримкою посліду виявили зниження виробництва молока (Fourichon et al., 1999).

Існує низка факторів ризику, пов'язаних з післяродовою затримкою відділення плодових оболонок, включаючи індуковані пологи (Terblanche et al., 1976), скорочення тривалості вагітності (Muller & Owens, 1974), аборти (Roberts, 1986; Joosten et al., 1987) народження двійнят (Erb et al., 1958; Muller & Owens, 1974), дистоція (Joosten et al., 1987; Rajala, & Gröhn, 1998), фетотомія (Joosten et al., 1987; Wehrend et al., 2002), кесарів розтин (Joosten et al., 1987) аліментарні дефіцити, такі як нестача вітаміну Е, селену та каротину (Ronning et al., 1953; Julien et al., 1976), інфекційні агенти, такі як вірус гепатиту С (вірус бичачої вірусної діареї) (Niskanen et al., 1995) та імуносупресія (Laven & Peters, 1996). Зниження антиоксидантної ферментативної здатності плаценти під час вагітності також може бути сприятливим етіологічним фактором затримки посліду (Wischnal et al., 2001; Gupta et al., 2005).

Дискусивними досі залишаються підходи щодо лікування корів з затриманням посліду. Застосовують консервативний або оперативний методи. Консервативний метод краще застосовувати через 6–12 годин після народження плоду, а до оперативного відокремлення посліду вдаються через 24–48 годин (Drillich et al., 2006; 2007).

Консервативні методи лікування затримки посліду базуються на застосуванні препаратів, що підсилюють скоротливу функцію матки й лізис ворсинок хоріона та знімають “прогестероновий блок”, таких як дигітол, сінестрол, окситоцин, пітуїтрин, утеротонік та інші. Це сприяє спонтанному виділенню посліду.

Якщо через 24–48 години послід не відокремився, то вдаються до оперативного його відділення. Оперативне (мануальне) відділення посліду полягає в послідовному роз'єднанні котиledonів і карункулів. Мануальне відділення посліду з подальшим внутрішньоматковим введенням антимікробних засобів залишається загальноприйнятою практикою, незважаючи на численні дослідження, які не продемонстрували достатньо сприятливого впливу на репродуктивну здатність або молочну продуктивність (Moller et al., 1967; Dyrendahl et al., 1977; Kulasekar et al., 2004; Drillich et al., 2006). За мануального відділення посліду майже завжди травмується ендометрій, відкриваються “ворота” для гнійно-гнильної інфекції і виникає клінічний ендометрит (Kulasekar et al., 2004).

Ручне видалення посліду може призвести до більш частих і важких маткових інфекцій порівняно з консервативним лікуванням (Bolinder et al., 1988). Bolinder A. et al. (1988) виявили, що мануальне видалення плаценти подовжує інтервал від отелення до першого функціонуючого статевого циклу на 20 днів. До того ж внутрішньоматкові патогенні бактерії були виявлені у 100 % корів після відділеного вручну посліду проти 37 % нелікованих корів через 3 тижні після отелення, а також у 37 % корів, у яких оперативне виділили плаценту, проти 12 % нелікованих корів через 5 тижнів після отелення. Хоча сучасні дані не підтверджують, що ручне видалення є ефективним лікуванням затримки посліду, воно все ще широко практикується (Peters & Laven, 1996). Ймовірно, це пов'язано як з естетичними перевагами, включаючи гігієну матки та видалення неприємних запахів, так і з уявними перевагами, які включають припущення того, що видалення плаценти усуває потенційне джерело інфекції і таким чином зменшить ймовірність розвитку ендометриту та негативний вплив на репродуктивну здатність корови.

Післяпологовий метрит є поширеним наслідком затримки відділення родових оболонок, і обґрунтованим є призначення антибіотиків для санації порожнини матки після оперативного відділення посліду для профілактики або лікування метриту та запобігання подальшого негативного впливу на фертильність корови (Bouters & Vandeplasseche, 1977; Peters & Laven, 1996; Goshen & Shpigel, 2006).

Для санації матки використовують антимікробні препарати для інтраутерального введення. Проте через прогресуючий розвиток антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів, основних збудників бактеріальних ендометритів, важливим є вибір хіміотерапевтичного засобу, діюча речовина (чи речовини) якого проявляла антимікробну активність щодо цих патогенів (Haimel et al., 2017).

Антимікробні препарати для внутрішньоматкового введення спрямовані на потрапляння антибіотиків безпосередньо в матку для досягнення високих концентрацій в місці зараження (Gustafsson, 1984; Gilbert & Schwark, 1992). Тому для ефективної боротьби зі збудниками ендометриту антибіотик повинен бути у достатній концентрації присутнім у місці інфекції. Це залежить від фармакокінетичних властивостей антибіотичного препарату, які дозволятимуть антибіотику швидко поширюватися по всій порожнині матки і добре проникати всередину ендометрію (Roncada et al., 2000; Hajurk et al., 2003; Kaczmarowski et al., 2004).

Інтраутеральне введення антибіотиків є особливо ефективним методом профілактики післяпологового ендометриту у корів (Khan & Khan, 1989; Pateria et al., 1992; Singh et al., 2001; Malinowsky, 2004). На противагу системному введенню, за внутрішньоматкового введення досягаються більш високі концентрації антибіотика в ендометрії, але ступінь його проникнення в глибокі шари матки або інші тканини статевих органів незначний (Masera et al., 1980; Bretzlaff et al., 1983).

Антибіотики, які використовуються для внутрішньоматкового введення, включають тетрацикліни (окситетрациклін, хлортетрациклін) (Thurmond et al., 1993; Sheldon & Noakes, 1998). Для всіх тетрациклінів характерний широкий спектр антимікробної дії щодо більшості грамнегативних і грампозитивних бактерій, включаючи деяких анаеробів (Aronson, 1980). Тетрацикліни також активно діють проти хламідій, мікоплазм, деяких найпростіших, а також деяких видів рикетсій, включаючи *Anaplasma*, *Ehrlichia* і *Haemobartonella* (Aronson, 1980). Діапазон активності тетрациклінів також включає *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pasteurella* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus* spp. і *Streptococcus* spp. (Aronson, 1980). Зарубіжними та вітчизняними фармакологічними фірмами запропоновано цілу низку ветеринарних препаратів на основі антибіотиків тетрациклінового ряду (в основному окситетрацикліну) для лікування післяродових інфекцій у корів (Masera et al., 1980; Bennett, 1995; Brooks, 2000; Königsson et al., 2001; Schmitt et al., 2001).

Добре відома антибактеріальна ефективність окситетрацикліну проти багатьох інфекцій, спричинених грампозитивними і грамнегативними бактеріями (Königsson et al., 2001; Hajurk et al., 2003). Внутрішньоматкове введення окситетрацикліну забезпечує швидку терапевтичну концентрацію в карункулах і ендометрії як здорових, так і хворих на ендометрит корів (Roncada et al., 2000; LeBlanc et al., 2002; Kaczmarowski et al., 2004; Shams-Esfandabadi et al., 2004). Проте, через його порівняно низьку абсорбцію в кровообіг (Roncada et al., 2000), терапевтична дія значною мірою обмежена просвітом матки та ендометрієм (Masera et al., 1980).

Мета дослідження

Мета роботи: вивчити ефективність ветеринарних лікарських засобів для внутрішньоматкового застосування на основі окситетрацикліну для санації матки у корів після оперативного лікування затримання посліду.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили у колективних сільськогосподарських підприємствах молочного напрямку Львівської області на молочних коровах голштинської та української чорно-рябої порід різної лактації з клінічними ознаками затримання посліду через 12–24 години після отелення.

Застосовані консервативні методи лікування (введення окситоцину, синестролу упродовж 3–4 годин після народження плода, проведення новокаїнової блокади) не дали результату. Через 24–48 годин після родів проводили мануальне відокремлення плодових оболонок.

Від 12 корів, яким оперативне відділили плаценту, відбирали зразки біоматеріалу (матково-піхвових виділень) для дослідження чутливості його мікрофлори до окситетрацикліну. Дослідження на чутливість проводили диско-дифузійним методом

згідно з Методичними вказівками з визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів методом дифузії в агар за допомогою стандартних дисків з окситетрацикліном. Для визначення антимікробної чутливості диско-дифузійним методом використовували поживне середовище Мюллера-Хінтона та стандартні диски з окситетрацикліном (30 мкг), виробництва фірми Hi Media Laboratories Pvt. Limited (Індія). Виділення та ідентифікацію бактерій, потенційних збудників ендометриту в корів, проводили за загальноприйнятими методиками (Kravtsiv et al., 2008). Ступінь чутливості бактерій-ізолятів до окситетрацикліну встановлювали за мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК) антибіотика для виділених штамів мікроорганізмів згідно з Методичними вказівками з визначення бактеріостатичної та бактерицидної концентрації антибактеріальних препаратів методом серійних розведень.

Інтерпретацію результатів тесту на чутливість мікрофлори матково-піхвових виділень до окситетрацикліну, проведеного диско-дифузійним методом, проводили таким чином: діаметр зони затримки росту навколо диска з окситетрацикліном ≥ 19 мм – мікрофлора чутлива; 15–18 мм – помірно чутлива; ≤ 14 мм – резистентна (NCCLS, 2002).

Інтерпретацію результатів визначення МІК окситетрацикліну для мікроорганізмів, інших, ніж streptococci, проводили таким чином: МІК окситетрацикліну ≤ 4 мкг/мл – мікроорганізм чутливий; 8 мкг/мл – помірно чутливий; ≥ 16 мкг/мл – резистентний (NCCLS, 2002).

Інтерпретацію результатів визначення МІК окситетрацикліну для streptococci проводили таким чином: МІК окситетрацикліну ≤ 2 мкг/мл – мікроорганізм чутливий; 4 мкг/мл – помірно чутливий; ≥ 8 мкг/мл – резистентний (NCCLS, 2002).

Усі корови, яким відділили плаценту оперативним методом ($n = 24$), були включені до клінічного експерименту і розділені на 3 групи – дві дослідні і контро-

льна – по 8 голів у кожній. Для санації матки коровам дослідних груп внутрішньоматково вводили антимікробні препарати на основі окситетрацикліну в терапевтичних дозах. Коровам першої (I) дослідної групи вводили препарат “Геоміцин Вет” (піноутворюючі таблетки для внутрішньоматкового застосування) виробництва ТОВ “Укрветпромполіс”. Коровам другої (II) дослідної групи вводили препарат Геоміцин Ф (таблетки піноутворюючі для внутрішньоматкового застосування) виробництва ГЕНЕРА Інк., Республіка Хорватія, 1 таблетка кожного з цих препаратів (19 г) містить 1,0 г окситетрацикліну гідрохлорид. Обидва препарати застосовували у дозі 2 таблетки на тварину двічі з інтервалом 48 годин.

Перед застосуванням препаратів проводили санацію зовнішніх статевих органів, при необхідності звільняючи порожнину матки від запального ексудату шляхом промивання фізіологічним розчином. Після цього ректально рукою фіксували шийку матки і обережно через шийку вводили таблетку в порожнину матки.

Коровам контрольної групи жодних внутрішньоматкових препаратів не вводили.

Вели постійне спостереження за клінічним станом тварин. Фіксували кількість корів у кожній групі, що прийшли в охоту, були осіменені, і кількість тих, що запліднилися, індекс осіменіння, кількість днів від родів до результативного осіменіння.

Результати та їх обговорення

Результати тесту на чутливість мікрофлори матково-піхвових виділень корів до окситетрацикліну показані на рис. 1.

Тест на чутливість показав, що мікрофлора 8 з 12 зразків матково-піхвових виділень була чутливою, трьох – помірно чутливою і одного – резистентною до окситетрацикліну.

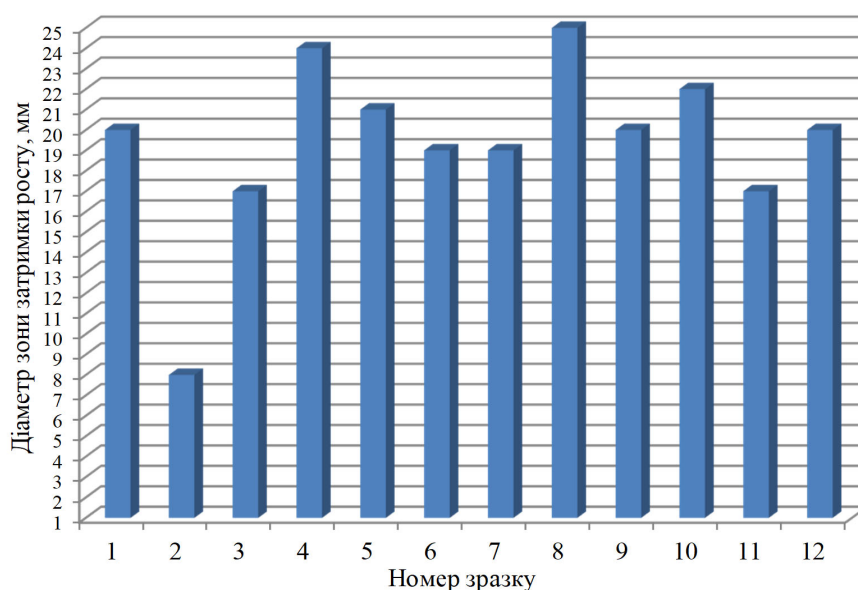


Рис. 1. Чутливість мікрофлори матково-піхвових виділень корів до окситетрацикліну ($n = 12$)

Мікробіологічно з матково-піхвових виділень 12 корів були виділені та ідентифіковані стафілококи (*Staphylococcus aureus*), стрептококи (*Streptococcus pyogenes*), кишкова паличка (*Escherichia coli*) та синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*).

Виділяли мікроорганізми як поодинокі (моноінфекція) – з 5 проб (41,7 %), так і в асоціаціях (поліінфекція): 2 види мікроорганізмів висівали з 6 проб (50,0 %), а 3 види бактерій – з 1 проби (8,3 %). Усього з матково-піхвових виділень корів було виділено 5 монокультур та 7 асоціацій мікроорганізмів. У трьох корів моноінфекція була представлена *Staphylococcus aureus*, у двох – *Escherichia coli*. Асоціації мікроорганізмів, виділених з біоматеріалу, були такими: *Streptococcus pyogenes* + *Staphylococcus aureus* (3 зразки), *Staphylococcus aureus* + *Escherichia coli* (3 зразки), *Staphylococcus aureus* + *Pseudomonas aeruginosa* + *Escherichia coli* (1 зразок).

Більшість вчених провідну роль в етіології запальних захворювань репродуктивних органів у корів у післяпологовий період відводять умовно-патогенній мікрофлорі, яка постійно присутня в навколишньому середовищі та в організмі тварини (Noakes et al., 1991; Földi et al., 2006). Залежно від різних факторів, таких як ступінь патогенності бактерій і імунний статус корів, така колонізація може призвести до розвитку інфекції (Noakes et al., 1991; Santos et al., 2011). Тому

при гострому післяпологовому ендометриті переважно висівають такі види мікроорганізмів: *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* (Sheldon et al., 2006). Досить поширена колонізація матки у післяродовий період аеробними бактеріями *Escherichia coli* і *Arcanobacterium pyogenes* (Földi et al., 2006; Miller et al., 2007; Bicalho et al., 2010; Machado et al., 2014).

За даними Р. Г. Кузьмича, у ранній післяпологовий період (2–4 дні після пологів) у 75 % корів у матці виявляються мікроорганізми, що при зниженні резистентності організму сприяє захворюванню на післяпологовий ендометрит (Stravskyi et al., 2015). Найчастіше це *Escherichia coli* (у 87 % з числа інфікованих тварин), *Staph. epidermidis* (33 %), *Str. pyogenes* (27 %), *Staph. aureus* (13 %), *Str. agalactiae* (13 %), *Cor. vaginalis* (20 %), *Prot. vulgaris* (20 %), *Bac. subtilis* (27 %). Переважно трапляються асоціації кишкової палички зі стрептококами і стафілококами (55 %); стрептококів, коринебактерій і кишкової палички (15 %); синьогнійної палички, коринебактерій і кишкової палички (10 %).

Рівень бактеріостатичної активності окситетрацикліну по щодо виділених штамів *S. aureus* показаний на рис. 2.

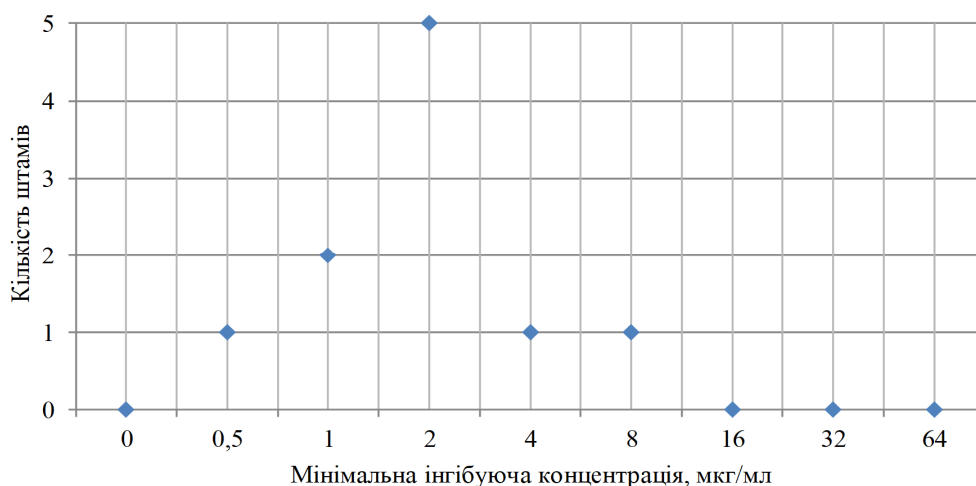


Рис. 2. МІК окситетрацикліну для ізолятів *Staphylococcus aureus* (n = 10)

Згідно з отриманими значеннями МІК окситетрацикліну, цей тетрацикліновий антибіотик зберігає високий рівень бактеріостатичної активності щодо виділених штамів *S. aureus*. Так, 9 з 10 виділених штамів *Staphylococcus aureus* виявилися чутливими до окситетрацикліну і лише один ізолят – помірно чутливим. Середнє значення МІК окситетрацикліну для *S. aureus* – 2,45 мкг/мл (діапазон – 0,5–8 мкг/мл). Також високий ступінь чутливості до окситетрацикліну ізолятів *S. aureus*, виділених з матки корів (середнє значення МІК = 1,54 мкг/мл), встановлений у дослідженнях проведених Miller et al. (1980).

Отримані значення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) окситетрацикліну для ізолятів *E. coli*, *Str. pyogenes* і *P. aeruginosa* наведені у табл. 1.

Як впливає з даних табл. 1, рівень бактеріостатичної активності окситетрацикліну щодо польових штамів *Streptococcus pyogenes* виявився високим (усі ізоляти були чутливими). 5 штамів кишкової палички виявилися чутливими до окситетрацикліну і лише один – помірно чутливим. Виділений штам *Pseudomonas aeruginosa* виявився резистентним до діючої речовини досліджуваного препарату. Отримані результати ще раз підтвердили, що тетрацикліни є антибіотиками широкого спектру антимікробної дії, активними як щодо грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), так і грамнегативних (*Escherichia coli*) бактерій.

Таблиця 1

Бактеріостатична активність окситетрацикліну щодо ізолятів *E. coli*, *Str. pyogenes*, і *P. aeruginosa*

Розведення, мкг/мл	<i>E. coli</i> (n = 6)						<i>Str. pyogenes</i> (n = 3)			<i>P. aeruginosa</i> (n = 1)
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	
128	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
64	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
8	+	+	—	+	+	+	+	+	+	—
4	+	+	—	—	+	+	+	+	+	—
2	—	+	—	—	+	+	+	—	+	—
1	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
МІК, мкг/мл*	2	1	8	4	1	0,5	1	2	1	64

Примітка: “+” – помутніння бульйону; “—” – бульйон прозорий; * – найменша концентрація окситетрацикліну, яка інгібує ріст мікроорганізму (бульйон прозорий)

Результати ефективності застосування внутрішньоматкових препаратів окситетрацикліну для санації матки корів після оперативного виділення родових оболонок показані у [табл. 2](#).

У порівнянні з контролем в обох дослідних групах в охоту прийшли усі корови (100 %). У контрольній групі прояв першої стадії збудження статевого циклу спостерігали у 6 з 8 корів (75 %). Індекс осіменіння у корів І і II дослідної групи, порівняно з контрольною групою, був нижчим на 25 % і 33,7 % відповідно. Кількість днів неплідності (від отелення до заплід-

нення) у корів, яким внутрішньоматково вводили препарат Геоміцин Вет, була на 17 днів менша (24,3 %), а у корів, яким застосовували препарат Геоміцин Ф, – на 15 днів менша (20,8 %), ніж у корів, яким не проводили санацію матки (контрольна група).

Обидва препарати за внутрішньоматкового введення коровам після оперативного лікування затримання посліду для санації матки з метою профілактики післяродового ендометриту були безпечними, не викликали у тварин побічних ефектів та негативних явищ.

Таблиця 2

Результати профілактики післяродового ендометриту у корів після оперативного відділення посліду

Група	Кількість тварин, гол.	Прийшли в охоту, гол.	Були осіменені, гол.	Запліднилось, гол.	Індекс осіменіння	Сервіс-період, у середньому на корову
I дослідна	8	8	8	8	2,0	70
II дослідна	8	8	8	8	1,87	72
Контрольна	8	6	6	5	2,5	87

Окситетрациклін є протимікробним засобом, схваленим FDA для застосування лактуючим коровам і призначений для лікування післяпологового метриту, викликаного стафілококами та стрептококами ([Arriola, 2001](#)). Позитивна клінічна відповідь на внутрішньоматкове лікування окситетрацикліном корів з гострим післяпологовим метритом спостерігалася в дослідженнях [Schmitt et al. \(2001\)](#). Так, через 7 днів після лікування одужало 58,1 % корів, а через 15 днів – 71,2 %. Ефективність окситетрацикліну не відрізнялася від ефективності цефтіофуру, цефалоспоринового антибіотика третього покоління. За іншого дослідження окситетрациклін, введений інтраутерально, був успішним у 73 % випадків ендометриту в корів ([Sheldon & Noakes, 1998](#)). Системне застосування амоксициліну разом з інтраутеральним введенням окситетрацикліну коровам в післяродовий період змогло зменшити кількість днів від першого осіменіння до продуктивного запліднення порівняно з застосуванням лише амоксициліну. Окрім того, таке комбіноване лікування змогло значно збільшити відсоток запліднених тварин під час першого осіменіння та знизити відсоток невагітних корів через 150 днів після отелення

([Armengol & Fraile, 2015](#)). В іншому дослідженні за застосування інтраутерально різних форм окситетрацикліну у лікуванні клінічного ендометриту спостерігалася поліпшення репродуктивних показників корів, таких як кількості осіменіння для продуктивного зачаття, частоти запліднення та частоти вагітності ([Ghallab et al., 2023](#)).

Інтраутеральна інфузія антибіотиків є поширеною практикою профілактики та терапії післяродового запалення матки в корів. Її застосовують для рівномірного розподілу антимікробної речовини по всіх шарах матки, для обмеженого системного поглинання, низького подразнення тканин та досягнення високої антибактеріальної активності в середовищі матки.

Проте багато антимікробних засобів, таких як сульфаніламід, тетрациклін, пеніцилін, аміноглікозиди, можуть легко всмоктуватися системно з матки в кров ([Gustafsson, 1984; Gilbert & Schwark, 1992](#)). Тому дні після родів, стан матки, абсорбційна здатність тканини матки та розподіл лікарського засобу є основними факторами, що впливають на ефективність більшості препаратів, які вводять у післяпологовий період інтраутерально ([Richter et al., 1975](#);

Masera et al., 1980). Молекулярна структура антимікробного агента та “транспортного” засобу, що використовується для доставки антибіотика у матку, впливає на його абсорпцію в тканину матки після внутрішньоматкової інфузії (Gustafsson, 1984). Повністю інволюційна матка має кращі всмоктувальні можливості, ніж матка відразу після родів (Masera et al., 1980). Важкий перебіг ендометриту призводить до низької концентрації лікарського засобу в субендометріальних тканинах матки після інтраутерального лікування (Gustafsson & Ott, 1981; Bretzlaff et al., 1983). Відтак висока концентрація препарату на ендометрії може призвести до місцевого подразнення слизової оболонки матки (Paisley et al., 1986).

Середовище післяродової матки, ферменти, що розкладають антибіотики, слизово-гнійні виділення та органічні забруднювачі можуть призвести до низької ефективності певних антимікробних агентів, введених у матку в післяродовий період (Paisley et al., 1986; Whitacre, 1992). За більш серйозних патологічних змін у матці, що спостерігаються у корів з постпереперальним метритом, токсичним післяпологовим метритом чи піометрою, може не спостерігатися клінічна відповідь на лікування шляхом внутрішньоматкової інфузії. Одною з причин може бути те, що ці захворювання значно зменшують поглинання тканиною матки антимікробного агента (Gustafsson & Ott, 1981; Bretzlaff et al., 1983).

Зважаючи на наведені вище аргументи, серед вчених та фахівців ветеринарної медицини поширена думка, що виправданим застосуванням антимікробних препаратів для внутрішньоматкової інфузії є неважкий, легкий перебіг післяродового метриту та профілактика ендометриту після післяродових ускладнень, таких як субінволюція матки чи затримка посліду. Отримані результати застосування препаратів окситетрацикліну для санації матки корів після оперативного відділення посліду підтверджують цю думку.

Висновки

1. Антибіотик тетрациклінового ряду окситетрациклін є засобом етіотропної терапії бактеріальних інфекцій з широким спектром антимікробної дії, що включає більшість грампозитивних та грамнегативних бактерій. Окситетрациклін зберігає високий рівень бактеріостатичної активності по відношенню до мікроорганізмів, збудників післяродового ендометриту у корів.

2. Антимікробні препарати для інтраутерального застосування на основі окситетрацикліну є ефективними засобами санації матки після оперативного відділення посліду в корів. Їх застосування запобігає розвитку клінічного ендометриту в післяродовий період, що своєю чергою поліпшує репродуктивні можливості молочного стада.

3. За терапевтичною ефективністю при оперативному лікуванні затримання посліду в корів препарат “Геоміцин вет” не поступався препарату порівняння “Геоміцин ф”. Уведення до схеми медикаментозної профілактики ендометриту після відділення посліду

для санації матки у корів запропонованих препаратів забезпечило 100 % одужання тварин.

4. Задовільними виявились показники відтворної здатності корів після лікування: 100 % самок запліднилися у дослідних групах після осіменіння. Коротшим на 15–17 діб був сервіс-період у корів дослідних груп порівняно з контрольною групою.

Відомості про конфлікт інтересів.

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

- Armengol, R., & Fraile, L. (2015). Comparison of two treatment strategies for cows with metritis in high-risk lactating dairy cows. *Theriogenology*, 83(8), 1344–1351. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2015.01.024.
- Aronson, A. L. (1980). Pharmacotherapeutics of the newer tetracyclines. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176(10 Spec No), 1061–1068. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7216873>.
- Arriola A. (2001). Product monographs, in Arriola A (ed): *Compendium of Veterinary Products*, ed 6.
- Bennett, K. (1995). Oxytetracycline (Oxytetra -A, Dominion). *Compendium of veterinary products*. 4th ed. Hensall, ON: North American Compendiums Inc.
- Bicalho, R. C., Machado, V. S., Bicalho, M. L., Gilbert, R. O., Teixeira, A. G., Caixeta, L. S., & Pereira, R. V. (2010). Molecular and epidemiological characterization of bovine intrauterine *Escherichia coli*. *Journal of dairy science*, 93(12), 5818–5830. DOI: 10.3168/jds.2010-3550.
- Bolinder, A., Seguin, B., Kindahl, H., Bouley, D., & Otterby, D. (1988). Retained fetal membranes in cows: Manual removal versus nonremoval and its effect on reproductive performance. *Theriogenology*, 30(1), 45–56. DOI: 10.1016/0093-691x(88)90262-2.
- Bouters, R., & Vandeplasseche, M. (1977). Postpartum infection in cattle: Diagnosis and preventive and curative treatment. *J S Afr Vet Assoc*, 48, 237–239. URL: https://journals.co.za/doi/pdf/10.10520/AJA00382809_4011.
- Bretzlaff, K. N., Ott, R. S., Koritz, G. D., Bevil, R. F., Gustafsson, B. K., & Davis, L. E. (1983). Distribution of oxytetracycline in genital tract tissues of postpartum cows given the drug by intravenous and intrauterine routes. *American journal of veterinary research*, 44(5), 764–769. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6869980>.
- Brooks, G. (2000). Comparison of two intrauterine treatments for bovine endometritis. *The Veterinary record*, 146(1), 25. DOI: 10.1136/vr.146.1.25.
- Bruun, J., Ersbøll, A. K., & Alban, L. (2002). Risk factors for metritis in Danish dairy cows. *Preventive veterinary medicine*, 54(2), 179–190. DOI: 10.1016/s0167-5877(02)00026-0.
- Curtis, C. R., Erb, H. N., Sniffen, C. J., Smith, R. D., & Kronfeld, D. S. (1985). Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders, and mastitis in Holstein cows. *Journal of dairy science*, 68(9), 2347–2360. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(85)81109-7.

- Drillich, M., Klever, N., & Heuwieser, W. (2007). Comparison of two management strategies for retained fetal membranes on small dairy farms in Germany. *Journal of dairy science*, 90(9), 4275–4281. DOI: 10.3168/jds.2007-0131.
- Drillich, M., Mahlstedt, M., Reichert, U., Tenhagen, B. A., & Heuwieser, W. (2006). Strategies to improve the therapy of retained fetal membranes in dairy cows. *Journal of dairy science*, 89(2), 627–635. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(06)72126-9.
- Drillich, M., Pfützner, A., Sabin, H. J., Sabin, M., & Heuwieser, W. (2003). Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle. *Theriogenology*, 59(3-4), 951–960. DOI: 10.1016/s0093-691x(02)01132-9.
- Dyrendahl, I., Mattson, J., & Pehrson, B. (1977). Retained placenta in cattle -- incidence, clinical data and effects on fertility. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A*, 24(7), 529–541. DOI: 10.1111/j.1439-0442.1977.tb01603.x.
- Erb, R. E., Hinze, P. M., Gildow, E. M., & Morrison, R. A. (1958). Retained fetal membranes: the effect on prolificacy of dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 133(10), 489–496. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13598670>.
- Földi, J., Kulcsár, M., Pécsi, A., Huyghe, B., de Sa, C., Lohuis, J. A., Cox, P., & Huszenicza, G. (2006). Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Animal reproduction science*, 96(3-4), 265–281. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2006.08.006.
- Fourichon, C., Seegers, H., Bareille, N., & Beaudeau, F. (1999). Effects of disease on milk production in the dairy cow: a review. *Preventive veterinary medicine*, 41(1), 1–35. DOI: 10.1016/s0167-5877(99)00035-5.
- Fourichon, C., Seegers, H., & Malher, X. (2000). Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology*, 53(9), 1729–1759. DOI: 10.1016/s0093-691x(00)00311-3.
- Ghallab, R. S., El-Karim, D. R. S. G., Fayed, A. H., & Rashad, A. M. A. (2023). Efficiency of conventional and nanoparticle oxytetracycline in treatment of clinical endometritis in postpartum dairy cows. *Tropical animal health and production*, 55(2), 118. DOI: 10.1007/s11250-023-03536-0.
- Gilbert, R. O., & Schwark, W. S. (1992). Pharmacologic considerations in the management of peripartum conditions in the cow. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 8(1), 29–56. DOI: 10.1016/s0749-0720(15)30759-3.
- Goshen, T., & Shpigel, N. Y. (2006). Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology*, 66(9), 2210–2218. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2006.07.017.
- Gupta, S., Kumar, H., & Soni, J. (2005). Effect of Vitamin E and selenium supplementation on concentrations of plasma cortisol and erythrocyte lipid peroxides and the incidence of retained fetal membranes in crossbred dairy cattle. *Theriogenology*, 64(6), 1273–1286. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2005.03.008.
- Gustafsson, B. K. (1984). Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the uterus in large animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185(10), 1194–1198. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6392255>.
- Gustafsson, B. K., & Ott, R. S. (1981). Current trends in the treatment of genital infections in large animals. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 3, 147–151.
- Haimel, P., Arlt, S., Borchardt, S., & Heuwieser, W. (2017). Antibiotic treatment of metritis in dairy cows- A meta-analysis. *Journal of dairy science*, 100(5), 3783–3795. DOI: 10.3168/jds.2016-11834.
- Hajurk, J., Nagy, J., Popelka, P., Rozemska, H., Sokol, J., Cabadaj, R., & Hura, V. (2003). Tetracycline concentration in blood and milk of cows following intrauterine treatment of acute or subacute/chronic endometritis. *Bull Vet Pulawy*, 47, 435–447.
- Holt, L. C., Whittier, W. D., Gwazdauskas, F. C., & Vinson, W. E. (1989). Early Postpartum Reproductive Profiles in Holstein Cows with Retained Placenta and Uterine Discharges. *Journal of Dairy Science*, 72(2), 533–539. DOI: 10.3168/jds.s0022-0302(89)79137-2.
- Joosten, I., Van Eldik, P., Elving, L., & Van der Mey, G. J. W. (1987). Factors related to the etiology of retained placenta in dairy cattle. *Animal Reproduction Science*, 14(4), 251–262. DOI: 10.1016/0378-4320(87)90015-7.
- Julien, W. E., Conrad, H. R., Jones, J. E., & Moxon, A. L. (1976). Selenium and vitamin E and incidence of retained placenta in parturient dairy cows. *Journal of dairy science*, 59(11), 1954–1959. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(76)84467-0.
- Kaczmarowski, M., Malinowski, E., & Markiewicz, H. (2004). Influence of various treatment methods on bacteriological findings in cows with puerperal endometritis. *Polish journal of veterinary sciences*, 7(3), 171–174. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15478861>.
- Khan, A., & Khan, M. Z. (1989). Efficacy of different antibiotics in the treatment of endometritis in Pakistan buffaloes. *J. Islamic Acad Sci*, 2(2), 153. URL: https://jag.journalagent.com/ias/pdfs/IAS_2_2_153.pdf.
- Königsson, K., Gustafsson, H., Gunnarsson, A., & Kindahl, H. (2001). Clinical and bacteriological aspects on the use of oxytetracycline and flunixin in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 36(5), 247–256. DOI: 10.1046/j.1439-0531.2001.00289.x.
- Kravtsiv, R. Y., Zakhariv, O. Ya., Semeniuk, V. I., & Turko, I. B. (2008). *Veterynarna mikrobiologiya. Posibnyk dlia vyshchykh navchalnykh zakladiv*. Lviv, LNUVMB imeni S.Z. Hzhyskoho (in Ukrainian).
- Kulasekar, K., Saravanan, D., Kumar, G., Srinivasan, R., & Senrayan, M. (2004). Efficacy of manual removal and parental antibiotic therapy for retained fetal membranes in cows. *Indian Journal of Animal Reproduction*, 25(2), 154–155. URL: <https://acspublisher.com/journals/index.php/ijar/article/view/6343>.
- Laven, R. A., & Peters, A. R. (1996). Bovine retained placenta: aetiology, pathogenesis and economic loss. *The Veterinary record*, 139(19), 465–471. DOI: 10.1136/vr.139.19.465.
- LeBlanc, S. J., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Bateman, K. G., Keefe, G. P., Walton, J. S., & Johnson, W. H.

- (2002). The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *Journal of dairy science*, 85(9), 2237–2249. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(02)74303-8.
- Lee, L. A., Ferguson, J. D., & Galligan, D. T. (1989). Effect of disease on days open assessed by survival analysis. *Journal of dairy science*, 72(4), 1020–1026. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(89)79197-9.
- Machado, V. S., Bicalho, M. L., Meira Junior, E. B., Rossi, R., Ribeiro, B. L., Lima, S., Santos, T., Kussler, A., Foditsch, C., Ganda, E. K., Oikonomou, G., Cheong, S. H., Gilbert, R. O., & Bicalho, R. C. (2014). Subcutaneous immunization with inactivated bacterial components and purified protein of *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum* and *Trueperella pyogenes* prevents puerperal metritis in Holstein dairy cows. *PloS one*, 9(3), e91734. DOI: 10.1371/journal.pone.0091734.
- Malinowsky, E., Kuzma, K., Zietara, J., Nadotry, M., Niewiek, M. S., Nuliski, S., & Kaczmarowski, M. (2004) The use of gynobiotic in therapy and prophylaxis of endometritis in cows. In: *Proceedings 5th Middle-European Buiatrics*, CO, Poland, 165–169.
- Masera, J., Gustafsson, B. K., Afiefy, M. M., Stowe, C. M., & Bergt, G. P. (1980). Disposition of oxytetracycline in the bovine genital tract: systemic vs intrauterine administration. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176(10 Spec No), 1099–1102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7216880>.
- McDougall, S. (2001). Effects of periparturient diseases and conditions on the reproductive performance of New Zealand dairy cows. *New Zealand veterinary journal*, 49(2), 60–67. DOI: 10.1080/00480169.2001.36204.
- Melendez, P., Donovan, G. A., Risco, C. A., Littell, R., & Goff, J. P. (2003). Effect of calcium-energy supplements on calving-related disorders, fertility and milk yield during the transition period in cows fed anionic diets. *Theriogenology*, 60(5), 843–854. DOI: 10.1016/s0093-691x(03)00103-1.
- Miller, A. N., Williams, E. J., Sibley, K., Herath, S., Lane, E. A., Fishwick, J., Nash, D. M., Rycroft, A. N., Dobson, H., Bryant, C. E., & Sheldon, I. M. (2007). The effects of *Arcanobacterium pyogenes* on endometrial function in vitro, and on uterine and ovarian function in vivo. *Theriogenology*, 68(7), 972–980. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2007.07.013.
- Miller, H. V., Kimsey, P. B., Kendrick, J. W., et al. (1980). Endometritis of dairy cattle: Diagnosis, treatment, and fertility. *The Bovine Practitioner*, 15, 13–23. DOI: 10.21423/bovine-vol1980no15p13-23.
- Moller, K., Newling, P. E., Robson, H. J., Jansen, G. J., Meursinge, J. A., & Cooper, M. G. (1967). Retained foetal membranes in dairy herds in the Huntly district. *New Zealand veterinary journal*, 15(7), 111–116. DOI: 10.1080/00480169.1967.33707.
- Muller, L. D., & Owens, M. J. (1974). Factors associated with the incidence of retained placentas. *Journal of dairy science*, 57(6), 725–728. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(74)84956-8.
- NCCLS (2002). Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals, Approved Standard. 2nd Edition, NCCLS Document M31-A2 22(6), Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne.
- Niskanen, R., Emanuelson, U., Sundberg, J., Larsson, B., & Alenius, S. (1995). Effects of infection with bovine virus diarrhoea virus on health and reproductive performance in 213 dairy herds in one county in Sweden. *Preventive Veterinary Medicine*, 23(3-4), 229–237. DOI: 10.1016/0167-5877(94)00437-n.
- Noakes, D. E., Wallace, L., & Smith, G. R. (1991). Bacterial flora of the uterus of cows after calving on two hygienically contrasting farms. *The Veterinary record*, 128(19), 440–442. DOI: 10.1136/vr.128.19.440.
- Paisley, L. G., Mickelsen, W. D., & Anderson, P. B. (1986). Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: A review. *Theriogenology*, 25(3), 353–381. DOI: 10.1016/0093-691x(86)90045-2.
- Pateria, A. K., Rawal, C. V. S., & Sharma, M. C. (1992). Studies on some clinic therapeutic aspects of metritis in buffaloes. *Buffalo Bull*, 11, 75–80.
- Peters, A. R., & Laven, R. A. (1996). Treatment of bovine retained placenta and its effects. *The Veterinary record*, 139(22), 535–539. DOI: 10.1136/vr.139.22.535.
- Rajala, P. J., & Gröhn, Y. T. (1998). Effects of dystocia, retained placenta, and metritis on milk yield in dairy cows. *Journal of dairy science*, 81(12), 3172–3181. DOI: 10.3168/jds.s0022-0302(98)75883-7.
- Righter, H. F., Mercer, H. D., Kline, D. A., & Carter, G. G. (1975). Absorption of antibacterial agents by the bovine involuting uterus. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 16(1), 10–15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/45887>.
- Roberts, S. J. (1986). *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases*. Woodstock, 373–393.
- Roncada, P., Ermini, L., Schleuning, A., Stracciari, G. L., & Strocchia, A. (2000). Pharmacokinetics and residual behaviour in milk of oxytetracycline in cows following administration of uterine pessaries. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 23(5), 281–285. DOI: 10.1046/j.1365-2885.2000.00260.x.
- Ronning, M., Berousek, E. R., Kuhlman, A. H., & Gallup, W. D. (1953). The Carotene Requirements for Reproduction in Guernsey Cattle. *Journal of Dairy Science*, 36(1), 52–56. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(53)91455-6.
- Santos, T. M., Gilbert, R. O., & Bicalho, R. C. (2011). Metagenomic analysis of the uterine bacterial microbiota in healthy and metritic postpartum dairy cows. *Journal of dairy science*, 94(1), 291–302. DOI: 10.3168/jds.2010-3668.
- Schmitt, E. J., Boucher J. F., Van den Eede, C. A., Chenault, J. R., Van Oye, S. N., & Maes, V. J. (2001). Comparison of clinical efficacy of ceftiofur and oxytetracycline for treatment of acute puerperal metritis in dairy cows. *Proceedings of the American Association of Bovine Practitioners*, 34, 199. DOI: 10.21423/aabppro20015271.
- Schukken, Y. H. (1989). Retained placenta and mastitis. *The Cornell veterinarian*, 79(2), 129–131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2924576>.
- Schukken, Y. H., Erb, H. N., & Scarlett, J. M. (1989). A hospital-based study of the relationship between retained placenta and mastitis in dairy cows. *The*

- Cornell veterinarian, 79(4), 319–326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2766745>.
- Shams-Esfandabadi, N., Shirazi, A., & Ghasemzadeh-Nava, H. (2004). Pregnancy rate following post-insemination intrauterine treatment of endometritis in dairy cattle. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 51(3), 155–156. DOI: 10.1111/j.1439-0442.2004.00618.x.
- Sheldon, I. M., & Noakes, D. E. (1998). Comparison of three treatments for bovine endometritis. *The Veterinary record*, 142(21), 575–579. DOI: 10.1136/vr.142.21.575.
- Sheldon, I. M., Lewis, G. S., LeBlanc, S., & Gilbert, R. O. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65(8), 1516–1530. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2005.08.021.
- Singh, A. K., Aghtor, P. G., Singh, R. B., Singh, A. P., & Verma, S. B. (2001). Efficiency of treatment of endometritis with chemotherapeutic agents in cows and buffaloes. *Indian J Anim Reprod*, 2, 9–12.
- Stevens, R. D., & Dinsmore, R. P. (1997). Treatment of dairy cows at parturition with prostaglandin F2 alpha or oxytocin for prevention of retained fetal membranes. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211(10), 1280–1284. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9373366>.
- Stravskyi, Ya. S., Stefanyk, V. Yu., Kostyshyn, Ye. Ye. ta. in. (2015). Etiolohiia, patohenez, diahnozyka ta metody likuvannia koriv, khvorykh na metryt. *Naukovo-tekhnichnyi biuleten Instytutu biolohii tvaryn i Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu vetpreparativ ta kormovykh dobavok*, 16(1), 257–264. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ntbibt_2015_16_1_46 (in Ukrainian).
- Terblanche, H. M., Kritzing, L. J., & van Heerden, J. S. (1976). Induced parturition in cattle. 1. Clinical studies. *Journal of the South African Veterinary Association*, 47(2), 113–115. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/940094>.
- Thurmond, M. C., Jameson, C. M., & Picanso, J. P. (1993). Effect of intrauterine antimicrobial treatment in reducing calving-to-conception interval in cows with endometritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(11), 1576–1578. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8288482>.
- van Werven, T., Schukken, Y. H., Lloyd, J., Brand, A., Heeringa, H. T., & Shea, M. (1992). The effects of duration of retained placenta on reproduction, milk production, postpartum disease and culling rate. *Theriogenology*, 37(6), 1191–1203. DOI: 10.1016/0093-691x(92)90175-q.
- Wehrend, A., Reinle, T., Herfen, K., & Bostedt, H. (2002). Die Fetotomie beim Rind unter besonderer Berücksichtigung postoperativer Komplikationen--eine Auswertung von 131 Operationen [Fetotomy in cattle with special reference to postoperative complications--an evaluation of 131 cases]. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 109(2), 56–61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889843>.
- Whitacre, M. D. (1992). Intrauterine infusion in the postpartum dairy cow. *Vet Med*, 87, 376–381.
- Wischral, A., Nishiyama-Naruke, A., Curi, R., & Barnabe, R. C. (2001). Plasma concentrations of estradiol 17beta and PGF2alpha metabolite and placental fatty acid composition and antioxidant enzyme activity in cows with and without retained fetal membranes. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 65(2-3), 117–124. DOI: 10.1016/s0090-6980(01)00123-x.