

## COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF METHODS OF TREATING COWS WITH POSTPARTUM METRITIS

O. M. Chekan, V.V. Sevastianov

*Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine*

**Abstract.** The loss of reproductive capacity of cows after calving is a pressing problem in dairy farms and causes them significant economic losses, consisting of cows' wandering and loss of their productivity, both dairy and reproductive. The use of antimicrobial agents entails additional disruptions in the functioning of entire organ systems in cows, namely the gastrointestinal, immune and antioxidant. Therefore, the aim of the work was to compare the methods of using antibiotics in the form of powder and nanoparticles and the use of probiotics in the form of a feed additive. For this purpose, 3 experimental groups were formed, 25 cows in each. When dividing cows into groups, the principle of analogues by breed (Holstein cows participated in the experiment), age (cows were from 3 to 7 years old) and weight (from 450 to 480 kg of body weight) was followed. Animals of the first experimental group were administered intrauterine oxytetracycline in powder form, animals of the second experimental group were administered the same agent, but in the form of nanoparticles. These drugs were used in cows that had clinical signs of postpartum metritis. They were administered in the form of intrauterine infusion. Cows of the 3rd experimental group were administered Immunobacterin-D entero+ feed additive at a dose of 0.4 kg per 1 ton. Clinical, biochemical and statistical research methods were used to compare the effectiveness. It was found that the interval between estrus in cows of the 1st group was the longest and amounted to  $18.30 \pm 1.23$  days, while after the use of the probiotic it was  $11.97 \pm 0.86$  days. At the same time, the content of protein fractions in the blood serum of cows of the 1st experimental group was significantly higher than the similar indicators of the blood serum of the 2nd and 3rd experimental groups. A decrease in inflammatory cytokines was detected on the 21st day of treatment in the blood serum of cows receiving Immunobacterin-D entero, namely IL-1  $11.19 \pm 2.97$  pg/ml, IL-6 to  $103.29 \pm 6.98$  pg/ml and TNF- $\alpha$  to  $57.32 \pm 7.61$  pg/ml. The content of C-reactive protein in the 1st experimental group remained high (from  $7.22 \pm 0.66$  to  $8.68 \pm 0.37$  mg/l) throughout the experiment, while in cows of the 2nd group it decreased to  $4.53 \pm 0.09$  mg/l, and in the third to  $1.32 \pm 0.10$  mg/l. The effectiveness of the treatment is expressed in the insemination index, which decreased in cows of the 2nd group to 2.31, and in the third to 2.15 and did not significantly differ from the reference values, while in cows of the 1st experimental group it remained high (2.70). The fertilization index with the use of the probiotic increased to 79.59%, and pregnancy was 78.13%. The use of a probiotic in combination with prostaglandin F2a had a positive effect on the restoration of reproductive capacity in cows suffering from postpartum metritis.

**Keywords:** cow, symptomatic infertility, probiotic, oxytetracycline, reproductive capacity.

**Address:** Sumy National Agrarian University, 160 H. Kondratiev str., Sumy, Ukraine, 40021

**Tel.:** +38-099-537-40-66. **E-mail:** [achekanne@gmail.com](mailto:achekanne@gmail.com)

**ORCID** <https://orcid.org/0000-0002-5676-1947>

## ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ КОРІВ, ХВОРИХ НА ПІСЛЯРОДОВИЙ МЕТРИТ

О.М.Чекан, В.В.Севастьянов

**Анотація.** Втрата відтворної здатності корів після отелу є актуальною проблемою у господарствах, що займаються виробленням молока та наносить їм значні економічні збитки, що складаються із перегулів корів та втрати їх продуктивності, як молочної так і відтворної. Застосування антимікробних засобів тягне за собою додаткові порушення роботи цілих систем органів у корів, а саме шлунково-кишкової, імунної та антиоксидантної. Тому метою роботи було порівняти методи застосування антибіотиків у формі порошку та наночастинок та застосування пробіотиків у формі кормової добавки. Для цього було сформовано 3 дослідні групи, по 25 корів у кожній. При розподілі корів на групи дотримувались принципу аналогів за породою (у досліді прийняли участь корови голштинської породи), віку (корови були від 3 до 7 років) та ваги (від 450 до 480 кг маси тіла). Тваринам першої дослідної групи застосовували внутрішньоматково окситетрациклін у формі порошку, тваринам другої дослідної групи цей же засіб, але у формі наночастинок. Ці препарати використовували коровам, які мали клінічні ознаки розвитку післяродового метриту. Застосовували їх у формі внутрішньоматкової інфузії. Коровам 3-ї дослідної групи застосовували Імунобактерин-Д ентеро+ кормову добавку у дозі 0,4 кг на 1 тонну. Для порівняння ефективності використовували клінічні, біохімічні та статистичні методи дослідження. Встановлено, що інтервал між еструсами у корів 1-ї групи був найдовшим і склав  $18,30 \pm 1,23$  доби, тоді як після застосування пробіотику –  $11,97 \pm 0,86$  доби. При цьому вміст білкових фракцій у сироватці крові у корів 1-ї дослідної групи вірогідно був вищим за аналогічні показники сироватки крові 2-ї та 3-ї дослідних груп. Виявлено зменшення запальних цитокінів на 21 добу лікування у сироватці крові корів, що отримували Імунобактерин-Д ентеро, саме ІЛ-1  $11,19 \pm 2,97$  пг/мл, ІЛ-6 до  $103,29 \pm 6,98$  пг/мл та TNF- $\alpha$  до  $57,32 \pm 7,61$  пг/мл. Вміст С-реактивного білку у 1-ї дослідній групі залишався високим (від  $7,22 \pm 0,66$  до  $8,68 \pm 0,37$  мг/л) протягом усього досліду, в той час як у корів 2-ї групи знизився до  $4,53 \pm 0,09$  мг/л, а третьої до  $1,32 \pm 0,10$  мг/л. Ефективність проведеного лікування виражена у показниках індексу осіменіння, що знизився у корів 2-ї групи до 2,31, а третьої – 2,15 і вірогідно не відрізнявся від референтних значень, тоді як у корів 1-ї дослідної групи залишався високим (2,70). Індекс запліднення за використання пробіотику підвищився до 79,59%, а вагітність склала 78,13%. Застосування пробіотику у комплексі із застосуванням простагландину F<sub>2a</sub> справило позитивний вплив на відновлення репродуктивної здатності корів, хворих на післяродовий метрит.

**Ключові слова:** корова, симптоматична неплідність, пробіотик, окситетрациклін, відтворна здатність.

**Поштова адреса:** Сумський національний аграрний університет, вул. Г. Кондратьєва, 160, м. Суми, Україна, 40021

**Телефон:** +38-099-537-40-66. **Електронна адреса:** [achekanne@gmail.com](mailto:achekanne@gmail.com)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5676-1947>

## Вступ

Післяродовий метрит є одним з основних небезпечних захворювань, що впливають на репродуктивну функцію корів (Singh, N., & Sethi, A., 2022). Він залишається серйозною економічною проблемою для молочної промисловості в усьому світі через великі фінансові збитки, спричинені високим рівнем невдалих штучних осіменінь та необхідністю вибракування (Pascottini, O. V. et al., 2023) або зниженням прибутковості молочного стада (LeBlanc S. J., 2023). Існує багато повідомлень про зв'язок між відновленням післяродової циклічності яєчників та метритом, пов'язаним з низьким рівнем прогестерону (Oliveira Filho, R. V., et al., 2022, Bruinje, T. C., et al., 2024).

Перебіг післяродового метриту варіюється від гострого до хронічного, що в майбутньому загрожує фертильності. Крім того, лікування метриту зазвичай включає гормональну та антибіотикотерапію окремо або в комбінації (Haimerl, P., et al., 2017). Однак успішне лікування метриту головним чином залежить від використовуваних діагностичних засобів, які допомагають вибрати відповідну терапію (Merenda, V. R., et al., 2021).

Одними з цих діагностичних засобів є цитокіни та білки гострої фази (БГФ). Крім того, клінічний метрит можна діагностувати за накопиченням слизисто-гнійних та гнійних виділень у післяродовому періоді (Jakobsen, N., et al., 2024). Також, цитокіни включають широку категорію білків, які діють як важливий клітинний сигнальний механізм, що секретується імунними клітинами, такими як макрофаги, моноцити та інші імунні клітини, що продукують цитокіни, хемокіни, інтерферони, інтерлейкіни, лімфокіни та фактор некрозу пухлини та впливають на поведінку секретуючих клітин (Saco, Y., & Bassols, A., 2023).

Розвиток метриту великої рогатої худоби включає дуже складні сигнальні процеси, включаючи виявлення бактеріальних компонентів вродженими імунними клітинами через Toll-подібні рецептори; продукцію фактору некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інших прозапальних цитокінів, наприклад, інтерлейкінів (IL); та мобілізацію нейтрофілів з подальшим фагоцитозом патогенів, що потрапляють в просвіт матки (Zhang, H., et al., 2024).

Механізм дії прозапальних цитокінів (наприклад, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6) стимулює діapedез і хемоатракцію нейтрофілів і моноцитів і сприяє посиленню фагоцитозу (Yin, B., et al. 2022), крім стимуляції утворення гаптоглобіну, кислий глікопротеїн і церулоплазмін або амілоїд А сироватки крові (Pedro, A. R. V., et al. 2021).

Інфузія запальних цитокінів у тканину матки пов'язана з клінічним або субклінічним метритом, спричиненим *Escherichia coli* (*E. coli*) та *Trueperella pyogenes*, які є найпоширенішими мікроорганізмами, що присутні в органах статеві системи при виникненні метриту у великої рогатої худоби (Chen, Y., et al. 2025).

Присутність  $\beta$ -лактамази посилює дію *E. coli* та інших видів бактерій, знижуючи ефективність антибіотиків (Vachvanichsanong, P., et al. 2020).

Постійне використання антибіотиків та генетична варіація бактерій сприяють виникненню бактеріальної резистентності та неефективності антибіотиків у лікуванні корів з метритом (Cai, X. S., et al. 2024).

Застосування PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  та його аналогів було включено до протоколів лікування метриту, посилення моторики матки для евакуації ексудату, стимуляція повноцінного прояву циклічності; збільшують секрецію слизу, що посилює захисні механізми, знижують рівень прогестерону та підвищують рівень естрогенів, а також підвищують ефективність дії антимікробних засобів (Borański, W., et al. 2022).

Для лікування корів із метритом використовувався широкий спектр антимікробних засобів (сульфаніламід, тетрациклін,  $\beta$ -лактамази, аміноглікозиди, цефалоспорини). Окситетрациклін є одним з ефективних антимікробних засобів для використання коровам у період лактації, і тому використовується при лікуванні метриту, спричиненого стафілококами та стрептококами (Abd Elhafeez, N. E. et al. 2025).

Середовище матки за післяродового метриту, таке як низький тиск кисню, ферменти, що розщеплюють антибіотики, слизово-гнійні виділення та органічні залишки (Bogado Pascottini O, et al., 2020), може знизити ефективність місцевого застосування антибіотиків. Тому важливо вибрати засіб, який здатний подолати найбільше мікробне навантаження матки (Çömlekcioglu U, et al., 2024).

Антибактеріальні засоби можуть використовуватися як системна або внутрішньоматкова інфузія (Garzon, A., et al. 2022).

Тому для боротьби з мікробними проблемами та максимізації ефективності антибіотиків було проведено експериментальне дослідження 20% розчину окситетрацикліну.

### Мета досліджень

Це дослідження мало на меті оцінити ефективність звичайних 20%, та 20% наночастинок окситетрацикліну, що вводилися внутрішньоматково через фіксовані проміжки часу (один раз на тиждень протягом 3 тижнів поспіль) та Імунобактерину-D ентеро+ кормової добавки у дозі 0,4 кг на 1 тонну концентрованого корму при лікуванні корів з післяродовим метритом.

## Матеріал і методи досліджень

У цьому дослідженні було використано сімдесят п'ять лактуючих корів голштинської породи, що після родів і мали третю лактацію.

У корів діагностували післяродовий метрит, що проявлявся виділенням естрального слизу, змішаного зі слизисто-гнійними та гнійними виділеннями. Корови мають в анамнезі дистоцію, допомогу під час неї та затримку плаценти. Варто зазначити, що всі досліджувані корови утримувалися за однакових умов годівлі та догляду. Крім того, всі досліджувані тварини мали однакові патологічні стани.

Статеві органи досліджували за допомогою ректальної пальпації, а яєчники перевіряли на наявність структур яєчників та морфологічних змін у матці та шийці матки. Розташування матки, товщина, симетрія рогів та консистенція також досліджувалися одночасно з ультразвуковим скануванням за допомогою SonoScape (модель M12, Китай, з лінійним трансректальним зондом 5–7,5 МГц) для оцінки структур яєчників, діаметра шийки матки, матки та її вмісту.

Для діагностики клінічного метриту у корів з було застосовано ультразвукове дослідження, яке показало наявність різної кількості накопиченої внутрішньоматкової рідини. Клінічний метрит був підтверджений завдяки реєстрації на УЗД внутрішньоматкових виділень з різним ступенем ехогенності.

Корів з клінічним метритом, діагностованого за допомогою ультразвукового дослідження, визначенням концентрації цитокінів у сироватці крові та білків гострої фази, було розподілено на три групи лікування. Усім піддослідним коровам вводили одну дозу  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , 2 мл препарату Ензапрост (500 мкг клопростенолу) (в/м) за 3 дні до початку внутрішньоматкового застосування препаратів для посилення скорочення міометрія та евакуації вмісту матки з метою сприяння дії окситетрацикліну на ендометрій. Потім усіх корів розділили на три групи та вводили 3 внутрішньоматкові дози протягом 3 тижнів поспіль (один раз на тиждень через фіксовані проміжки часу) наступним чином: коровам першої дослідної групи ( $n=25$ ) внутрішньоматково вводили 20% розчин окситетрацикліну тричі (один раз на тиждень), тваринам 2-ї дослідної групи ( $n=25$ ) застосовували 20% розчин окситетрацикліну тричі (один раз на тиждень) у формі наночастинок, самкам 3-ї дослідної групи ( $n=25$ ) застосовували Імунобактерин-D ентеро+ кормову добавку у дозі 0,4 кг на 1 тону концентрованого корму. Першу дозу окситетрацикліну вводили через 3 дні після ін'єкції разом з одноразовим застосуванням  $\text{PGF}_{2\alpha}$  для видалення накопичених внутрішньоматкових виділень для боротьби з післяродовим клінічним метритом.

Зразки крові відбирали з підхвостової вени перед початком лікування (в той самий день, що й перша внутрішньоматкова інфузія), а потім тричі на тиждень під час другої та третьої внутрішньоматкової інфузії та через тиждень після третьої внутрішньоматкової інфузії для оцінки інтерлейкінів, білків гострої фази, С-реактивного білка, загальних білків, альбуміну, глобулінів та співвідношення альбумін/глобулін для визначення швидкості змін запальних показників.

Рівні загального білка та альбуміну в сироватці крові встановлювали колориметрично за допомогою комерційно доступних наборів (Spectrum, Єгипет). Рівень глобулінів у сироватці крові оцінювали як різницю між загальним білком та альбуміном. Також визначали концентрацію С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові за допомогою комерційного набору для швидкого латексного тесту (Spectrum, Єгипет). Крім того, визначали концентрацію інтерлейкіну-1 (IL-1), інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові за допомогою видоспецифічних наборів ELISA (Abcam, США).

Статистичний аналіз. Значущі відмінності між середніми значеннями перевіряли за допомогою тесту Стьюдента на множинні діапазони. Також для перевірки впливу лікування на рівень вагітності при довірчому інтервалі 95% використовували аналіз хі-квадрат.

## Результати та їх обговорення

Значення інтервалу еструсу та товщини ендометрія до та після лікування представлені в таблиці 1.

Таблиця 1.

### Показники еструсу та товщини ендометрію у корів, хворих на клінічний метрит

Показники	Групи			p<
	1	2	3	
Інтервал еструсу лікування, день	18,30±1,23	14,26±0,94	11,97±0,86	<0,001
Товщина ендометрію, мм:				
Перед лікуванням	14,83±1,23	14,77±1,34	14,81±1,22	0,354
Після лікування	16,27±1,93	12,69±2,01	5,62±0,64	<0,001

Інтервали еструсу у корів досліджуваних груп були різними (p<0,001). Найбільший інтервал був у корів 1 групи і становив 18,30±1,23 доби, у корів 2-ї дослідної групи – 14,26±0,94 доби та 3-ї групи – 11,97±0,86 доби.

Не встановлено вірогідної різниці у корів всіх груп щодо товщини ендометрія до лікування. Натомість, після лікування у корів 3-ї дослідної групи встановлено найменшу товщину ендометрія – 5,62±0,64 мм, а корови 1-ї дослідної групи мали найбільшу товщину – 16,27±1,93 мм).

Наступним етапом було дослідження вмісту білків сироватки крові корів протягом лікування (таблиця 2).

Таблиця 2.

### Динаміка вмісту білків сироватки крові при лікування корів, хворих на клінічний метрит.

Показники	Групи			p<
	1	2	3	
Загальний білок, г/л				
Перед лікуванням	72,54±5,48	68,27±3,67	71,22±4,51	<0,001
3-а доба	59,62±3,61	64,31±2,35	67,29±2,38	<0,001
7-а доба	48,94±5,22	62,87±2,13	66,67±1,96	<0,001
12-а доба	35,26±3,58	58,91±1,69	65,33±3,68	<0,001
Альбумін, г/л				
Перед лікуванням	49,22±3,26	51,66±2,59	48,67±2,64	0,458
7-а доба	45,39±3,67	39,22±6,52	42,32±2,26	<0,001
14-а доба	28,61±3,98	32,29±3,32	36,54±2,97	<0,001
21-а доба	18,23±2,66	31,22±1,29	38,55±5,62	<0,001
Глобулін, г/л				
Перед лікуванням	21,38±0,96	21,39±0,87	22,02±1,06	<0,001
7-а доба	25,86±1,69	32,16±2,54	34,61±3,35	0,380
14-а доба	21,62±1,98	32,59±3,67	35,22±4,31	<0,001

21-а доба	18,26±1,34	31,59±2,68	37,22±2,56	<0,001
Співвідношення альбумін/глобулін				
Перед лікуванням	2,3	2,4	2,2	<0,05
7-а доба	1,8	1,2	1,2	<0,001
14-а доба	1,3	1,0	1,0	<0,01
21-а доба	1,0	1,0	1,0	0,0

Лікування впливає на концентрацію загального білка ( $p < 0,001$ ). Найвищі концентрації загального білка в сироватці крові спостерігалися у корів 3-ї дослідної групи у трьох зразках крові після застосування протоколу лікування, а найнижчі були отримані у корів 1-ї дослідної групи в тих самих контрольних точках лікування.

Така ж тенденція спостерігалася для альбуміну та глобуліну протягом усього часу після застосування протоколу лікування. Корови 1-ї дослідної групи мали високі рівні загального білка, альбуміну та глобуліну лише при першому заборі проб, потім усі концентрації з часом знижувалися і досягли найнижчих концентрацій у пробах сироватки крові, які відбирали на третій тиждень лікування.

Співвідношення альбумін/глобулін було найнижчим до лікування ( $p < 0,05$ ); потім жодної різниці між коровами різних груп протягом лікування не спостерігалася.

Крім того, встановлено середнє значення прозапальних цитокінів, ІЛ-1, ІЛ-6 та TNF- $\alpha$ , а також відповідь СРБ після застосування лікування клінічного метриту у таблиці 3.

Таблиця 3.

#### Динаміка біохімічних показників сироватки крові корів, хворих на клінічний метрит.

Показники	Групи			p<
	1	2	3	
ІЛ-1, пг/мл				
Перед лікуванням	31,87±4,15	31,94±3,61	32,08±3,58	0,27
7-а доба	32,48±3,18	28,11±2,74	22,16±4,21	0,001
14-а доба	32,9±2,33	26,92±1,57	15,14±2,73	0,001
21-а доба	34,29±3,61	24,64±3,72	11,19±2,97	0,001
ІЛ-6, пг/мл				
Перед лікуванням	311,12±15,11	312,19±10,22	311,94±9,64	0,01
7-а доба	321,28±10,21	314,97±8,49	254,91±9,37	0,001
14-а доба	341,64±12,03	307,95±10,57	198,65±5,61	0,001
21-а доба	318,55±9,48	301,28±11,16	103,29±6,98	0,001
Фактор некрозу пухлин, (TNF- $\alpha$ ), пг/мл				
Перед лікуванням	241,65±12,64	245,63±10,39	239,79±9,98	0,074
7-а доба	264,18±14,69	241,21±7,93	143,69±13,77	0,001
14-а доба	239,83±8,34	208,68±13,26	86,12±4,55	0,001
21-а доба	257,92±11,83	191,74±9,65		0,001
СРБ, мг/л				
Перед лікуванням	7,22±0,66	7,18±0,93	7,20±0,62	0,269

7-а доба	7,15±0,99	6,18±0,55	4,22±0,16	0,001
14-а доба	7,17±0,83	5,21±0,61	2,29±0,22	0,001
21-а доба	8,68±0,37	4,53±0,09	1,32±0,10	0,001

Найвищі концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові спостерігалися у корів 1-ї дослідної групи на 7-у, 14-у та 21-у добу досліджень, а найнижчі були отримані у корів 3-ї дослідної групи в тих самих періодах дослідю.

Крім того, всі досліджувані прозапальні цитокіни зменшувалися з часом у корів, які отримували Імунобактерин-D ентеро+ кормову добавку, і найменші значення спостерігалися на 21-у добу, що становило: 11,19±2,97, 103,29±6,98 та 57,32±7,61 пг/мл для, IL-6 та TNF- $\alpha$ , відповідно. Також С-реактивний білок (СРБ) зменшувався з часом у сироватці крові корів 2-ї та 3-ї дослідної груп.

СРБ мав найнижчі значення для трьох зразків крові після застосування препаратів у 3-ї дослідної групи. Найменше значення С-реактивний білок (1,32±0,10 мг/л) було досягнуто на третьому відборі проб у корів 3-ї дослідної групи.

Ефективність лікування запропонованого лікування представлена у формі порівняння репродуктивних показників корів дослідних груп (табл.4).

Таблиця 4.

#### Репродуктивні показники корів після лікування

Показники	Групи			p<
	1	2	3	
Кількість осіменінь на запліднення	2,70	2,31	2,15	0,01
Індекс запліднення, %	52,12	64,26	79,59	0,01
Рівень вагітності, %	42,42	65, 18	78,13	0,001

Індекс запліднення (кількість спермодоз на 1-е запліднення) у корів 1-ї дослідної групи становив 2,7 і мав тенденцію до високого рівня, тоді як у 2-й дослідній – 2,31, а 3-й – 2,15. При цьому відсоток запліднення (на 30-у добу УЗД) у групі корів 1-ї дослідної групи був нижчим на 12,13% порівняно із 2-ю дослідною групою та на 27,47% порівняно із 3-ю дослідною групою.

Проте, рівень підтвердженої вагітності (на 60-у добу УЗД) у корів 1-ї дослідної групи був достовірно (p< 0,001) нижчим у 1,54 рази за кількість підтвердженої вагітності у корів 2-ї та у 1,84 рази. В той же час відсоток підтвердженої вагітності у корів 2-ї дослідної групи був у 1,19 рази меншою.

#### Обговорення

Були зроблені різні спроби боротьби з післяродовим клінічним метритом, який може призвести до втрати фертильності корів. Широкий спектр антибіотиків застосовувався системно або шляхом внутрішньоматкової інфузії з різною ефективністю. Окситетрациклін діє на широкий спектр мікробів на додаток до своєї ефективної анаеробної дії після родів, що зробило його препаратом вибору для лікування клінічного метриту шляхом внутрішньоматкової інфузії (Cai, X. S., et al. 2024).

На протигагу цьому, Mileva, R., et al. (2022) стверджують, що препарати у формі порошку не можуть ефективно проникати крізь стінку матки та не усувають інфекцію матки, спричинену *T. pyogenes*, крім того, подразнюють ендометрій. Проте, інші автори повідомили про покращення репродуктивної здатності в групі тварин, яким застосовували препарати у формі порошку для інфузії у матку порівняно з групою гіперімунної сироватки для лікування клінічного метриту (Zakaria, A. M., et al., 2023). Однак потреба в максимізації ефективності

окситетрацикліну в лікуванні запалення матки вимагала розробки сучасних способів його використання та перетворення на наночастинки, як у запропонованій методиці.

Діагноз клінічного метриту проводився шляхом оцінки концентрації прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6 та TNF- $\alpha$ ) та APP (СРБ, загальні білки, альбумін та глобулін) у сироватці крові корів з клінічним метритом, і була зафіксована вища концентрація прозапальних цитокінів у сироватці крові, що було пов'язано з клінічним метритом. Це збільшення може бути пов'язане з підвищеною активністю імунокomпетентних клітин у матці. Ця дія не проявляється у здоровій тканині матки. Більшість мікроорганізмів, що потрапили в матку під час родів чи рододопомоги загинули до 21 доби після отелення, при нормальній інволюції матки (Galvão, K. N., et al., 2019; Spaans, O. K., et al., 2024).

Затримка інволюції матки призводить до схильності молочних корів до клінічного метриту (Bogado Pascottini, O., et al. 2021). Таким чином, локальний захисний механізм матки активується залежно від кількості та патогенності мікробів. Крім того, клінічний метрит був підтверджений ультразвуковим дослідженням і показав значне збільшення маткових виділень з різним ступенем ехогенності залежно від характеру виділень. Більше того, на ультразвукових зображеннях було виявлено збільшення товщини стінки матки з різним ступенем ехотекстури (Gutiérrez-Reinoso, M. A., et al. 2022).

Вища концентрація цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6, у сироватці крові корів з клінічним метритом узгоджується з даними, отриманими Cui, L., et al. (2019) та Paiano, R. V., et al. (2021) порівняно зі здоровою маткою.

Результати, отримані на основі наявності патогенів, активують вивільнення великої кількості маткових нейтрофілів, що провокує збільшення прозапальних цитокінів, головним чином IL-6, TNF- $\alpha$  та IL-1.

Більше того, IL-6 відіграє фундаментальну роль у внутрішньоклітинній комунікації матки, що дає можливість точної діагностики клінічного метриту (Dirandeh, E., et al., 2021).

Також встановлено збільшення концентрації С-реактивного білка (СРБ), що узгоджується з результатами, отриманими Jakobsen, N., et al. (2024), які повідомили, що прозапальні цитокіни є основними ініціаторами APPs, таких як CRP, % PMNs, гаптоглобін та сироватковий амілоїд А, та регулюються секрецією IL-1, IL-6 та TNF- $\alpha$ .

Отже, високі рівні TNF- $\alpha$ , інтерлейкінів та CRP у сироватці крові можуть стати логічною альтернативою для діагностики клінічного метриту. Висока концентрація цитокінів у сироватці крові разом із наявністю накопичених внутрішньоматкових рідин з різним ступенем ехогенності підтвердила діагноз клінічного метриту та збіглася з результатами Saco, Y., & Bassols, A. (2023), які стверджують, що важка форма метриту викликає гнійні виділення з неприємним запахом вже через 20–33 дні після родів.

Варто зазначити, що позитивний вплив лікування PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  на фертильність пояснюється покращенням тонусу матки, евакуацією внутрішньоматкових виділень та покращенням середовища матки, що узгоджується з результатами Herpelmann, M., et al. (2018), які пояснили, що PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  не впливає на поширеність метриту, а діє головним чином шляхом індукції еструсу у корів з жовтим тілом, а також збільшення фізичного очищення маткової оболонки та її захисного механізму.

Встановлено фундаментальне поступове зниження рівня прозапальних цитокінів у всіх дослідних групах протягом періоду лікування, особливо під час третього забору крові. Підвищена концентрація IL-6, а також інших інтерлейкінів, діє як ініціатор вивільнення APP та індикатор наявності запальних процесів матки, що було подібним до результатів інших авторів (Bogado Pascottini, O., et al., 2023). Подібно до наших результатів, Bogado Pascottini, O., & LeBlanc, S. J. (2020) виявили високий рівень загального білка в сироватці крові корів, які страждають на метрит, та низьку концентрацію у здорових корів.

Щодо вмісту сироваткового альбуміну та глобулінів, їх можна використовувати як індикатор клінічного метриту, коли рівень альбуміну знижувався, а глобулінів збільшувався, що збігалося з результатами Bruinje, T. C., et al. (2025). Глобуліни вивільнялися через запальну реакцію, пов'язану із впливом мікроорганізмів, і їх вміст зменшувався після застосування

лікування із застосуванням обох форм окситетрацикліну та Імунобактерин-Д ентеро, що збігалось з результатами Bruinje, T. C., & LeBlanc, S. J. (2025).

Це було повністю узгоджено з іншими пунктами дослідження, такими як концентрація прозапальних цитокінів, білки гострої фази, товщина ендометрію, збільшення стінок матки та зникнення внутрішньоматкових виділень, виявлених за допомогою ультразвукового дослідження, що підтвердило ефективність місцевого введення безрецептурних наночастинок (OTC-NPs) у лікуванні клінічного метриту.

### **Висновки**

1. Застосування Імунобактерин-Д ентеро+ кормової добавки для лікування корів за клінічного післяродового метриту мало більшу ефективність порівняно із застосуванням 20% розчин окситетрацикліну у формі порошку та наночастинок. При цьому конвертований окситоцин у форму наночастинок справляє кращий ефект при лікуванні клінічного метриту, ніж у формі порошку.

2. Характер перебігу при постановці діагнозу можна встановити визначивши концентрацію прозапальних цитокінів та білків гострої фази в сироватці крові одночасно з ультразвуковим моніторингом ехогенності та ехотекстури матки, а також показників репродуктивних функцій.

### **Відомості про конфлікт інтересів**

Автор стверджує про відсутність конфлікту інтересів

### **Referents**

Singh, N., & Sethi, A. (2022). Endometritis - Diagnosis, Treatment and its impact on fertility - A Scoping Review. *JBRA assisted reproduction*, 26(3), 538–546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>

Pascottini, O. B., Aurich, C., England, G., & Grahofer, A. (2023). General and comparative aspects of endometritis in domestic species: A review. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 58 Suppl 2, 49–71. <https://doi.org/10.1111/rda.14390>

LeBlanc S. J. (2023). Review: Postpartum reproductive disease and fertility in dairy cows. *Animal : an international journal of animal bioscience*, 17 Suppl 1, 100781. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2023.100781>

Bruinje, T. C., Morrison, E. I., Ribeiro, E. S., Renaud, D. L., & LeBlanc, S. J. (2024). Progesterone profiles in postpartum dairy cows with inflammatory disorders. *Journal of dairy science*, 107(9), 7153–7164. <https://doi.org/10.3168/jds.2023-24604>

Oliveira Filho, R. V., Cooke, R. F., de Mello, G. A., Pereira, V. M., Vasconcelos, J. L. M., & Pohler, K. G. (2022). The effect of subclinical endometritis on reproductive performance in postpartum *Bos indicus* multiparous beef cows. *Animal reproduction science*, 237, 106928. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.106928>

Haimerl, 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. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11834>

Merenda, V. R., Lezier, D., Odetti, A., Figueiredo, C. C., Risco, C. A., Bisinotto, R. S., & Chebel, R. C. (2021). Effects of metritis treatment strategies on health, behavior, reproductive, and productive responses of Holstein cows. *Journal of dairy science*, 104(2), 2056–2073. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19076>

Jakobsen, N., Weber, N. R., Larsen, I., & Pedersen, K. S. (2024). Diagnostic utility of acute phase proteins and their ability to guide antibiotic usage in pigs, horses, and cattle: a mapping review. *Acta veterinaria Scandinavica*, 66(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13028-024-00766-6>

Saco, Y., & Bassols, A. (2023). Acute phase proteins in cattle and swine: A review. *Veterinary clinical pathology*, 52 Suppl 1, 50–63. <https://doi.org/10.1111/vcp.13220>

Zhang, H., Wu, Z. M., Yang, Y. P., Shaukat, A., Yang, J., Guo, Y. F., Zhang, T., Zhu, X. Y., Qiu, J. X., Deng, G. Z., & Shi, D. M. (2019). Catalpol ameliorates LPS-induced endometritis by inhibiting inflammation and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 20(10), 816–827. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1900071>

Yin, B., Umar, T., Ma, X., Chen, Y., Umar, Z., Umer, S., & Deng, G. (2022). Andrograpanin mitigates lipopolysaccharides induced endometritis via TLR4/NF- $\kappa$ B pathway. *Reproductive biology*, 22(1), 100606. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2022.100606>

Pedro, A. R. V., Lima, T., Fróis-Martins, R., Leal, B., Ramos, I. C., Martins, E. G., Cabrita, A. R. J., Fonseca, A. J. M., Maia, M. R. G., Vilanova, M., & Correia, A. (2021). Dectin-1-Mediated Production of Pro-Inflammatory Cytokines Induced by Yeast  $\beta$ -Glucans in Bovine Monocytes. *Frontiers in immunology*, 12, 689879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689879>

Chen, Y., Mi, L., Li, S., Keonam, K., Yang, J., Jiang, K., & Li, X. (2025). Influence of endometritis and LPS stimulation on the expression of bta-miR-200b and PI3K/AKT and NF- $\kappa$ B pathways in in vivo or cultured bovine endometrial epithelial cells. *Theriogenology*, 248, 117599. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2025.117599>

Vachvanichsanong, P., McNeil, E. B., & Dissaneewate, P. (2020). Extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae urinary tract infections. *Epidemiology and infection*, 149, e12. <https://doi.org/10.1017/S0950268820003015>

Cai, X. S., Jiang, H., Xiao, J., Yan, X., Xie, P., Yu, W., Lv, W. F., Wang, J., Meng, X., Chen, C. Z., Zhang, M., Zhang, Y., Yuan, B., & Zhang, J. B. (2024). Changes in bacterial community composition in the uterus of Holstein cow with endometritis before and after treatment with oxytetracycline. *Scientific reports*, 14(1), 9511. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59674-4>

Barański, W., Baryczka, A., Zduńczyk, S., Tobolski, D., & Janowski, T. (2022). Prevalence of subclinical endometritis in dairy cows that recovered after treatment of clinical endometritis with cephalosporin and PGF $_{2\alpha}$ . *Theriogenology*, 192, 166–171. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.08.031>

Abdelhafeez, N. E., El-Darier, S. M., Gryazneva, T. N., Motaweh, H. A., El-Aassar, S. A., & El-Borai, A. M. (2025). Assessment of the antimicrobial efficacy of probiotics, biosynthesized silver nanoparticles, and their combination with physical irradiations against cattle endometritis pathogens. *Scientific reports*, 15(1), 32572. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-18623-5>

Mileva, R., Karadaev, M., Fasulkov, I., Rusenova, N., Vasilev, N., & Milanova, A. (2022). Oxytetracycline Persistence in Uterine Secretion after Intrauterine Administration in Cows with Metritis. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(15), 1922. <https://doi.org/10.3390/ani12151922>

Zakaria, A. M., Al-Daek, T., Elmeligy, E., Mohamed, R. H., El-Naga, E. M. A., Mohammed, H. H., Abdulkarim, A., Ali, M. A., Khesruf, K. A., & Khalphallah, A. (2023). Effect of different postpartum therapeutic protocols with intrauterine oxytetracycline, oxytocin and/or GnRH injection in post-kidding goats on oxytetracyclines residues in goat milk and postpartum ovarian resumption with referring to clinical and haematological pictures. *BMC veterinary research*, 19(1), 139. <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03706-0>

Spaans, O. K., Roche, J. R., Burke, C. R., Phyn, C. V. C., McDougall, S., Reed, C. B., Kuhn-Sherlock, B., Hickey, A., Heiser, A., & Crookenden, M. A. (2024). Specificity of 2 peripartum blood markers for early-lactation acute uterine inflammation in pasture-fed, seasonal-calving dairy cows. *JDS communications*, 5(6), 613–617. <https://doi.org/10.3168/jdsc.2023-0509>

Bicalho, R. C., & Jeon, S. J. (2019). Symposium review: The uterine microbiome associated with the development of uterine disease in dairy cows. *Journal of dairy science*, 102(12), 11786–11797. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17106>

Bogado Pascottini, O., Spricigo, J. F. W., Van Schyndel, S. J., Mion, B., Rousseau, J., Weese, J. S., & LeBlanc, S. J. (2021). Effects of parity, blood progesterone, and non-steroidal anti-inflammatory treatment on the dynamics of the uterine microbiota of healthy postpartum dairy cows. *PloS one*, 16(2), e0233943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233943>

Gutiérrez-Reinoso, M. A., Uquilla, J. B., Barona, F. A., Guano, M. E., Chicaiza, G. N., & García-Herreros, M. (2022). Effects of Intrauterine Infusion of Micronised Purified Flavonoid Fraction (MPFF) in Metritis-Diagnosed Dairy Cows Naturally Infected by *E. coli* during the Early Postpartum. *Veterinary sciences*, 9(7), 362. <https://doi.org/10.3390/vetsci9070362>

Cui, L., Wang, H., Ding, Y., Li, J., & Li, J. (2019). Changes in the blood routine, biochemical indexes and the pro-inflammatory cytokine expressions of peripheral leukocytes in postpartum dairy cows with metritis. *BMC veterinary research*, 15(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1912-y>

Paiano, R. B., Birgel, D. B., Bonilla, J., & Birgel Junior, E. H. (2021). Metritis in dairy cows is preceded by alterations in biochemical profile prepartum and at parturition. *Research in veterinary science*, 135, 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.01.015>

Dirandeh, E., Sayyar, M. A., Ansari-Pirsaraei, Z., Deldar, H., & Thatcher, W. W. (2021). Peripheral leucocyte molecular indicators of inflammation and oxidative stress are altered in dairy cows with embryonic loss. *Scientific reports*, 11(1), 12771. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91535-2>

Jakobsen, N., Weber, N. R., Larsen, I., & Pedersen, K. S. (2024). Diagnostic utility of acute phase proteins and their ability to guide antibiotic usage in pigs, horses, and cattle: a mapping review. *Acta veterinaria Scandinavica*, 66(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13028-024-00766-6>

Saco, Y., & Bassols, A. (2023). Acute phase proteins in cattle and swine: A review. *Veterinary clinical pathology*, 52 Suppl 1, 50–63. <https://doi.org/10.1111/vcp.13220>

Heppelmann, M., Volland, J., Pfarrer, C., Kietzmann, M., Bäumer, W., Merbach, S., Schoon, H. A., Wellnitz, O., Schmicke, M., Hoedemaker, M., & Bollwein, H. (2018). Effects of oxytocin and PGF2 $\alpha$  on uterine contractility in cows with and without metritis-An in-vitro study. *Animal reproduction science*, 188, 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.11.019>

Bogado Pascottini, O., LeBlanc, S. J., Gnemi, G., Leroy, J. L. M. R., & Opsomer, G. (2023). Genesis of clinical and subclinical endometritis in dairy cows. *Reproduction (Cambridge, England)*, 166(2), R15–R24. <https://doi.org/10.1530/REP-22-0452>

Bogado Pascottini, O., & LeBlanc, S. J. (2020). Metabolic markers for purulent vaginal discharge and subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, 155, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.06.005>

Bruinjé, T. C., Pascottini, O. B., & LeBlanc, S. J. (2025). Inflammatory and metabolic markers in postpartum dairy cows developing reproductive tract inflammatory disease: A case-control study. *Journal of dairy science*, S0022-0302(25)00829-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.3168/jds.2025-26910>

Bruinjé, T. C., & LeBlanc, S. J. (2025). Invited Review: Inflammation and Health in the Transition Period Influence Reproductive Function in Dairy Cows. *Animals : an open access journal from MDPI*, 15(5), 633. <https://doi.org/10.3390/ani15050633>

Bogado Pascottini, O., & LeBlanc, S. J. (2020). Metabolic markers for purulent vaginal discharge and subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, 155, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.06.005>

Çömlekcioglu, U., Jezierska, S., Opsomer, G., & Pascottini, O. B. (2024). Uterine microbial ecology and disease in cattle: A review. *Theriogenology*, 213, 66–78. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.09.016>

Garzon, A., Habing, G., Lima, F., Silva-Del-Rio, N., Samah, F., & Pereira, R. (2022). Defining clinical diagnosis and treatment of puerperal metritis in dairy cows: A scoping review. *Journal of dairy science*, 105(4), 3440–3452. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21203>