

УДК 619:618.19-002:636.22/.28
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.124

ВЛИЯНИЕ ИНТРАЦИСТЕРНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА ОРГАНИЗМ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Залевский А.А. – асп.; Николаев С.В.* – канд. ветеринар. наук, науч. сотр.
(ORCID 0000-0001-5485-4616).

Институт агробиотехнологий им. А.В. Журавского Коми научного центра
УрО РАН.

Ключевые слова: крупный рогатый скот, молочная железа, гиалуронидаза, соматические клетки, биохимические показатели.

Keywords: cattle, mammary gland, hyaluronidase, somatic cells, biochemical parameters.

*semen.nikolaev.90@mail.ru

Поступила: 22.05.2024

Принята к публикации: 10.06.2024

Опубликована онлайн: 28.06.2024



РЕФЕРАТ

Целью исследований являлось определение величины раздражающего действия на ткани молочной железы и морфобиохимический состав крови у лактирующих коров при однократном интрацистернальном введении гиалуронидазы. Для этого коровам-первотелкам (n=10) опытной группы в заднюю правую четверть интрацистернально однократно вводили 1280 ЕД гиалуронидазы, приготовленной на 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Первотелки контрольной группы (n=10) получали физиологический раствор в чистом виде. До и после введения средств, в молоке определяли электропроводность и концентрацию соматических клеток (вискозиметрическим методом), а также изучали морфобиохимический состав крови. Установлено, что через 12 часов после введения фермента, электропроводимость секрета снижалась на 7,6% ($P \leq 0,05$), а по истечению первых суток полностью восстанавливалась до начальных значений. Динамика уровня соматических клеток через 6 и 12 часов после применения гиалуронидазы у 40% животных характеризовалась значениями выше 500 тыс./мл, а средняя концентрация клеток при этом увеличивалась в 3 раза. По истечению первых и вторых суток уровень клеток воспалительной реакции снижался в 2,0...2,5 раза, по отношению к пиковым значениям. Через 72 часа, содержание клеток в секрете снижалось в 2,8 раз по отношению к значениям, полученным через 6 часов и на 27,7% по отношению к значениям, установленным через сутки после применения гиалуронидазы, и достоверно не отличаясь от показателей до введения фермента. Применение препарата существенным образом не влияло на морфобиохимические параметры крови экспериментальных животных. Таким образом, однократное интрацистернальное введение 1280 ЕД гиалуронидазы лактирующим коровам сопровождается незначительным и кратковременным раздражающим эффектом на ткани вымени, что позволяет проводить дальнейшие исследования данного фермента при фармакокоррекции патологий молочной железы.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Воспалительные заболевания молочной железы у крупного рогатого скота занимают лидирующую позицию среди болезней незаразной этиологии. Широкому распространению патологий вымени, способствует ряд факторов, в том числе снижение резистентности животных, нарушение технологического процесса доения, распространение вирулентных и устойчивых к химиотерапевтическим препаратам штаммов микроорганизмов и т.д. [3, 4, 8]. По причине мастита, хозяйства несут огромные потери, в первую очередь связанные со снижением качества и вынужденной выбраковкой молока, преждевременным выбытием животных из стада, снижением продуктивности, затратами на лечебные и профилактические мероприятия [9, 10].

Фармакологическое лечение мастита у коров главным образом включает этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. С учетом этиологии заболевания, особую роль при лечении воспаления тканей вымени отводят интрацистернальным и парентеральным введениям антимикробных лекарственных средств [1, 2, 5, 13]. При этом способность действующих веществ проникать в очаг воспаления зачастую ограничено, что обусловлено застойными явлениями как в кровеносной и лимфатической системе, так и в молочных протоках и паренхиме вымени. Эти факторы в свою очередь существенным образом снижают эффективность проводимой терапии [3, 10].

Для увеличения биодоступности используемых препаратов при лечении мастита у коров, теоретической эффективностью могут обладать препараты на основе гиалуронидазы. Установлено, что данный фермент повышает тканевую и сосудистую проницаемость, усиливает движение жидкости в межтканевое пространство и уменьшает степень отека, что облегчает проникновение многих веществ в очаг воспаления [6, 12]. Однако, на данный момент отсутствуют сведения влияния гиалуронидазы на молочную

железу животных. Стоит отметить, что многие лекарственные препараты оказывают раздражающее действие на ткани вымени, что является нежелательным эффектом для их применения [7, 11]. Поэтому изучение раздражающего действия на молочную железу является важным этапом клинической оценки возможности использования данного фермента при терапии мастита у коров.

Цель исследований – определить величину раздражающего действия на ткани молочной железы и морфобиохимический состав крови у лактирующих коров при однократном интрацистернальном введении гиалуронидазы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования проведены в 2024 году на молочно-товарной ферме ЗАО «Заречье» 2-е отделение «Заря» Куменского района Кировской области. Хозяйство специализируется на разведении черно-пестрого (голштинизированного) скота со средней продуктивностью 7...8 тыс. кг молока в год. Объектом исследований являлись коровы-первотелки, не имеющие визуализируемой органопатологии. По истечению двух месяцев после отела, по принципу аналогии было сформировано две группы коров, по 10 в каждой. Все животные находились в однотипных условиях кормления и содержания. Перед началом экспериментальной работы из каждой доли вымени, путем сдаивания в пенициллиновые флаконы, получали секрет и исключали наличие субклинического мастита методом косвенного подсчета уровня соматических клеток. Коровам первой (опытной) группы, с соблюдением правил асептики, в заднюю правую четверть интрацистернально однократно вводили 1280 ЕД (64 УЕ) препарата «Лидаза», приготовленной на 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида, предварительно подогретого до температуры тела. Выбранная для исследований дозировка, являлась допустимой для клинических испытаний у крупного рогатого скота и была рассчитана путем межвидового пересчета результатов, полученных

при доклинической оценке токсической и терапевтической дозы фермента на лабораторных животных [14]. Первотелки второй группы служили в качестве контроля, где применяли только физиологический раствор (5 мл), аналогичным методом, как и в первой группе. С учетом возможного резорбтивного и общетоксического действия препарата, была проведена оценка динамики основных морфобioхимических показателей крови. Для этого от животных до и по истечению трех суток после внутривымянного введения средства получали венозную кровь. Содержание кальция, фосфора, билирубина, мочевины, щелочной фосфатазы, общего белка, альбуминов, холестерина, креатинина, лактатдегидрогеназы, трансаминаз устанавливали на анализаторе iMagic-V7, морфологические показатели крови – на приборе URIT-3020. Концентрацию соматических клеток определяли вискозиметрическим методом на устройстве Ekomilk Scan с использованием 3,5% раствора мастоприма, электропроводность и удой определяли во время доения на доильной установке «Европараллель» с использованием программы управления стадом Afifarm (версия 5.4.3-A-DU). Оценку показателей осуществляли в течение 72 часов после внутрицистернального введения.

Статистический анализ проведен путем вычисления средней арифметической и стандартной ошибки, достоверность различий сравниваемых величин установлена при применении t-критерия Стьюдента с использованием пакета программ Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Анализ раздражающего действия на молочную железу (табл.1) свидетельствует, что динамика качественных показателей молока у коров через 12 часов после однократного введения гиалуронидазы характеризуется достоверным снижением электропроводности на 7,6% ($P \leq 0,05$) по отношению к результатам, полученным до введения препарата. В дальнейшем электропроводность молока среди коров опытной группы возрастала до исходных

значений. Стоит отметить, что электропроводность секрета молочной железы у животных контрольной группы не имела достоверных изменений на протяжении всего периода экспериментальной работы. Кратковременное уменьшение электропроводности, по-видимому, обусловлено действием препарата на проницаемость сосудов молочной ткани, а именно активной трансудации жидкой части в секрет вымени и снижением уровня электролитов.

Динамика содержания соматических клеток (табл.1), среди первотелок получавших фермент, указывает на повышение показателя через 6 и 12 часов после введения у 40% животных, выше значений в 500 тыс./мл. При этом средняя концентрация клеток в молоке через 6 часов составляла $514,0 \pm 260,4$, а через 12 часов снизилась на 18,9% по отношению к показателю, установленному через 6 часов после применения препарата. В дальнейшем, по истечению первых и вторых суток уровень клеток еще снижался в 2,0... 2,5 раза, по отношению к пиковой концентрации, а индивидуальный анализ проб свидетельствовал об отсутствии животных, с уровнем соматических клеток более 500 тыс./мл молока. К окончанию третьих суток, содержание клеток в секрете уменьшилось в 2,8 раз по отношению к значениям, полученным через 6 часов и на 27,7% по отношению к значениям, установленным через сутки после применения гиалуронидазы, то есть практически не отличалось от показателя, наблюдаемого до введения фермента.

Концентрация соматических клеток через 6 часов, в последствие введения нативного физиологического раствора, характеризовалась ростом показателя в 2 раза, затем наблюдалось постепенное снижение средних значений. У одной первотелки по истечению 48 и 72 часов наблюдалось увеличение уровня иммунных и десквамированных клеток в секрете более 500 тыс. на мл, что по видимости не связано с экспериментальной работой, а является следствием истечения обстоятельств. Однократное интрацистерналь-

ное введение как гиалуронидазы, так и физиологического раствора не повлияло на уровень молочной продуктивности животных.

Результаты гематологических исследований крови показаны в таблице 2. Анализируя полученные данные, можно констатировать, что большинство морфологических показателей не имело достоверных отличий после интрацестернальных введений. Вместе с этим, как в контрольной, так и в опытной группе животных наблюдалось перераспределение клеток белой крови. Так после применения фермента относительная концентрация нейтрофилов снижалась на 14,1%, а лим-

фоцитов наоборот увеличивалась на 36,1%. В контрольной группе животных наблюдалась схожая динамика: уменьшение количества нейтрофилов на 15,7% и рост лимфоцитов на 42,9%, при этом изменения были статистически значимые ($P \leq 0,01$). Абсолютный показатель так же характеризовался увеличением концентрации лимфоцитов на 41,1% в опытной группе и на 32,9% в контрольной ($P \leq 0,05$). Возможно, указанные изменения, обусловлены интенсивной миграцией нейтрофилов из системного кровотока в молочную железу, а также активацией лимфопоэза под действием раздражающих на ткани вымени факторов.

Таблица 1 – Динамика изменений качественных и количественных показателей молока у экспериментальных животных

Показатель	Время исследований после введения препаратов, часов					
	до введения	6	12	24	48	72
Опытная группа (n=10)						
Электропроводность молока, мСм/см	9,52±0,20	-	8,80±0,20*	9,32±0,19	9,02±0,24	9,07±0,28
Число животных с электропроводностью выше 10 мСм/см	0	0	0	0	0	0
Уровень соматических клеток, тыс./мл	164,7±44,7	514,0±260,4	416,8±167,2	255,5±47,1	207,7±24,0	184,8±34,2
Число животных с уровнем соматических клеток ≥500 тыс./мл (%)	0	4 (40)	4 (40)	0	0	0
Средний удой, л/сутки	29,0±1,7	-	-	30,0±1,9	29,5±2,0	28,9±1,9
Контрольная группа (n=10)						
Электропроводность молока, мСм/см	8,98±0,14	-	9,04±0,26	9,00±0,11	8,72±0,17	9,16±0,19
Число животных с электропроводностью выше 10 мСм/см	0	0	0	0	0	0
Количество соматически клеток, тыс./мл	143,6±41,6	280,0±158,4	272,4±108,4	227,2±55,8	217,6±46,21	204,6±55,0
Число животных с уровнем соматических клеток ≥500 тыс./мл	0	0	0	0	1 (10)	1 (10)
Средний удой, л/сутки	29,7±1,9	-	-	29,7±3,6	29,3±3,2	28,4±3,2

Таблица 2 – Характеристика морфологических показателей крови до и после интракостерального введения гиалуронидазы

Показатель	Опытная группа (n=10)		Контрольная группа (n=10)	
	До введения	Через 72 часа	До введения	Через 72 часа
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,72±0,66	8,67±0,60	9,56±0,83	8,90±0,32
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,13±0,23	6,52±0,23	6,45±0,37	6,33±0,09
Гемоглобин, г/л	102,3±2,2	109,2±4,2	106,3±3,8	104,7±1,7
Гематокрит, %	28,8±0,9	31,6±1,4	30,3±1,1	29,9±0,6
Средний объём эритроцита, фл	47,2±1,8	48,3±1,8	47,4±1,4	47,2±1,2
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг/мл	16,6±0,7	16,7±0,5	16,6±0,6	16,5±0,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	178,0±14,0	204,0±63,5	144,3±33,5	163,0±10,1
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	355,3±4,2	346,4±3,0	351,0±2,4	350,0±3,8
Показатель анизоцитоза эритроцитов, %	20,3±0,5	20,4±0,5	22,5±2,2	21,6±0,7
Средний объём тромбоцита, фл	8,0±0,3	7,7±0,3	7,5±0,2	7,6±0,2
Лейкоцитарная формула				
Нейтрофилы, %	54,0±2,2	46,4±3,9	56,1±2,3	47,3±1,9**
Лимфоциты, %	28,5±5,8	38,8±9,7	32,9±4,0	47,0±2,7**
Моноциты, %	15,4±5,6	11,7±7,8	11,8±5,8	4,0±0,8
Эозинофилы, %	2,1±1,0	2,6±0,9	4,1±1,2	1,7±0,5
Абсолютное содержание лейкоцитов				
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,0±0,0	0,4±0,2	0,2±0,2	0,0±0,0
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,66±0,24	4,03±0,45	5,38±0,60	4,23±0,32
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,48±0,57	3,50±0,90	3,13±0,45	4,16±0,16*
Моноциты, 10 ⁹ /л	1,38±0,54	0,88±0,55	0,65±0,22	0,36±0,07
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,20±0,09	0,23±0,08	0,37±0,12	0,15±0,05
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,00±0,00	0,04±0,02	0,02±0,02	0,00±0,00

Различия достоверны * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$ по отношению к значениям до введения

Таблица 3 – Характеристика биохимических показателей сыворотки крови до и после интракостерального введения гиалуронидазы

Показатель	Опытная группа (n=10)		Контрольная группа (n=10)	
	До введения	После введения	До введения	После введения
Общий билирубин, ммоль/л	4,2±0,3	6,5±1,6	4,2±0,2	6,8±3,3
Мочевина, ммоль/л	7,5±0,4	7,6±0,4	7,5±0,3	7,6±0,2
Щелочная фосфатаза, Ед/л	167,7±13,4	156,8±18,5	160,5±28,8	160,5±14,9
Общий белок, г/л	64,4±7,3	75,1±6,1	69,0±3,9	67,6±2,9
Альбумины, г/л	36,3±0,8	36,7±1,0	36,6±1,6	38,2±0,9
Холестерин, ммоль/л	7,3±0,4	8,2±0,3	6,1±0,5	6,9±0,3
Креатинин, мкмоль/л	76,4±3,1	78,9±12,1	70,8±4,9	67,4±5,4
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	1592,2±32,8	1599,5±36,8	1547,3±58,5	1583,8±34,1
Кальций, ммоль/л	3,5±0,1	3,5±0,2	3,6±0,2	3,1±0,1
Фосфор, ммоль/л	6,9±0,5	5,8±0,2	6,6±0,2	5,7±0,2
АлАТ, Ед/л	38,5±2,7	41,2±2,8	39,3±4,0	42,9±1,2
АсАТ, Ед/л	144,6±16,7	146,0±20,6	149,0±18,5	149,9±9,4
ГГТ, Ед/л	35,7±7,8	37,3±8,9	41,4±12,9	38,0±4,5

Биохимический состав сыворотки крови как при интрацистернальном применении гиалуронидазы, так и нативного физиологического раствора не имел существенных изменений (табл. 3).

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Однократное интрацистернальное введение 1280 ЕД гиалуронидазы сопровождается кратковременным снижением электропроводности молока, в первые 6 часов после применения препарата. Уровень соматических клеток в секрете уже через 6 часов увеличивается более чем в 3 раза, при этом у 40% животных содержание целлюлярных компонентов в молоке составляет более 500 тыс. кл/мл. По истечению первых суток концентрация клеток воспалительной реакции у всех животных снижается до допустимых значений, а по истечению 72 часов возвращается к исходным значениям. Установлено, что препарат не влияет существенным образом на морфобиохимические параметры крови экспериментальных животных. Таким образом, однократное интрацистернальное введение 1280 ЕД гиалуронидазы лактирующим коровам сопровождается незначительным и кратковременным раздражающим воздействием на ткани вымени, что демонстрирует перспективность дальнейших исследования данного препарата для фармакокоррекции патологий молочной железы.

THE EFFECT OF INTRACISTER- NAL ADMINISTRATION OF HYALU- RONIDASE ON THE BODY OF CAT- TLE

Zalevsky A.A. – post-graduate student;
Nikolaev S.V. – Ph.D., Researcher, (ORCID
0000-0001-5485-4616).

Institute of Agrobiotechnology named
after A.V. Zhuravsky Komi Scientific Center
of the Ural Branch of the Russian Academy
of Sciences

*semen.nikolaev.90@mail.ru

ABSTRACT

The aim of the research was to determine the magnitude of the irritant effect on breast

tissue and the morphobiochemical composition of blood in lactating cows with a single intracisternal administration of hyaluronidase. To do this, 1,280 units of hyaluronidase prepared in 10 ml of 0.9% sodium chloride solution were injected once into the posterior right quarter of the experimental group (n=10). The first heifers of the control group (n = 10) received a saline solution in its pure form. Before and after the administration of the drugs, the electrical conductivity and concentration of somatic cells in milk were determined (by the viscometric method), as well as the morphobiochemical composition of blood was studied. It was found that 12 hours after the introduction of the enzyme, the electrical conductivity of the secretion decreased by 7.6% ($P \leq 0.05$), and after the first day it was completely restored to its initial values. The dynamics of the level of somatic cells 6 and 12 hours after the application of hyaluronidase in 40% of animals was characterized by values above 500 thousand / ml, and the average concentration of cells increased by 3 times. After the first and second days, the level of inflammatory reaction cells decreased by 2.0...2.5 times, relative to peak values. After 72 hours, the cell content in the secret decreased by 2.8 times in relation to the values obtained after 6 hours and by 27.7% in relation to the values established a day after the application of hyaluronidase, and did not significantly differ from the indicators before the introduction of the enzyme. The use of the drug did not significantly affect the morphobiochemical parameters of the blood of experimental animals. Thus, a single intracisternal administration of 1280 units of hyaluronidase to lactating cows is accompanied by a slight and short-term irritating effect on udder tissue, which allows further studies of this drug in the pharmacocorrection of breast pathologies.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Nikolaev S., Konopeltsev I. Influence of ozonated flaxseed oil on microorganisms, endometrium and mammary gland in cows. BIO Web of Conferences. International Scientific-Practical Conference «Agriculture

- and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources» (FIES 2019). EDP Sciences, 2020. С. 00217.
2. Авдеев В., Родин Н., Авдеев А., Новикова С., Сазонов А. Применение препаратов на основе цефалоспоринов при лечении клинического мастита у коров. Молочное и мясное скотоводство. 2013. № 7. С. 33-35.
 3. Батраков А.Я., Племяшов К.В., Корочкина Е.А. Профилактика и лечение болезней вымени у коров. Санкт-Петербург. 2022. – 240 с.
 4. Батраков А.Я., Племяшов К.В., Виденин В.Н., Яшин А.В. Мероприятия, направленные на профилактику заболевания коров маститами. Международный вестник ветеринарии. 2020. № 2. С. 199-203.
 5. Брюхова И.В., Климов Н.Т., Хохлова Н.А., Чаплыгина Ю.А. Изучение влияния препарата «Прималакт» на организм и молочную железу лактирующих коров. Аграрный вестник Урала. 2020. № 3 (194). С. 49-56.
 6. Зайцев Е.М., Брицина М.В., Озерецковская М.Н., Бажанова И.Г. Синергический эффект ферментных препаратов и гентамицина на биоплёнку *Bordetella pertussis*. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022. Т. 21. № 6. С. 97-103.
 7. Зимников В.И., Климов Н.Т., Ческидова Л.В., Моргунова В.И., Чусова Г.Г. Функционально-метаболические показатели организма коров при изучении раздражающего действия нового противомаститного препарата. Ветеринарный фармакологический вестник. 2020. № 2 (11). С. 61-71.
 8. Климов Н.Т. Этиология мастита у коров в разные периоды их физиологического состояния. Международный вестник ветеринарии. 2008. № 3. С. 49-50.
 9. Климов Н.Т., Зимников В.И., Ерин Д.А., Пашенцев А.В. Проблема мастита у коров и повышения качества молока. Молочная промышленность. 2018. № 7. С. 68-70.
 10. Конопельцев И.Г. Воспаление вымени у коров. И.Г. Конопельцев, В.Н. Шулятьев – Санкт-Петербург. 2010. – 353 с.
 11. Норкин А.Г., Конопельцев И.Г., Николаев С.В., Глухова М.В. Заболеваемость коров маститом и свойства нового средства для его терапии. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2021. Т. 245. № 1. С. 131-137.
 12. Парамонов Б.А., Антонов С.Ф., Скворцов Н.В. Гиалуронидазы в лечении рубцов кожи. Косметика и медицина. 2017. № 3. С. 20-30.
 13. Шабунин С.В., Климов Н.Т., Нежданов А.Г., Востроилова Г.А., Зимников В.И., Першин С.С. Патогенетическая и этиотропная терапия мастита у коров. Ветеринария. 2014. № 6. С. 39-42.
 14. Кулакова Е.Б. Технология очистки тестикулярной гиалуронидазы, лекарственные формы и их стандартизация. Дис. канд. фарм. наук. Пермь, 2003, 163 с.

REFERENCE

1. Nikolaev S., Konopeltsev I. Influence of ozonated flaxseed oil on microorganisms, endometrium and mammary gland in cows. BIO Web of Conferences. International Scientific-Practical Conference «Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources» (FIES 2019). EDP Sciences, 2020. p. 00217.
2. Avdeenko V., Rodin N., Avdeenko A., Novikova S., Sazonov A. The use of cephalosporin-based drugs in the treatment of clinical mastitis in cows. Dairy and beef cattle breeding. 2013. No. 7. pp. 33-35.
3. Batrakov A.Ya., Plemyashov K.V., Korochkina E.A. Prevention and treatment of udder diseases in cows. St. Petersburg. 2022. – 240 p.
4. Batrakov A.Ya., Plemyashov K.V., Videnin V.N., Yashin A.V. Measures aimed at preventing the disease of cows with mastitis. International Bulletin of Veterinary Medicine. 2020. No. 2. pp. 199-203.
5. Bryukhova I.V., Klimov N.T., Khokhlova N.A., Chaplygina Yu.A. Study of the effect of the drug "Primalact" on the body and mammary gland of lactating cows. Agrarian Bulletin of the Urals. 2020. No. 3 (194). pp. 49-56.
6. Zaitsev E.M., Britsina M.V.,

- Ozeretskoyanskaya M.N., Bazhanova I.G. Synergistic effect of enzyme preparations and gentamicin on biofilms of *Bordetella pertussis*. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2022. Vol. 21. No. 6. pp. 97-103.
7. Zimnikov V.I., Klimov N.T., Cheskidova L.V., Morgunova V.I., Chusova G.G. Functional and metabolic parameters of the body of cows in the study of the irritating effect of a new antimastitis drug. *Veterinary Pharmacological Bulletin*. 2020. No. 2 (11). pp. 61-71.
8. Klimov N.T. Etiology of mastitis in cows in different periods of their physiological state. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2008. No. 3. pp. 49-50.
9. Klimov N.T., Zimnikov V.I., Erin D.A., Pashentsev A.V. The problem of mastitis in cows and milk quality improvement. *Dairy industry*. 2018. No. 7. pp. 68-70.
10. Konopeltsev I.G. Inflammation of the udder in cows. I.G. Konopeltsev, V.N. Shulyatyev – St. Petersburg. 2010. – 353 p.
11. Norkin A.G., Konopeltsev I.G., Nikolaev S.V., Glukhova M.V. Incidence of cows with mastitis and properties of a new remedy for its therapy. *Scientific notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman*. 2021. Vol. 245. No. 1. pp. 131-137.
12. Paramonov B.A., Antonov S.F., Skvortsov N.V. Hyaluronidases in the treatment of skin scars. *Cosmetics and medicine*. 2017. No. 3. pp. 20-30.
13. Shabunin S.V., Klimov N.T., Nejdano A.G., Vostroilova G.A., Zimnikov V.I., Pershin S.S. Pathogenetic and etiotropic therapy of mastitis in cows. *Veterinary medicine*. 2014. No. 6. pp. 39-42.
14. Kulakova E.B. Technology of purification of testicular hyaluronidase, dosage forms and their standardization. *Dis. candidate of Pharmaceutical Sciences*. Perm, 2003, 163 p.