



ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

УДК: 619: 615.37

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.4.82

ВЛИЯНИЕ БИФЕРОНА-Б И ЭНРОФЛОКСА- ВЕТФЕРОНА-Б НА МИКРОБИОТУ МАТОЧНО-ВАГИНАЛЬНЫХ ВЫДЕЛЕНИЙ КОРОВ, БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИТОМ

Сыромятников М.Ю.^{1,2*} – канд. биол. наук, доц., вед. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0001-9028-0613); Гладких М.И.¹ – мл. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0003-1173-1565); Морозова П.Д.¹ – мл. науч. сотр. (ORCID ID 0009-0000-0075-9170); Буракова И.Ю.¹ – мл. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0002-5881-0845); Михалев В.И.² – д-р ветеринар. наук, гл. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0001-9684-4045).

¹ФГБОУВО «Воронежский государственный университет
инженерных технологий»

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт
патологии, фармакологии и терапии»

* mihan.vrn@mail.ru

Ключевые слова: эндометрит, «Биферон-Б», «Энрофлоксаветферон-Б», коровы, маточно-вагинальные выделения, микробиота, терапия

Key words: endometrit, «Biferon-B», «Enrofloxavalentferon-B», cows, utero-vaginal discharge, microbiota, therapy

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект FZGW-2024-0003).

Поступила: 11.11.2024

Принята к публикации: 02.12.2024

Опубликована онлайн: 16.12.2024



РЕФЕРАТ

Эндометрит является одним из самых часто выявляемых заболеваний крупного рогатого скота, который связан с нарушениями микробного баланса полости матки. Данный патологический процесс приводит к нарушениям фертильности животных, а, следовательно, к экономическому ущербу молочной промышленности. В связи с этим важно своевременно проводить профилактические мероприятия и иметь эффективные лекарственные средства для терапии послеродового эндометрита. Целью данного исследования явилась оценка влияния препаратов на основе бычьего рекомбинантного интерферона «Биферон-Б» и «Энрофлоксаветферон-Б» на таксономический состав бактерий маточно-вагинальных выделений больных острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом коров методом высокопроизводительного секвенирования. В ходе работы установлено, что доминирующими видами в полости матки больных эндометритом коров были *Porphy-*

romonas levii, *Bacteroides heparinolyticus* и *Fusobacterium necrophorum*. В маточно-вагинальных выделениях выявлены бактериальные таксоны, способные вызывать различные заболевания крупного рогатого скота. Выявлено, что терапия коров с применением препарата «Биферон-Б» через сутки привела к тенденции роста численности *Cavibacter abscessus*, *Mycoplasma californica* и *Histophilus somni*. Выявлены статистически достоверные различия численности *Porphyromonas* SGB1983 до терапии (0,9%) и после терапии «Энрофлоксаветферона-Б» в течение первых суток (9,6%) ($p < 0,05$). Исследование микробного разнообразия маточно-вагинальных выделений коров при терапии «Энрофлоксаветфероном-Б» на седьмой день установило тенденцию снижения относительной обильности бактерий *Bacteroides heparinolyticus*, *Trueperella pyogenes* и *Mycoplasma californica*. Полученные данные расширяют представления об этиологии острого послеродового гнойно-катарального эндометрита коров и влиянии препаратов на основе видоспецифичных интерферонов на течение данного заболевания.

ВВЕДЕНИЕ/ INTRODUCTION

Одним из самых распространенных заболеваний крупного рогатого скота, которое негативно влияет на репродуктивный потенциал поголовья, является эндометрит. Данная патология проявляется снижением фертильности животных, ростом количества абортосов, приводит к сокращению надоев, а, следовательно, и к экономическому упадку сельскохозяйственных предприятий [1,2]. Физиологический аспект развития эндометрита может быть объяснен открытой шейкой матки у коров в первые дни после отёла, в которую попадают микроорганизмы из мочеполовой системы и окружающей среды [3,4]. Такая инородная микрофлора индуцирует развитие воспалительных процессов в матке, которые со временем могут перерасти в хронические, и становится причиной развития длительного бесплодия [5].

Нарушения микробного баланса в сторону доминирования представителей *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Trueperella* и *Porphyromonas* приводит к развитию инфекций матки [6]. Установлено, что в микрофлоре здоровых коров в послеродовой период доминирующими бактериями являются *Lactobacillus sakei* и *Weissella koreensis*, в то время как у больных эндометритом коров эти бактерии не выявляются [7]. При этом было отмечено, что активный рост *Corynebacterium pyogenes* часто ассоциирован с развитием патологических процессов в матке, которые проявляются разрастанием клеток эндометрия [8].

Главным инструментом терапии и профилактики послеродового эндометрита служат противомикробные препараты, спектр действия которых нацелен на подавление роста патогенной микрофлоры в полости матки [9,10]. Так, тетрациклин активно используется для подавления смешанных бактериальных сообществ в первые дни после отёла, когда отсутствуют симптомы заболевания. Антибиотики пенициллиновой группы применяют в случае системных проявлениях эндометрита [8]. Однако активное внедрение противомикробных препаратов может стать причиной появления антибиотикорезистентности, что оказывает отрицательное воздействие на ведение молочного хозяйства [11].

Безопасной альтернативой для лечения эндометрита коров является использование лекарственных средств на основе бычьего рекомбинантного интерферона. Такие препараты представляют собой совокупность гамма- и альфа- интерферонов, оказывающую стимулирующий эффект на иммунную систему коровы [12].

Целью работы явилась оценка влияния препаратов на основе бычьего рекомбинантного интерферона «Биферон-Б» и «Энрофлоксаветферон-Б» на таксономический состав бактерий маточно-вагинальных выделений больных острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом коров методом высокопроизводительного секвенирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Объектом для исследования служили

коровы, больные острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом. Диагноз на острый послеродовый эндометрит ставили по результатам клинических, трансректальных и ультразвуковых исследований коров через 8-12 дней после отёла. Терапию осуществляли двумя препаратами на основе бычьего рекомбинантного интерферона – «Биферон-Б» и «Энрофлоксаветферон-Б». Животных разделили на две группы (n=10), которым внутримышечно инъектировали препарат «Энрофлоксаветферон-Б» либо «Биферон-Б» в дозе 20 мл с интервалом 24 часа в течение 5 дней. На первые и седьмые сутки отбирали маточно-вагинальные выделения для дальнейших молекулярно-генетических исследований.

Выделение ДНК проводили с помощью набора HiPure DNA Micro Kit (Magen, Гуанчжоу, Китай). Секвенирование проводилось на платформе MGI DNBSEQ-G50 с моделью проточной ячейки для секвенирования DNBSEQ-G50RS: FCL (MGI, Шэньчжэнь, Китай). Подготовка библиотек секвенирования осуществлялась коммерчески доступных набором производителя MGIEasy Fast FS Library Prep Module (MGI, Шэньчжэнь, Китай). Очистка библиотек на магнитных частицах в соответствии с инструкцией производителя проводилась с помощью MGIEasy DNA Clean Beads (MGI, Шэньчжэнь, Китай). Набором MGIEasy UDB (MGI, Шэньчжэнь, Китай) осуществляли лигирование адаптеров. Измерение концентраций получившихся библиотек секвенирования проводилась с помощью коммерчески доступного набора Qubit dsDNA HS Assay Kit (Invitrogen, Уолтем, Массачусетс, США) на приборе Qubit (США). Циркуляризация осуществлялась с помощью MGIEasy Dual Barcode Circularization Module (MGI, Шэньчжэнь, Китай). Таксономическое профилирование бактерий, формирующих микробиом исследуемых образцов, проводилось с использованием MetaPhlAn4.

РЕЗУЛЬТАТЫ/ RESULTS

Биоинформатический анализ последовательностей ДНК, полученных в резуль-

тате высокопроизводительного секвенирования, позволил идентифицировать 20 бактериальных таксонов в полости матки больных эндометритом коров. Содержание *Porphyromonas* SGB1983, *Campylobacter* sp. LMG 7974, *Porphyromonas* SGB1982, *Caviibacter abscessus*, *Tissierella praeacuta*, *Campylobacter sputorum*, *Clostridium* *cadaveris*, *Bacteroidota* (GGB76988_SGB104625), *Streptococcus dysgalactiae*, *Mycoplasmopsis bovigenitalium* не превышало 1%, в связи с чем они были объединены в группу «Другие» (рисунок 1).

Доминирующими таксонами бактерий в микробиоме матки животных после отёла оказались *Porphyromonas levii* (26,17%), *Bacteroides heparinolyticus* (19,58%) и *Fusobacterium necrophorum* (17,25%). Эти результаты коррелируют с данными, полученными в исследовании по изучению патогенной флоры шейки матки молочных коров с метритом и лихорадкой [13].

В процессе лечения коров с применением препаратов на основе бычьего рекомбинантного интерферона – «Биферон-Б» и «Энрофлоксаветферон-Б» регистрировалось изменение соотношения бактериальных видов в микробиоме. На рисунке 2 представлены результаты высокопроизводительного секвенирования образцов, полученных от коров с диагностированным эндометритом в первый день терапии препаратом «Биферон-Б».

Установлено, что доминирующими представителями в микробиоме полости матки коров в первый день терапии препаратом «Биферон-Б» оказались *Caviibacter abscessus* (33,44%) и *Mycoplasmopsis californica* (26,41%). При этом также были идентифицированы *Histophilus somni* (15,34%), *Fusobacterium necrophorum* (11,38%), *Bacteroides heparinolyticus* (6,74%) и *Helcococcus ovis* (6,29%). *Caviibacter abscessus* впервые идентифицирован в организме морских свинок при абсцессе шейки матки [14], о связи данного вида с эндометритом коров ранее не сообщалось. Известно влияние *Mycoplasmopsis californica* на патогенез мастита коров

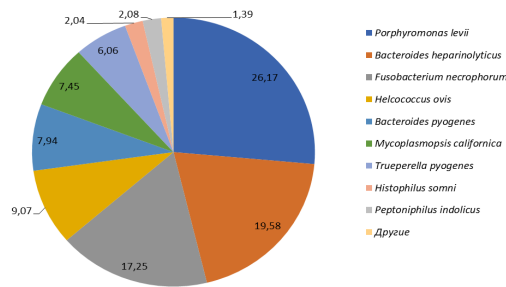


Рисунок 1 – Относительное содержание бактерий (%) в маточно-вагинальных выделениях больных эндометритом коров.

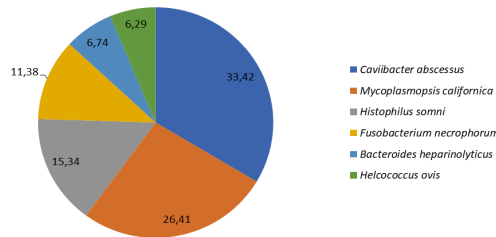


Рисунок 2 – Содержание бактерий (%) в маточно-вагинальных выделениях коров в первый день терапии с применением препарата «Биферон-Б».

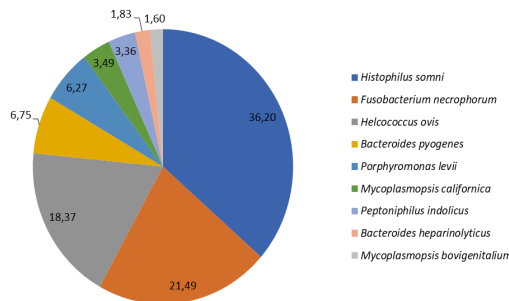


Рисунок 3 – Содержание бактерий (%) в маточно-вагинальных выделениях коров на седьмой день терапии с применением препарата «Биферон-Б».

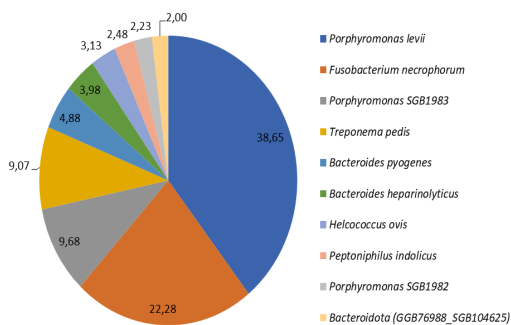


Рисунок 4 – Содержание бактерий (%) в маточно-вагинальных выделениях коров в первый день терапии с применением препарата «Энрофлоксаветферон-Б».

[15]. Присутствие *Fusobacterium necrophorum* и *Histophilus somni* свидетельствует о наличии воспалительного процесса в матке. Так, например, известно, что *Fusobacterium necrophorum* ассоциирована с развитием эндометрита коров

[18], а *Histophilus somni* участвует в воспалительных процессах в организме крупнорогатого скота [17]. Примечательно, что бактерия *Helcococcus ovis* представляет собой бактериальный патоген, который способен вызывать маточные

инфекции у крупнорогатого скота [18].

После семи дней терапии «Бифероном-Б» в микробиоме маточно-вагинальных выделений доминирующими бактериями были *Histophilus somni* (36,20%), *Fusobacterium necrophorum* (21,49) и *Helcococcus ovis* (18,37%) (рисунок 3).

Аналогичные исследования были проведены и с препаратом «Энрофлоксаветферон-Б». На рисунке 4 представлены результаты биоинформатического анализа высокопроизводительного секвенирования образцов маточно-вагинальных выделений в первый день после терапии препаратом «Энрофлоксаветферон-Б».

Доминирующим таксоном в группе больных эндометритом коров после первого дня терапии с применением препарата «Энрофлоксаветферон-Б» оказались *Porphyromonas levii* (38,65%) и *Fusobacterium necrophorum* (22,28%). По 9% пришлось на *Porphyromonas* SGB1983 и *Treponema pedis*. Известны случаи всплеск некротического вульвовагинита у коров, вызванных *Porphyromonas levii* [19].

На рисунке 5 представлено бактериальное разнообразие маточно-вагинальных выделений коров на седьмой день после терапии «Энрофлоксаветфероном-Б».

Выявлено, что 44% идентифицированных бактерий приходились на вид *Porphyromonas levii*, 22% на *Fusobacterium necrophorum*, а 17% на *Helcococcus ovis*.

Сравнительный анализ содержания бактериальных таксонов при использовании «Биферона-Б» в первый день терапии представлен на рисунке 6.

По сравнению с контрольной группой в первый день терапии коров с применением препарата «Биферон-Б» наблюдалась тенденция роста численности *Cavibacter abscessus*, *Mycoplasma californica* и *Histophilus somni*. При этом не были идентифицированы виды *Porphyromonas levii* и *Bacteroides pyogenes*, которые в группе коров до терапии составляли 26% и 7% соответственно. Также обнаружена тенденция снижения значений относи-

тельной обильности видов *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides heparinolyticus*, *Helcococcus ovis*, *Peptoniphilus indolicus* и *Trueperella pyogenes* в образцах после терапии препаратом «Биферон-Б».

На рисунке 7 представлено микробное разнообразие маточно-вагинальных выделений коров на седьмой день терапии эндометрита препаратом «Биферон-Б».

Зарегистрирована тенденция роста численности *Histophilus somni*, *Fusobacterium necrophorum* и *Helcococcus ovis* на седьмой день терапии препаратом «Биферон-Б». Также после терапии выявлена тенденция снижения численности *Porphyromonas levii*, *Mycoplasma californica*, *Bacteroides heparinolyticus* и *Trueperella pyogenes*.

Результаты исследования влияния препарата «Энрофлоксаветферон-Б» на микробиом маточно-вагинальных выделений коров с диагностированным эндометритом по сравнению с группой коров до терапии препаратом представлены на рисунке 8.

Установлена тенденция роста *Porphyromonas levii*, *Fusobacterium necrophorum*, *Porphyromonas* SGB1983, *Treponema pedis*, *Porphyromonas* SGB1982 и *Bacteroides* (GGB76988_SGB104625) в первый день после начала терапии «Энрофлоксаветфероном-Б». Выявлены статистически достоверные различия численности *Porphyromonas* SGB1983 до терапии (0,9%) и через сутки после терапии препаратом (9,6%) ($p < 0,05$). Зарегистрирована тенденция снижения численности *Bacteroides pyogenes*, *Bacteroides heparinolyticus*, *Helcococcus ovis*, *Trueperella pyogenes* и *Mycoplasma californica* через сутки после начала терапии «Энрофлоксаветфероном-Б».

На рисунке 9 представлено изменение таксономического состава микробиома маточно-вагинальных выделений коров с диагностированным маститом после семидневной терапией препаратом «Энрофлоксаветферон-Б».

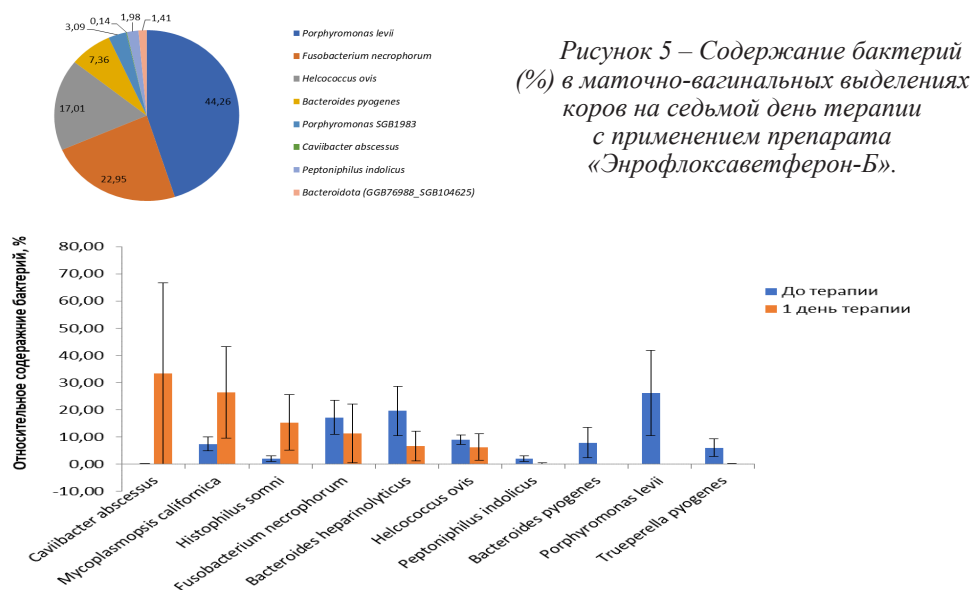


Рисунок 6 – Распределение таксонов бактерий в микробиоме маточно-вагинальных выделений коров вначале терапии острого послеродового эндометрита препаратом «Биферон-Б».

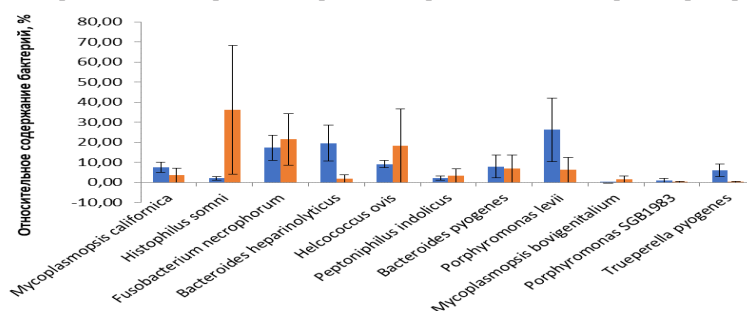


Рисунок 7 – Распределение таксонов бактерий в микробиоме маточно-вагинальных выделений коров на 7 день терапии острого послеродового эндометрита препаратом «Биферон-Б».

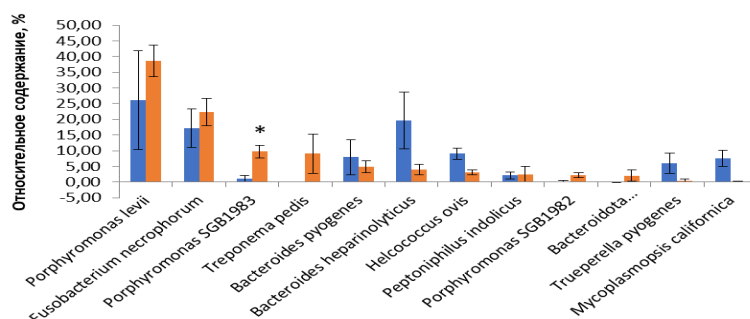


Рисунок 8 – Распределение таксонов бактерий в микробиоме маточно-вагинальных выделений коров вначале терапии острого послеродового эндометрита препаратом «Энрофлоксаветферон-Б». * - различия в относительном содержании бактерий до и после терапии статистически достоверны ($p < 0,05$)

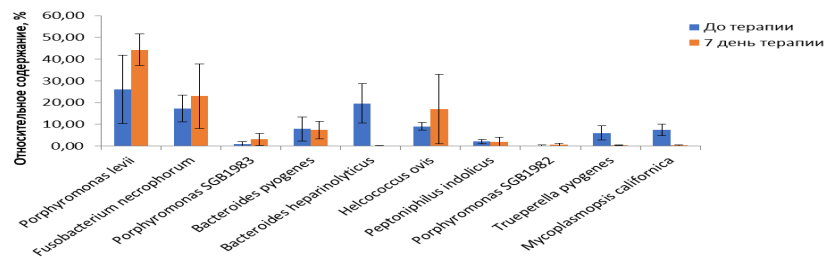


Рисунок 9 – Распределение таксонов бактерий в микробиоме маточно-вагинальных выделений коров на 7 день терапии острого послеродового эндометрита препаратом «Энрофлоксаветферон-Б».

Установлено, что на седьмой день терапии в микробиоме маточно-вагинальных выделений имеется тенденция снижения относительной численности бактерий *Bacteroides heparinolyticus*. Также зарегистрирована тенденция снижения численности *Trueperella pyogenes* и *Mycoplasma californica*. Одновременно с этим после семидневного курса терапии препаратом «Энрофлоксаветферон-Б» зарегистрирована тенденция роста численности *Porphyromonas levii*, *Fusobacterium necrophorum* и *Helcococcus ovis*.

ВЫВОДЫ/ CONCLUSION

В ходе работы с помощью высокопроизводительного секвенирования было установлено, что доминирующими таксонами в маточно-вагинальных выделениях коров, больных острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, оказались *Porphyromonas levii*, *Bacteroides heparinolyticus* и *Fusobacterium necrophorum*. Выявлено, что терапия коров с применением препарата «Биферон-Б» привела к тенденции роста численности *Cavibacter abscessus*, *Mycoplasma californica* и *Histophilus somni* в течение первых суток. Терапия «Энрофлоксаветфероном-Б» привела к доминированию видов *Porphyromonas levii*, *Fusobacterium necrophorum*, *Porphyromonas SGB1983*, *Treponema pedis*, *Porphyromonas SGB1982* и *Bacteroides* (GGB76988_SGB104625). Выявлены статистически достоверные различия численности *Porphyromonas SGB1983* до терапии (0,9%) и после терапии препаратом «Энрофлоксаветферон-Б» в течение первых суток (9,6%) ($p < 0,05$). При терапии «Бифероном-Б» на седьмой день выявля-

на тенденция снижения численности *Porphyromonas levii*, *Mycoplasma californica*, *Bacteroides heparinolyticus* и *Trueperella pyogenes* по сравнению с больными эндометритом коровами. Исследование микробного разнообразия маточно-вагинальных выделений коров при терапии «Энрофлоксаветфероном-Б» на седьмой день установило тенденцию снижения относительной обильности бактерий *Bacteroides heparinolyticus*, а также *Trueperella pyogenes* и *Mycoplasma californica*. В целом, наблюдалась высокая изменчивость в микробиологическом составе маточно-вагинальных выделений коров.

THE EFFECT OF BIFERON-B AND ENROFLOXAVETFERON-B ON THE MICROBIOTA OF UTERO-VAGINAL SECRETIONS OF COWS WITH ENDOMETRITIS

Syromyatnikov M.Yu.^{1,2*} – PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher (ORCID ID 0000-0001-9028-0613); **Gladkikh M.I.**¹ – Junior Researcher (ORCID ID 0000-0003-1173-1565); **Morozova P.D.**¹ – Junior Researcher (ORCID ID 0009-0000-0075-9170); **Burakova I.Yu.**¹ – Junior Researcher (ORCID ID 0000-0002-5881-0845); **Mikhalev V.I.**² – PhD in Veterinary Sciences, Chief Researcher (ORCID ID 0000-0001-9684-4045).

¹Voronezh State University of Engineering Technology

²All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy

* mihan.vrn@mail.ru

Funding: The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project FZGW-2024-0003).

ABSTRACT

Endometritis is one of the most frequently detected diseases of cattle, which is associated with disturbances in the microbial balance of the uterine cavity. This pathological process leads to disturbances in animal fertility, and, consequently, to economic losses in the dairy industry. In this regard, it is important to carry out timely preventive measures and have effective drugs for the treatment of postpartum endometritis. The aim of this study was to evaluate the effect of drugs based on bovine recombinant interferon "Biferon-B" and "Enrofloxacinferon-B" on the taxonomic composition of bacteria in the uterine-vaginal discharge of patients with acute postpartum catarrhal endometritis of cows using high-throughput sequencing. It was found that the dominant species in the uterine cavity of cows with endometritis were *Porphyromonas levii*, *Bacteroides hep-arinolyticus* and *Fusobacterium necrophorum*. Bacterial taxa capable of causing various cattle diseases were detected in utero-vaginal secretions. It was found that therapy of cows with the drug "Biferon-B" after 24 hours led to a tendency to increase the number of *Caviibacter abscessus*, *Mycoplasma californica* and *Histophilus somni*. Statistically significant differences were found in the number of *Porphyromonas SGB1983* before therapy (0.9%) and after therapy with "Enrofloxacinferon-B" during the first 24 hours (9.6%) ($p < 0.05$). The study of the microbial diversity of utero-vaginal secretions of cows during therapy with "Enrofloxacinferon-B" on the seventh day established a tendency to decrease the relative abundance of bacteria *Bacteroides hep-arinolyticus*, *Trueperella pyogenes* and *Mycoplasma californica*. The obtained data expand our understanding of the etiology of acute postpartum catarrhal endometritis in cows and the effect of drugs based on spe-

cies-specific interferons on the course of this disease.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cai X.S. Changes in bacterial community composition in the uterus of Holstein cow with endometritis before and after treatment with oxytetracycline / X.S. Cai, H. Jiang, J. Xiao [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, – №1. – 9511 p. – DOI 10.1038/s41598-024-59674-4.
2. Шабунин С.В. Проблемы профилактики бесплодия у высокопродуктивного молочного скота / С.В. Шабунин, А.Г. Нежданов, Ю.Н. Алехин // Ветеринария. – 2011. – Т. 2. – С. 3-8.
3. Garoussi M.T. Mycoflora of cervicovaginal fluids in dairy cows with or without reproductive disorders / M.T. Garoussi, A.R. Khosrave, P. Havareshti // Mycopathologia. – 2007. – Vol. 164, – № 2. – P. 97-100. – DOI 10.1007/s11046-007-9031-x.
4. Frazier K. Endometritis in postparturient cattle associated with bovine herpesvirus-4 infection: 15 cases / K. Frazier, M. Pence, M.J. Mauel [et al.] // Journal of Veterinary Diagnostic. – 2001. – Vol. 13, № 6. – P. 502-8. – DOI 10.1177/104063870101300608.
5. Gilbert R.O. Management of reproductive disease in dairy cows / R.O. Gilbert // Veterinary Clinics of North America. – 2016. – Vol. 32, – № 2. – P. 387-410. – DOI 10.1016/j.cvfa.2016.01.009.
6. Çömlekcioglu U. Uterine microbial ecology and disease in cattle: a review / U. Çömlekcioglu, S. Jezierska, G. Opsomer // Theriogenology. – 2024. – Vol. 213. – P. 66-78. – DOI 10.1016/j.theriogenology.2023.09.016.
7. Wang J. Comparison of vaginal microbial community structure in healthy and endometritis dairy cows by PCR-DGGE and real-time PCR / J. Wang, C. Sun, C. Liu [et al.] // Anaerobe. – 2016. – Vol. 38. – P. 1-6. – DOI 10.1016/j.anaerobe.2015.11.004.
8. Bretzlaff K. Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow / K. Bretzlaff // Veterinary Clinics of North America. – 1987. – Vol. 3, – №3. – P. 593-607. – DOI 10.1016/s0749-0720(15)31132-4.
9. Болотова В. С. Комплексный способ лечения коров при хроническом эндомет-

- пите. / В. С. Болотова, В. И. Михалев, О. А. Манжурина // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2023. – Т. 21, – № 4 – С. 143 – 149. – DOI 10.17238/issn2541-8203.2023.3.143.
10. Brick T.A. Effect of intrauterine dextrose or antibiotic therapy on reproductive performance of lactating dairy cows diagnosed with clinical endometritis / T.A. Brick, G.M. Schuenemann, S.J. Bas [et al.] // Journal of Dairy Science. – 2012. – Vol. 95, – № 4. – P. 1894-905. – DOI 10.3168/jds.2011-4892.
11. Zhang D. *Trueperella pyogenes* isolated from dairy cows with endometritis in Inner Mongolia, China: Tetracycline susceptibility and tetracycline-resistance gene distribution / D. Zhang, J. Zhao, Q. Wang [et al.] // Microbial Pathogenesis. – 2017. – Vol. 105. – P. 51-56. – DOI 10.1016/j.micpath.2017.02.010.
12. Jacca S. Interferon gamma-mediated BoHV-4 replication restriction in bovine endometrial stromal cells is host IDO1 gene expression independent and BoHV-4 IE2 gene expression dependent / S. Jacca, V. Franceschi, M. Agosti [et al.] // Biology of Reproduction. – 2014. – Vol. 91, – № 5. – P. 112. – DOI 10.1095/biolreprod.114.123000.
13. Cunha F. Quantifying known and emerging uterine pathogens, and evaluating their association with metritis and fever in dairy cows / F. Cunha, S.J. Jeon, R. Daetz [et al.] // Theriogenology. – 2018. – Vol. 114. – P. 25-33. – DOI 10.1016/j.theriogenology.2018.03.016.
14. Bemis D.A. Isolation and identification of *Caviibacter abscessus* from cervical abscesses in a series of pet guinea pigs (*Cavia porcellus*) / D.A. Bemis, B.H. Johnson, M.J. Bryant [et al.] // Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. – 2016. – Vol. 28, – №6. – P. 763-769. – DOI 10.1177/1040638716665660.
15. Gelgie A.E. *Mycoplasma bovis* mastitis / A.E. Gelgie, M.G. Korsá, O. Kerro Dego // Current Research in Microbial Sciences. – 2022. – Vol. 3: – 100123 p. – DOI 10.1016/j.crmicr.2022.100123.
16. Machado V.S. Subcutaneous immunization with inactivated bacterial components and purified protein of *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum* and *Trueperella pyogenes* prevents puerperal metritis in Holstein dairy cows / V.S. Machado, M.L. Bicalho, E.B. Meira Junior [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, – № 3. – e91734 p. – DOI 10.1371/journal.pone.0091734.
17. Szenci O. Co-infection with bovine herpesvirus 4 and *Histophilus somni* significantly extends the service period in dairy cattle with purulent vaginal discharge / O. Szenci, G. Sassi, L. Fodor [et al.] // Reproduction in Domestic Animals. – 2016. – Vol. 51, – № 1. – P. 143-9. – DOI 10.1111/rda.12658.
18. Cunha F. Sequencing and characterization of *Helcococcus ovis*: a comprehensive comparative genomic analysis of virulence / F. Cunha, S. Casaro, K.L. Jones [et al.] // BMC Genomics. – 2023. – Vol. 24, – №1. – 501 p. – DOI 10.1186/s12864-023-09581-1.
19. Elad D. Bovine necrotic vulvovaginitis associated with *Porphyromonas levii* / D. Elad, O. Friedgut, N. Alpert [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 10, – №3. – P. 505-7. – DOI: 10.3201/eid1003.020592.

REFERENCES

1. Cai X.S. Changes in bacterial community composition in the uterus of Holstein cow with endometritis before and after treatment with oxytetracycline / X.S. Cai, H. Jiang, J. Xiao [et al.] // Scientific Reports. 2024:14 (1):9511. – DOI 10.1038/s41598-024-59674-4.
2. Shabunin S.V. Problems of infertility prevention in highly productive dairy cattle / S.V. Shabunin, A.G. Nejdánov, Yu.N. Alekhine // Veterinary medicine. 2011:2:3-8.
3. Garoussi M.T. Mycoflora of cervicovaginal fluids in dairy cows with or without reproductive disorders / M.T. Garoussi, A.R. Khosrave, P. Havareshti Mycopathologia // 2007:164(2):97-100. – DOI 10.1007/s11046-007-9031-x.
4. Frazier K. Endometritis in postparturient cattle associated with bovine herpesvirus-4 infection: 15 cases / K. Frazier, M. Pence, M.J. Mauel [et al.] // Journal of Veterinary Diagnostic. 2001:13(6)502-8. – DOI 10.1177/104063870101300608.
5. Gilbert R.O. Management of reproductive

- disease in dairy cows / R.O. Gilbert // Veterinary Clinics of North America. 2016:32 (2):387-410. – DOI 10.1016/j.cvfa.2016.01.009.
- 6.Çömlekcioglu U. Uterine microbial ecology and disease in cattle: a review / U. Çömlekcioglu, S. Jezierska, G. Opsomer // Theriogenology. 2024:213:66-78. – DOI 10.1016/j.theriogenology.2023.09.016.
- 7.Wang J. Comparison of vaginal microbial community structure in healthy and endometritis dairy cows by PCR-DGGE and real-time PCR / J. Wang, C. Sun, C. Liu [et al.] // Anaerobe. 2016:38:1-6. – DOI 10.1016/j.anaerobe.2015.11.004.
- 8.Bretzlaff K. Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow / K. Bretzlaff // Veterinary Clinics of North America. 1987:3 (3):593-607. – DOI 10.1016/s0749-0720(15) 31132-4.
- 9.Bolotova V. S. Complex method of treatment of cows with chronic endometritis. / V. S. Bolotova, V. I. Mikhalev, O. A. Manzhurina // Veterinary Pharmacological Bulletin. 2023:21(4):143-149. – DOI 10.17238/issn2541-8203.2023.3.143.
- 10.Brick T.A. Effect of intrauterine dextrose or antibiotic therapy on reproductive performance of lactating dairy cows diagnosed with clinical endometritis / T.A. Brick, G.M. Schuenemann, S.J. Bas [et al.] // Journal of Dairy Science. 2012:95(4):1894-905. – DOI 10.3168/jds.2011-4892.
- 11.Zhang D. *Trueperella pyogenes* isolated from dairy cows with endometritis in Inner Mongolia, China: Tetracycline susceptibility and tetracycline-resistance gene distribution / D. Zhang, J. Zhao, Q. Wang [et al.] // Microbial Pathogenesis. 2017:105:51-56. – DOI 10.1016/j.micpath.2017.02.010.
- 12.Jacca S. Interferon gamma-mediated BoHV-4 replication restriction in bovine endometrial stromal cells is host IDO1 gene expression independent and BoHV-4 IE2 gene expression dependent / S. Jacca, V. Franceschi, M. Agosti [et al.] // Biology of Reproduction. 2014:91:5:112. – DOI 10.1095/biolreprod.114.123000.
- 13.Cunha F. Quantifying known and emerging uterine pathogens, and evaluating their association with metritis and fever in dairy cows / F. Cunha, S.J. Jeon, R. Daetz [et al.] // Theriogenology. 2018:114:25-33. – DOI 10.1016/j.theriogenology.2018.03.016.
- 14.Bemis D.A. Isolation and identification of *Caviibacter abscessus* from cervical abscesses in a series of pet guinea pigs (*Cavia porcellus*) / D.A. Bemis, B.H. Johnson, M.J. Bryant [et al.] // Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 2016:28(6):763-769. – DOI 10.1177/1040638716665660.
- 15.Gelgie A.E. *Mycoplasma bovis* mastitis / A.E. Gelgie, M.G. Korsá, O. Kerro Dego // Current Research in Microbial Sciences. 2022:3:100123. – DOI 10.1016/j.crmicr.2022.100123.
- 16.Machado V.S. Subcutaneous immunization with inactivated bacterial components and purified protein of *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum* and *Trueperella pyogenes* prevents puerperal metritis in Holstein dairy cows / V.S. Machado, M.L. Bicalho, E.B. Meira Junior [et al.] // PLoS One. 2014:9(3):e91734. – DOI 10.1371/journal.pone.0091734.
- 17.Szenci O. Co-infection with bovine herpesvirus 4 and *Histophilus somni* significantly extends the service period in dairy cattle with purulent vaginal discharge / O. Szenci, G. Sassi, L. Fodor [et al.] // Reproduction in Domestic Animals. 2016:51(1):143-9. – DOI 10.1111/rda.12658.
- 18.Cunha F. Sequencing and characterization of *Helcococcus ovis*: a comprehensive comparative genomic analysis of virulence / F. Cunha, S. Casaro, K.L. Jones [et al.] // BMC Genomics. 2023:24(1):501. – DOI 10.1186/s12864-023-09581-1.
- 19.Elad D. Bovine necrotic vulvovaginitis associated with *Porphyromonas levii* / D. Elad, O. Friedgut, N. Alpert [et al.] // Emerging Infectious Diseases. 2004:10 (3):505-7. – DOI: 10.3201/eid1003.020592.