

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ВЕТЕРИНАРНЫЙ ИНСТИТУТ ПАТОЛОГИИ, ФАРМАКОЛОГИИ И
ТЕРАПИИ»

На правах рукописи

Черницкий Антон Евгеньевич

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ
НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ И
ИСХОДА РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ТЕЛЯТ В
НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД**

06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и
морфология животных

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени доктора
биологических наук

Научный консультант:

доктор биологических наук
Сафонов В.А.

Воронеж – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Распространение респираторных заболеваний у молочных телят	16
1.2. Этиология, патогенез и факторы, предрасполагающие к развитию респираторных заболеваний у молочных телят.....	19
1.3. Диагностика респираторных заболеваний у телят	39
1.4. Прогнозирование развития и исхода респираторных заболеваний у телят..	62
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	69
2.1. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	69
2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ.....	77
2.2.1. Нарушения во внутриутробном периоде, предрасполагающие к развитию респираторных заболеваний у телят.....	77
2.2.1.1. Преэклампсия (гестоз) коров-матерей как фактор риска развития респираторных заболеваний у новорожденных	77
2.2.1.2. Влияние внутриутробной задержки развития эмбриона и плода у коров на клинико-биохимический статус новорожденных телят	91
2.2.2. Индивидуальная реактивность гранулоцитарной системы новорожденных телят и её роль в патогенезе респираторных заболеваний ..	108
2.2.3. Роль биохимического статуса новорожденных телят в формировании колострального иммунитета	116
2.2.4. Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят с разным уровнем жизнеспособности.....	129
2.2.5. Характеристика кислотно-основного состояния и газового состава венозной крови у телят в норме и при дыхательной недостаточности.....	145
2.2.6. Разработка методов ранней диагностики респираторных заболеваний у телят.....	154

2.2.6.1. Определение концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у телят	154
2.2.6.2. Индуцированный кашель в ранней диагностики респираторных заболеваний у телят	163
2.2.6.3. Применение «электронного носа» для оценки функционального состояния дыхательной системы и диагностики респираторных заболеваний у телят по составу равновесной газовой фазы над пробами конденсата выдыхаемого воздуха	170
2.2.7. Изменения биохимического профиля новорожденных телят при развитии респираторных заболеваний и в саногенезе	195
2.2.7.1. Динамика показателей оксидативного стресса и эндогенной интоксикации у телят при развитии бронхита и бронхопневмонии	195
2.2.7.2. Изменения некоторых биохимических показателей КВВ и крови у телят, больных бронхопневмонией, в саногенезе	212
2.2.8. Прогнозирование развития респираторных заболеваний по биохимическому и гематологическому профилю новорожденных телят и их матерей	222
2.2.9. Прогнозирование течения и исхода респираторных заболеваний у телят	240
2.2.10. Применение препарата «Антимиопатик» коровам-матерям для профилактики респираторных заболеваний у их потомства.....	246
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	257
4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	269
ПРИЛОЖЕНИЕ	333

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы и степень ее разработанности

Респираторные заболевания телят являются важной проблемой молочного животноводства во всем мире [Мищенко В.А. и соавт., 2008; Fulton R.W., 2009; Bach A., 2011; Stanton A.L. et al., 2012; Guterbock W.M., 2014]. Среди телят первого месяца жизни они регистрируются в 17,2-23,6% случаев [Guterbock W.M., 2014]. Несмотря на активно проводимую лечебно-профилактическую работу в РФ, проблема сохраняет свою актуальность [Сисягина Е.П., 2010; Мищенко В.А. и соавт., 2013; Калюжный И.И. и соавт., 2016; Схатум А.К. и соавт., 2016; Глотов А.Г. и соавт., 2019]. Показано, что частота рецидивов бронхопневмонии у телят после курса лечения и клинического выздоровления может достигать 82,9% [Алехин Ю.Н. и соавт., 2015; Жуков М.С., 2017].

Поэтому поиск новых методов прогнозирования и ранней диагностики респираторных заболеваний молодняка крупного рогатого скота, а также объективных критериев полноты выздоровления после курса лечения приобретает важное научное и практическое значение.

Многие клинические признаки, гематологические и биохимические показатели воспаления для ранней диагностики респираторных заболеваний у телят оказываются малоинформативными в силу их неспецифичности [Данилов С.Ю., 2011; Poulsen K.P. et al., 2009; Griffin D., 2014; Prohl A. et al., 2015; Abdallah A. et al., 2016], в связи с чем актуален поиск более ранних маркеров патологии, предшествующих развитию симптомов заболевания, а также неинвазивных методов контроля эффективности профилактических и лечебных мероприятий [Reinhold P. et al., 2010; Fulton R.W. et al., 2012; Ollivett T.L. et al., 2016]. Одним из них является анализ конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) [Анаев Э.Х. и соавт., 2002, 2006; Horváth I. et al., 2005; Kubáň P. et al., 2013], изменения в составе которого объективно отражают повреждения эпителия

дыхательных путей и сурфактанта легких еще до развития симптомов заболевания [Черницкий А.Е., 2009; Schröder C., 2006; Kubáň P. et al., 2013]. Анализ КВВ сегодня широко используется для диагностики и контроля течения респираторных заболеваний у людей в странах ЕС и США, но лишь единичные работы посвящены его исследованию у сельскохозяйственных животных [Черницкий А.Е., 2009; Reinhold P. et al., 2010; Cathcart M.P. et al., 2012].

Несмотря на появление отдельных работ, посвященных морфологии висцеральных и иммунных органов новорожденных телят с разным уровнем жизнеспособности [Масьянов Ю.Н., 2010; Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Криштофорова Б.В. и соавт., 2018], особенности становления респираторной и влаговыведительной функций органов дыхания, метаболического и оксидантно-антиоксидантного статуса у них в полной мере не исследованы [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Uystepruyst C. et al., 2000]. Нет данных о влиянии патологий беременности у коров на показатели системы антиоксидантной защиты и функциональное состояние органов дыхания новорожденных. Отсутствуют четкие критерии нормы для ряда лабораторных показателей у телят в неонатальный период [Черницкий А.Е., 2009; Рецкий М.И. и соавт., 2010; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Reinhold P. et al., 2010].

В связи с этим особый научный и практический интерес представляет изучение динамики клинических и лабораторных показателей у неонатальных телят с разным морфофункциональным статусом при развитии респираторных заболеваний и выздоровлении.

Цель диссертационного исследования – выявить основные патофизиологические механизмы формирования предрасположенности новорожденных телят к развитию респираторных заболеваний и провести теоретико-экспериментальное обоснование новых методов их неинвазивной диагностики, прогнозирования развития и исхода.

На разрешение были поставлены следующие **задачи**:

1. Определить взаимосвязи функциональных нарушений в системе «мать-плацента-плод» при преэклампсии и синдроме внутриутробной задержки развития плода у коров-матерей с предрасположенностью новорожденных телят к развитию респираторных заболеваний.

2. Изучить особенности функционального становления дыхательной системы в неонатальный период у телят с разным уровнем физиологической зрелости при рождении.

3. Определить роль биохимического статуса и индивидуальной реактивности гранулоцитарной системы новорожденных телят в формировании предрасположенности к развитию респираторных заболеваний.

4. Разработать методы прогнозирования развития респираторных заболеваний по биохимическому и гематологическому профилю новорожденных телят и их матерей.

5. Выявить динамику показателей кислотно-основного состояния, оксидативного стресса, эндогенной интоксикации и воспаления, определяемых в КВВ и крови, у телят при развитии респираторных заболеваний и в саногенезе.

6. Обосновать выбор клинических и лабораторных критериев для неинвазивного контроля респираторных заболеваний у телят.

7. Дать патофизиологическое обоснование применения микроэлементов, участвующих в регуляции системы антиоксидантной защиты, для профилактики и терапии респираторных заболеваний у телят.

Научная новизна работы. Впервые проведен комплексный анализ влияния функционального состояния органов дыхания, метаболического и оксидантно-антиоксидантного статуса новорожденных телят с разным уровнем физиологической зрелости на формирование предрасположенности к респираторным заболеваниям. Продемонстрировано, что длительность

транзиторной гипервентиляции, сроки компенсации послеродовой гипоксии и ацидоза и интенсивность респираторного влаговыведения у телят зависят от уровня их физиологической зрелости при рождении. Впервые определены клинико-лабораторные показатели беременных коров, позволяющие прогнозировать развитие респираторных заболеваний у их потомства с чувствительностью 66,7-83,3% и специфичностью 77,3-100%. Разработано устройство для сбора КВВ у животных, включающее маску дыхательную с клапанами вдоха и выдоха, спирометр и конденсатор в виде сменного контейнера-накопителя, установленного в холодильной камере с теплоизоляционным кожухом. Предложен способ определения концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у животных, основанный на флуориметрическом измерении концентрации H_2O_2 в КВВ с использованием флуоресцентного красителя Amplex Red Ultra («Invitrogen», США). Впервые выявлен специфический паттерн изменений показателей крови и КВВ, характеризующих оксидантно-антиоксидантный статус и состояние эндогенной интоксикации, у телят при развитии респираторных заболеваний и в саногенезе. Описаны изменения в составе равновесной газовой фазы над пробами КВВ у телят в неонатальный период в условиях нормы и при развитии респираторных заболеваний. Впервые, с использованием ROC-анализа и радиальных нейронных сетей разработана система прогнозирования развития, течения и исхода респираторных заболеваний у телят в неонатальный период. Впервые дано патофизиологическое обоснование применения микроэлементов, участвующих в регуляции системы антиоксидантной защиты, для профилактики и терапии респираторных заболеваний у телят. По результатам проведенных исследований получено 7 патентов РФ на изобретения, 1 патент РФ на полезную модель и 3 свидетельства на программы для ЭВМ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Расширено современное представление о роли метаболического и оксидантно-

антиоксидантного статуса новорожденных телят в формировании колострального иммунитета и патогенезе респираторных заболеваний. Получены дополнительные сведения о влиянии преэклампсии и внутриутробной задержки развития эмбриона и плода у коров на формирование предрасположенности новорожденных к респираторным заболеваниям, позволяющие предложить новые подходы к их профилактике и терапии.

На основании результатов проведенных исследований доказана целесообразность и эффективность применения коровам и нетелям препаратов, содержащих микроэлементы (цинка, меди, марганца, селена и кобальта) и витамины (А, Е), участвующие в регуляции системы антиоксидантной защиты, для профилактики респираторных заболеваний у их потомства.

Определены критерии для выявления новорожденных телят группы риска по респираторным заболеваниям.

Экспериментальные данные о динамике биохимических показателей крови и КВВ телят при развитии респираторных заболеваний и в саногенезе создают теоретическую основу для разработки новых методов их ранней диагностики, прогнозирования и терапии.

Предложен новый подход к оценке функционального состояния органов дыхания и контролю респираторных заболеваний у телят, основанный на анализе состава КВВ и равновесной газовой фазы над ним.

Научно-практическая значимость работы заключается в разработке устройства для сбора КВВ (патент РФ 134772) и способа определения концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе (патент РФ 2614621) у животных, способов ранней диагностики (патенты РФ 2564877 и 2599377), прогнозирования (патенты РФ 2491550, 2557709 и 2593793) и терапии (патент РФ 2441650) респираторных заболеваний у телят, а также 3-х программ для ЭВМ (свидетельства о гос. регистрации № 2016660700, 2016661901 и 2016662738).

Способ прогнозирования развития респираторных болезней у новорожденных телят отмечен дипломом Президиума РАСХН в номинации «Лучшая завершенная научная разработка 2012 года в области АПК России» (протокол № 12 заседания Президиума РАСХН от 20 декабря 2012 года).

Методология и методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач были использованы расчетные методы компьютерного прогноза в специализированных программах для ЭВМ, методы физической и аналитической химии, а также клинические, гематологические, биохимические, бактериологические, молекулярно-генетические, серологические и статистические методы исследования.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Нарушения во внутриутробном периоде развития предрасполагают к проявлению респираторных заболеваний у новорожденных телят, при этом характер и сроки их зависят от функциональной недостаточности фетоплацентарной системы, дефицита микроэлементов, участвующих в регуляции системы антиоксидантной защиты, и тяжести эндогенной интоксикации.

2. Для новорожденных телят, предрасположенных к развитию респираторных заболеваний в неонатальный период, характерны длительные послеродовый ацидоз (более 48 часов) и транзиторная гипервентиляция (до 7-ми суток), повышенная интенсивность респираторного влаговыведения, кальций-магниевый дисбаланс и функциональная недостаточность системы антиоксидантной защиты на фоне гормональных нарушений, проявляющиеся снижением жизнеспособности.

3. Развитие респираторных заболеваний у животных характеризуется специфическим паттерном изменений показателей крови и КВВ в виде снижения рН, активности системы антиоксидантной защиты, повышения системной и локальной интенсивности пероксидного окисления липидов,

эндогенной интоксикации, экспирации ферментов различной субклеточной локализации, пероксида водорода, стабильных метаболитов оксида азота, аминоспиртов, ацетокислот, сероводорода и сульфидов.

4. Провокация кашля путем пальпации последнего трахеального кольца и 30-ти секундного апноэ на выдохе позволяет выявлять ранние признаки респираторных заболеваний у телят, подтверждаемые лабораторными исследованиями крови (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышенная концентрация гаптоглобина в сыворотке) и КВВ (повышенное содержание пероксида водорода, снижение уровня рН).

5. Адаптационные возможности кардиореспираторной функциональной системы, элементный статус, тяжесть эндогенной интоксикации и оксидативного стресса определяют прогноз течения и исхода респираторных заболеваний у телят.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора. Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов обоснованы достаточным числом животных, использованных в экспериментах, детальным изучением литературы по теме исследования, использованием современных методов статистической обработки данных с применением сертифицированных программ Statistica 8.0 («Stat Soft Inc.», США) и IBM SPSS Statistics 20.0 («IBM Corp.», США), глубоким и аргументированным анализом полученных результатов.

Результаты научных исследований вошли в отчеты по научно-исследовательской работе ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» за 2010-2016 годы. Основные положения диссертационной работы были представлены и одобрены на Международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ГНУ ВНИВИПФиТ «Актуальные проблемы болезней обмена веществ у сельскохозяйственных животных в современных условиях» (Воронеж, 2010),

Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения члена-корреспондента РАСХН, д.в.н., профессора М.М. Джамбулатова «Современные проблемы, перспективы и инновационные тенденции развития аграрной науки» (Махачкала, 2010), III и IV Съездах фармакологов и токсикологов России «Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации» (Санкт-Петербург, 2011; Москва, 2013), Всероссийской научно-практической конференции «Научное обеспечение инновационного развития отечественного животноводства» (Новочеркасск, 2011), Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию ветеринарной науки Кубани «Актуальные проблемы современной ветеринарии» (Краснодар, 2011), Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию Воронежской школы ветеринарных акушеров «Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных» (Воронеж, 2012), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Инновационные решения актуальных проблем в АПК» (Екатеринбург, 2013), Международной научно-практической конференции, посвященной 75-летию со дня рождения и 50-летию научно-практической деятельности доктора ветеринарных наук, профессора Г.Ф. Медведева «Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных» (Горки, Беларусь, 2013), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны» (Санкт-Петербург, 2013), Международной научно-практической конференции, посвященной 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии «Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства» (Воронеж, 2015), I Всероссийской конференции с международным участием «Химический анализ и медицина» (Москва, 2015), III Всероссийской конференции молодых ученых

«Наука и инновации XXI века» (Сургут, 2016), XXIII Съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова (Воронеж, 2017), 10th International Ruminant Reproduction Symposium “IRRS 2018” (Foz do Iguaçu, PR, Brazil, 2018), 22nd and 23rd Annual Conferences of the European Society for Domestic Animal Reproduction “ESDAR” (Cordoba, Spain, 2018; St. Petersburg, Russia, 2019), VII International Symposium on Animal Biology of Reproduction “ISABR 2018” (Aracaju, SE, Brazil, 2018), 17th International Conference on Production Diseases in Farm Animals “ICPD 2019” (Bern, Switzerland, 2019), XIII International Symposium on Ruminant Physiology “ISRП 2019” (Leipzig, Germany, 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), II Объединенном научном форуме, включающем VI Съезд физиологов СНГ, VI Съезд биохимиков России и IX Российский симпозиум «Белки и пептиды» (Сочи, 2019), X Всероссийской научно-практической конференции «Устойчивое развитие территорий: теория и практика» (Сибай, 2019).

Основные результаты исследований вошли в «Методическое пособие по прогнозированию и ранней диагностике респираторных болезней у телят», рассмотренное, одобренное и рекомендованное к изданию секцией «Патология, фармакология и терапия» Отделения ветеринарной медицины РАСХН (протокол № 5 от 24 октября 2013 года), ставшее лауреатом Международной специализированной выставки животноводства и племенного дела «АгроФарм» (Москва, 2015) в номинации «Лучшая научная разработка» и отмеченное дипломом Международной агропромышленной выставки «АгроРусь» (Санкт-Петербург, 2015).

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет имени императора Петра I», ФГБОУ ВО «Костромская государственная сельскохозяйственная академия», ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», научных

исследованиях ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» и ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», внедрены в практику животноводства хозяйств Воронежской области.

Планирование исследований, постановка цели и задач проводились совместно с научным консультантом, доктором биологических наук Владимиром Александровичем Сафоновым.

Разработка способа определения пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у животных осуществлялась совместно с сотрудниками кафедры генетики, цитологии и биоинженерии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», д.б.н., профессором В.Н. Поповым и к.б.н. М.Ю. Сыромятниковым, исследование состава равновесной газовой фазы над пробами КВВ телят – с сотрудниками кафедры физической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», д.х.н., профессором, профессором РАН Т.А. Кучменко, к.х.н. А.А. Шуба и к.х.н. Р.У. Умархановым. Метод определения среднемолекулярных пептидов в биологических жидкостях разрабатывался совместно сотрудниками ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», д.б.н., профессором М.И. Рецким и к.б.н. В.И. Сидельниковой. Бактериологические, серологические и ПЦР-исследования осуществлялись в Научно-исследовательский центре клинической фармакологии и терапии, качества и безопасности сырья и продукции ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» совместно с д.в.н., профессором, членом-корреспондентом РАН А.Г. Шаховым, д.в.н. Л.Ю. Сашниной, к.в.н., доцентом Л.И. Ефановой, к.в.н., доцентом О.А. Манжуриной и к.б.н. И.В. Волковой, гематологические и биохимические исследования проводились совместно с д.б.н., профессором Н.Е. Папиным, к.б.н. Г.Г. Чусовой, к.б.н. В.И.

Шушлебиным и к.б.н. В.И. Сидельниковой, клинические исследования – с д.в.н., профессором А.Г. Неждановым, д.в.н. А.И. Золотаревым и д.в.н. В.И. Михалёвым. Анализ элементного состава волос и КВВ животных осуществлялся в лаборатории биогеохимии окружающей среды ФГБУН «Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН» совместно с д.б.н. В.А. Сафоновым. Программы для ЭВМ разрабатывались в ООО «Доступная робототехника» совместно с к.ф.-м.н. В.В. Посметьевым.

Автор выражает искреннюю благодарность вышеуказанным коллективам и сотрудникам.

Выбор методологии исследования, поиск, анализ и обобщение научно-технической и патентной информации, литературных данных, выполнение экспериментов, анализ и интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи осуществлены лично автором. Доля участия соискателя при выполнении диссертации составляет 95%.

Конкурсная поддержка. Работа поддержана грантом Российского научного фонда 18-76-10015 «Разработка методов и средств неинвазивной экспресс-диагностики, прогнозирования и контроля течения респираторных заболеваний у телят» по итогам конкурса 2018 года по мероприятию «Проведение исследований научными группами под руководством молодых ученых» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 70 научных работ, в том числе 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 9 статей и 3 тезиса, индексируемых в Scopus/Web of Science, 8 патентов РФ, 3 свидетельства на программы для ЭВМ, 1 монография и 1 методическое пособие.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 348 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка литературы, включающего в себя 505 источников, из них 219 отечественных и 286 зарубежных, и приложения. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 40 рисунками.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространение респираторных заболеваний у молочных телят

Респираторные заболевания телят являются важной проблемой молочного животноводства во всем мире [Шахов А.Г. и соавт., 2000; Пахмутов В.М. и соавт., 2006; Мищенко В.А. и соавт., 2008, 2013; Fulton R.W., 2009; Guterbock W.M., 2014] и оказывают значительное негативное влияние на экономику отрасли [van der Fels-Klerx H.J. et al., 2002; Bach A., 2011; Stanton A.L. et al., 2012]. Под термином «респираторные заболевания» у крупного рогатого скота (англ. bovine respiratory disease) обычно понимают воспаление бронхов и паренхимы легких, вызванное инфекционными агентами, многие из которых, однако, могут быть естественными обитателями дыхательных путей [Guterbock W.M., 2014; Lima S.F. et al., 2016; Murray G.M. et al., 2016].

Экономический ущерб от респираторных заболеваний телят складывается из затрат, связанных с лечением, выбраковкой и гибелью больных животных, снижением интенсивности их роста, фертильности и молочной продуктивности в первую лактацию [Шахов А.Г. и соавт., 2000; Мищенко В.А. и соавт., 2008; Джакупов И.Т., 2009; van der Fels-Klerx H.J. et al., 2002; Bach A., 2011; Stanton A.L. et al., 2012]. По результатам исследований J.B. Kaneene (1990) он составляет 14,71 долларов США на голову, по данным H.J. van der Fels-Klerx и соавт. (2002) – от 21,37 до 66,32 долларов США на голову, по оценкам С.В. Шабунина и соавт. (2017) – от 775 до 1300 рублей РФ на голову. Распространение респираторных заболеваний среди молочных телят определяется эпизоотической ситуацией и спецификой технологии выращивания животных на ферме.

Большая часть зарубежных данных о распространении респираторных заболеваний среди молочных телят была получена в результате исследований, проведенных на небольших стадах (по современным молочным стандартам) в

условиях ферм, расположенных рядом с университетами [Guterbock W.M., 2014]. J. Van Donkersgoed и соавт. (1993) собрали данные о здоровье телят, родившихся в 17 стадах штата Саскачеван, США. Владельцы диагностировали пневмонию у 39% телят при среднем возрасте 27 дней и частоте рецидивов 56%, ветеринарные специалисты – у 26% животных с частотой рецидивов 29% при среднем возрасте 36 дней [Van Donkersgoed J. et al., 1993]. В исследовании А.М. Virtala и соавт. (1996) поражения легких обнаружены у 105 из 410 (25,6%) молочных телят, осмотренных ветеринарным врачом. А. Lago и соавт. (2006) показали, что распространение респираторных заболеваний среди молочных телят повышается с возрастом: от 5% в 14-ть дней, 10% – в 21 день, 16% – с 28-го по 42-й дни, до 26% к отъему. М.С. Windeyer и соавт. (2014) на 19 фермах штатов Онтарио и Миннесота в США исследовали телят с рождения до 3-х месячного возраста и обнаружили, что 22% из них за время наблюдения хотя бы один раз лечились от респираторных заболеваний, средний возраст при лечении составил 30 дней. При этом телята, рожденные зимой, заболевали в 2,6 раза чаще тех, что рождены летом [Windeyer M.C. et al., 2014]. G.K. Lundborg и соавт. (2005) изучали факторы риска инфекционных заболеваний у телят в возрасте до 90 дней на 122 фермах Швеции с разными технологиями содержания (индивидуальное и групповое) и кормления (индивидуальная выпойка, автопоилки, цельное молоко или его заменители) животных. Распространение респираторных заболеваний среди молочных телят первого месяца жизни в этом исследовании варьировалось от 0 до 52%, в среднем 3% [Lundborg G.K. et al., 2005]. В эксперименте А. Vach и соавт. (2011) на 240 телятах голштинской породы в Испании, наблюдаемых ежедневно с 5-го дня жизни до отъема, распространение респираторных заболеваний составило 14,2%. Эта цифра аналогична той, о которой сообщалось в исследовании Университета Гуэлф (Онтарио, Канада) – 14,3% среди 1392 телят того же возраста и условий содержания [Stanton A.L. et al., 2010].

По сообщению В.А. Мищенко и соавт. (2008), респираторным заболеваниям подвержены до 80-100% молодняка крупного рогатого скота, в отдельных хозяйствах РФ гибель телят в совокупности с вынужденным убоем достигает 40-55%. Согласно данным А.И. Высокопоясного (2000), в Краснодарском крае РФ респираторные заболевания регистрируются у 26,8-52,3% молочных телят, а падеж по этой причине составляет 3,7-12,4%. В стационарно неблагополучных хозяйствах к 10-14-му дню жизни симптомы поражения органов дыхания обнаруживают у 45-50% телят, при этом гибель достигает 40-55% от числа заболевших животных [Высокопоясный А.И., 2000]. Исследования, проведенные П.Н. Сисягиным и соавт. (2003) в 47 хозяйствах Нечерноземной зоны РФ, показали, что распространение респираторных заболеваний среди молочных телят варьирует от 38 до 87%, а отход составляет в среднем 7,8% к полученному приплоду. Н.Р. Будулов (2009) обнаружил, что в Республике Дагестан за период 1996-2007 гг. заболеваемость молодняка крупного рогатого скота респираторными заболеваниями колебалась в пределах 45,4-50,4%. В хозяйствах репродукторного типа заболеваемость телят носила сезонный характер: в весенний и осенне-зимний периоды составляла 40,2-51,5% и 26,5-34,8% соответственно от общего поголовья телят. Падеж составлял 2,6-19,3% и 5,1-11,0%. Телята болели с 15-20-дневного возраста, при этом массовые респираторные заболевания регистрировались в возрасте 1,5-2 месяца. В период вспышки (как правило, на фоне перегруппировки или температурного стресса) заболеваемость телят достигала 68-75%, а падеж – 9,4-21% [Будулов Н.Р., 2009]. По результатам исследований Е.П. Сисягиной (2010), в хозяйствах Нижегородской области РФ распространение респираторных заболеваний среди телят в возрасте 20-30 дней варьирует от 68,6 до 86,6%.

За последние годы ситуация существенно не изменилась [Мищенко В.А. и соавт., 2013; Калюжный И.И. и соавт., 2016; Схатум А.К. и соавт., 2016; Шульга Н.Н. и соавт., 2016, 2019]. По данным Федеральной службы по ветеринарному и

фитосанитарному надзору в РФ за 2016 год в нозологической структуре заболеваемости крупного рогатого скота особо опасные инфекционные болезни составили 1,5%, а незаразные патологии и вторичные инфекции – 98,5%, из них 18,7% приходилось на респираторные заболевания [Жуков М.С., 2017]. Всего за указанный год респираторные заболевания диагностировали у 892204 животных, из них 80,1% случаев – среди молодняка [Жуков М.С., 2017]. А.К. Схатум и соавт. (2016) сообщают, что в хозяйствах Краснодарского края РФ респираторными заболеваниями ежегодно переболевает от 30 до 65% телят, при падеже 10,2-31,0%, что сопоставимо с данными А.И. Высокопоясного (2000), опубликованными ранее. Согласно результатам исследований В.А. Кузьмина и соавт. (2017), в хозяйствах Северо-Западного федерального округа РФ респираторные заболевания регистрируются у 39-64% молочных телят, а гибель и выбраковка по их причине составляют 10,4 и 6,3% соответственно. В хозяйствах Воронежской и Саратовской областей РФ среди телят первого месяца жизни распространение респираторных заболеваний составляет в среднем 17,0% и повышается с возрастом: 38,9% – в 31-60 дней, 42,0% – в 61-90 дней и 47,2-50,7% – в 3-6 месяцев [Калюжный И.И. и соавт., 2016; Шабунин С.В. и соавт., 2017].

1.2. Этиология, патогенез и факторы, предрасполагающие к развитию респираторных заболеваний у молочных телят

Проявление респираторных заболеваний у телят обычно связано с воздействием различных стресс-факторов, подавляющих нормальный иммунный ответ, и тем самым способствующих развитию вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей [Мищенко В.А. и соавт., 2008; Bosch A.A. et al., 2013; Lima S.F. et al., 2016]. В этот процесс может быть вовлечено множество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, что

делает диагностику и контроль респираторных заболеваний у телят довольно сложными для практической реализации [Fulton R.W. et al., 2012; Neiberghs H.L. et al., 2014; Murray G.M. et al., 2016].

У молочных телят можно выделить три периода, в которые уровень их специфической защиты от циркулирующих на фере бактериальных и вирусных патогенов патогенов, наиболее низкий [Ефанова Л.И. и соавт., 2004; Карпуть И.М., 2008; Шахов А.Г. и соавт.; 2013]. Это справедливо даже в случаях выраженного иммунитета у их матерей. Первый период продолжается с момента рождения до первой выпойки молозива. Второй – приходится на 14-21-й дни после рождения и связан со значительным снижением в крови телят содержания колостральных антител. Третий – по времени может варьироваться в зависимости от технологии ведения животноводства и связан с полным переходом телят на растительные корма. Результаты исследования А.Г. Глотова и соавт. (2019) показали, что на фоне низкого содержания колостральных антител симптомы респираторных заболеваний у телят на молочных комплексах, как правило, проявляются в возрасте 10-60 дней, второй пик заболеваемости приходится на 2-3-й месяцы, а к 6-ти месяцам пневмонии приобретают хронический характер. На фоне высокого содержания колостральных антител у телят развиваются преимущественно вирусные инфекции, бактериальные пневмонии проявляются редко [Глов А.Г. и соавт., 2019].

Наиболее распространенными вирусными патогенами, связанными с респираторными заболеваниями крупного рогатого скота, являются вирус инфекционного ринотрахеита (ИРТ), парагриппа-3 (ПГ-3), возбудитель вирусной диареи-болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота (ВД-БС), респираторно-синцитиальной инфекции (РСИ), аденовирус и коронавирус крупного рогатого скота [Ефанова Л.И. и соавт., 2012; Fulton R.W. et al., 2009; Murray G.M. et al., 2016]. По сообщению И.Я. Строгановой (2011), ведущая роль

в этиологии респираторных заболеваний телят в РФ принадлежит вирусам ИРТ, ВД-БС, РСИ, ПГ-3, в меньшей степени рео- и аденовирусам. Бактериальные патогены представлены, главным образом, *Arcanobacterium pyogenes*, *Manheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* и *Mycoplasma spp.* [Fulton R.W. et al., 2009; Murray G.M. et al., 2016].

Результаты исследований В.А. Мищенко и соавт. (2013) свидетельствуют о том, что респираторная патология у 10-25 дневных телят, в основном, носит характер смешанной вирусно-бактериальной инфекции, вызванной вирусами ПГ-3, ИРТ, ВД-БС, коронавирусом, а также *Manheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*. Согласно результатам исследований А.Г. Глотова и соавт. (2014) среди возбудителей бронхопневмонии у телят данного возраста преобладают *Manheimia haemolytica* и вирус ВД-БС. С.В. Котенева и соавт. (2016) указывают также на участие в этиологии бронхопневмонии телят вируса РСИ. Авторы выделяли геном вируса РСИ в 45,8% проб трахеального и бронхиального экссудатов, 33,3% бронхов, 20,0% легочных лимфатических узлов, 17,0% легких, 14,3% слизистой оболочки трахеи и бронхов и 13,3% носовых выделений животных с симптомами поражения органов дыхания [Котенева С.В. и соавт., 2016].

Для телят в неонатальный период основными источниками возбудителей вирусных и бактериальных инфекций являются коровы, страдающие нарушениями репродуктивной функции, эндометритами и маститами [Ефанова Л.И., 1991; Шахов А.Г., 2005; Шабунин С.В. и соавт., 2012; Мищенко В.А. и соавт., 2013]. Это факт определяет стационарность инфекции в хозяйствах.

Обнаружение в сыворотках крови специфических антител к антигенам возбудителей ВД-БС, ИРТ, ПГ-3, аденовирусной и респираторно-синцитиальной инфекций у коров и нетелей, невакцинированных против данных инфекций, говорит о широкой циркуляции среди поголовья в хозяйствах разных регионов Российской Федерации этих вирусов [Мищенко

В.А. и соавт., 2011; Строганова И.Я., 2011; Ефанова Л.И. и соавт., 2012; Схатум А.К. и соавт., 2016; Нефедченко А.В., 2018]. Последние являются наиболее частой причиной проявления у телят респираторной патологии в первый месяц их жизни.

В хозяйствах, где поголовье формируется за счет зарубежного скота, нередко обнаруживается циркуляция корона- и риновирусов, герпесвируса-4, торо-, парвовирусов и других [Мищенко В.А. и соавт., 2008, 2013; Ефанова Л.И. и соавт., 2012; Нефедченко А.В., 2018].

Вирусные инфекции у телят нередко осложняются бактериальными [Мищенко В.А. с соавт., 2008; Ефанова Л.И. с соавт., 2012]. Однако сальмонеллы, стафило- и стрептококки, кишечная, синегнойная палочки, пастереллы, протеи, хламидии, микоплазмы могут и самостоятельно приводить к развитию симптомов поражения органов дыхания у телят [Ефанова Л.И., 1991; Шахов А.Г., 2005; Шахов А.Г. и соавт., 2012; Глотов А.Г. и соавт., 2019]. Как правило, это касается животных с пониженной резистентностью и иммунологической реактивностью. Тем не менее, традиционная модель первичной вирусной инфекции с последующей бактериальной колонизацией все чаще подвергается сомнению [Шабунин С.В. и соавт., 2017; Murray G.M. et al., 2016], как чрезмерно упрощающая патогенез респираторных заболеваний телят. Применение методов метагеномики выявило новые патогены в легких больных телят, которые ранее не обнаруживались [T.F. Ng et al., 2015]. Новые знания о потенциальной роли этих «второстепенных» игроков (например, коронавируса и вируса ринита А крупного рогатого скота) в патогенезе респираторных заболеваний, в сочетании с полимикробной природой многих случаев, а также обнаружением ряда признанных патогенов респираторных заболеваний в носоглотке и легких здорового крупного рогатого скота [Caswell J.L., 2014], усложняет их диагностику и понимание роли, которую играют специфические

патогены в возникновении заболевания [Virtala A.M. et al., 1996; Murray G.M. et al., 2016].

S.F. Lima и соавт. (2016) изучили изменения микробиоценоза верхних дыхательных путей у оставшихся здоровыми и заболевших респираторными заболеваниями телят голштинской породы с 3-го по 35-й дни жизни. Было показано, что телята, впоследствии заболевшие пневмонией, по видовому составу бактерий, заселяющих слизистые оболочки верхних дыхательных путей на 3-й день жизни, существенно не отличались от оставшихся здоровыми, но имели более высокую бактериальную нагрузку, которая определялась как логарифм числа копий гена 16S рибосомальной РНК с помощью количественного метода ПЦР. Полученные результаты свидетельствуют о том, что видовой состав бактерий, заселяющих слизистые оболочки верхних дыхательных путей новорожденных телят, не является предиктором пневмонии, и потенциальные возбудители инфекции к 3-му дню жизни уже присутствуют в респираторном тракте. Микоплазмы, бактерии родов *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* постоянно (исследования проводились на 3-й, 14-й, 28-й и 35-й дни жизни) присутствуют на слизистых оболочках респираторного тракта телят независимо от состояния их здоровья [Lima S.F. et al., 2016].

J.A. García-Rodríguez и соавт. (2002) установлено, что отит и пневмония у телят могут быть следствием инфекции верхних дыхательных путей, так как анатомически зона носоглотки сообщается с полостью носа, околоносовых пазух, среднего уха и гортани, и патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, заселяющие слизистую оболочку носоглотки, могут быть источником инфекции нижних отделов респираторного тракта. О.В. Кукиной (2015) показано, что воспаление околоносовых пазух, наряду с ринитом, широко распространено у телят первого месяца жизни, но из-за трудностей в диагностике часто остается незамеченным. Потенциальная вирулентность

микрофлоры, заселяющей слизистые оболочки верхних дыхательных путей телят, обычно уравнивается защитными механизмами организма хозяина. При стрессовых состояниях, когда это равновесие нарушается, она выступает в роли патогенного агента, обуславливая возникновение и развитие воспалительного процесса [Васильев М.Ф., 1996; Карпуть И.М. и соавт., 2008; Шахов А.Г. и соавт., 2012; García-Rodríguez J.A. et al., 2002; Murphy T.F. et al., 2009; Bosch A.A. et al., 2013].

Несмотря на различия в этиологической структуре и путях распространения воспаления, основные аспекты патогенеза респираторных заболеваний у телят имеют ряд общих черт:

1. Отечность слизистой оболочки бронхов и вазодилатация стимулируют избыточную секрецию слизи бокаловидными клетками и железами;

2. Нарушается трофика тканей, слущивается покровный эпителий слизистой оболочки, его элементы вместе с клетками крови поступают в просвет бронхов, изменяя реологические свойства экссудата и создавая благоприятные условия для размножения микроорганизмов и более глубокой контаминации паренхимы легких.

3. Отечность стенок и деструкция выстилающего эпителия приводят к нарушениям дренажной функции бронхов, аспирации слизи по дистальным отделам бронхиального дерева, уменьшению функционального объема легких, и развитию обструктивных явлений;

4. Отечность стенок мелких бронхов и бронхиол и клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок нарушают диффузионную способность легких, что сопровождается изменениями газового состава и кислотно-основного состояния крови;

5. Утолщение стенок бронхов и интерстициальной ткани легких снижает их эластичность, что на фоне увеличения аэродинамического сопротивления воздухоносных путей повышает затраты энергии на дыхательные движения и со

временем приводит к снижению экскурсии легких и глубины дыхания [Шабунин С.В. и соавт., 2017].

Результаты исследований А.Е. Черницкого (2009) и Г.Н. Блинецовой (2010) обнаружили важную роль оксидативного стресса в патогенезе респираторных заболеваний телят. Авторы показали, что функциональная недостаточность системы антиоксидантной защиты приводит к нарушению регуляции процессов свободнорадикального окисления и избыточному накоплению токсичных продуктов пероксидации белков и липидов в бронхоальвеолярной жидкости и крови больных животных, что, наряду с повреждением клеточных мембран, оказывает угнетающее действие на механизмы иммунной защиты [Черницкий А.Е., 2009; Блинецова Г.Н., 2010].

Среди факторов, предрасполагающих к развитию респираторных заболеваний у телят, следует выделить: внутриутробные нарушения (функциональная недостаточность фетоплацентарной системы, гестоз, внутриутробная задержка развития эмбриона и плода, гипоксия), нарушения постнатальной кардиореспираторной и метаболической адаптации, стрессы, связанные с перегруппировкой, транспортировкой, изменениями микроклимата и кормления, омфалит и гастроэнтерит.

Внутриутробные нарушения, предрасполагающие к развитию респираторных заболеваний у телят. Состояние здоровья матери в значительной степени определяет полноценность развития плода и качество молозива [Авдеенко В.С., 1993; Доценко А.В., 2000; Косухин А.В., 2005; Золотарев А.И., 2011; Шабунин С.В. и соавт., 2011; Алёхин Ю.Н., 2013; Лободин К.А. и соавт., 2014; Калюжный И.И. и соавт., 2016; Osorio J.S. et al., 2013]. И.Т. Шапошниковым и соавт. (2018) показано, что нарушения обмена веществ у глубоководных коров, в том числе белкового и углеводного обмена, дефицит кальция, функциональная недостаточность системы антиоксидантной

защиты, предрасполагают к развитию желудочно-кишечных и респираторных заболеваний их потомства.

Среди причин неонатальной заболеваемости и смертности одно из ведущих мест принадлежит гестозу (преэклампсии) [Авдеенко В.С., 1993; Колчина А.Ф., 2000; Золотарев А.И., 2011; Алёхин Ю.Н., 2013; Díaz Martínez L.A. et al., 2011; Mendola P. et al., 2015]. W. Szymonowicz и соавт. (1987), M. Nabli и соавт. (2007) установили тесную связь между частотой дыхательных нарушений у новорожденных и тяжестью преэклампсии у их матерей. Результаты медицинских исследований показали, что преэклампсия повышает шансы перинатальной смертности в 1,9-2,2 раза, респираторного дистресс-синдрома – в 2,0-3,7 раза, переходящего тахипноэ новорожденных – в 1,3-1,9 раза, апноэ – в 1,6-3,1 раза, асфиксии – в 1,5-4,9 раза [Mendola P. et al., 2015]. A. Cherif и соавт. (2008) обнаружили, что преэклампсия существенно повышает риск развития болезни гиалиновых мембран у недоношенных новорожденных.

Результаты исследований А.И. Золотарева (2011) показали, что телята, полученные от коров и первотелок с гестозом, принимают устойчивую позу стояния в течение 1-3 часов, сосательный рефлекс и мышечный тонус у них понижены, частота сердечных сокращений достигает 182, дыхательных движений – 80 в минуту, слизистая оболочка светло-розового цвета с синюшным оттенком. У 9,1% телят, полученных от первотелок с гестозом, имелось только четыре резца, а масса тела при рождении была на 12,5% ниже по сравнению с потомством здоровых животных. На пониженную жизнеспособность телят, полученных от коров с гестозом, указывают и другие авторы [Сороковой В.С., 1981, 1994; Криштофорова Б.В. и соавт., 1998].

У всех телят, полученных от коров и первотелок с гестозом, А.И. Золотаревым (2011) обнаружены морфологические изменения пупочной артерии и вены: сосуды кровенаполнены, просвет и диаметр их увеличены, эндотелий интимы местами разрыхленный, прерывистый, кровеносные сосуды

мышечной оболочки кровенаполнены, редко расположенные миоциты, между которыми встречаются вакуоли, увеличенные и разрыхленные коллагеновые волокна в адвентиции. Б.В. Криштофорова и соавт. (2003) при морфологическом исследовании котиледонов фетальной части плаценты коров, родивших телят с пониженной жизнеспособностью, установили кровенаполненность конечных ветвей пупочных артерий и вен хориальной пластинки, увеличение их диаметра и просвета, не спавшиеся сосуды, возрастание количества и разветвлений коллагеновых волокон в их наружной и появление вакуолей в средней оболочке. По данным В.С. Авдеенко (1993), А.Ф. Колчиной (2000), П.В. Родина и соавт. (2015) морфологические изменения в материнской и плодной частях плаценты коров при гестозе обусловлены интенсивными сосудистыми нарушениями с наличием экстравазатов, кровоизлияний, застойной гиперемии и дистрофических явлений в тканях. Результаты исследований А.И. Золотарева (2011) показали, что нарушения кровообращения в сосудах пуповины сопровождаются изменениями газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови новорожденных телят. У телят, полученных от матерей с признаками гестоза, парциальное давление кислорода и насыщение гемоглобина кислородом в венозной крови понижены на 9,0 и 21,1%, дефицит оснований повышен в 8,4 раза, а концентрация актуальных бикарбонатов, буферная емкость крови и бикарбонатное соотношение понижены на 3,8, 4,5 и 14,6% соответственно по сравнению с потомством здоровых коров [Золотарев А.И., 2011]. В.С. Авдеенко и соавт. (2006) установили, что у 62,4 и 26,0% телят, полученных от коров с гестозом, в неонатальный период регистрируются диспепсия и бронхопневмония.

В последние 10-15 лет в научной литературе активно обсуждаются вопросы влияния фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной задержки развития эмбриона и плода (ВЗРП) на морфофункциональное состояние органов дыхания и постнатальную адаптацию новорожденного.

Респираторные дисфункции у новорожденных телят, поросят, ягнят, жеребят с ВЗРП являются одним из ключевых факторов, которые приводят к гибели молодняка до отъема [Thornbury J.C. et al., 1993; Trahair J.F. et al., 1997; Rossdale P.D. et al., 2002; Wu G. et al., 2006]. Характерной особенностью таких новорожденных является постнатальные гипоксемия и гипогликемия, а также низкие энергетические запасы организма и нарушения механизмов терморегуляции, приводящие к повышенной их чувствительности к переохлаждению [Mellor D.J., 1983; Greenwood P.L. et al., 1998; Wu G. et al., 2006]. Как указывают O.J. Ginther и соавт. (1982), клиническое состояние и поведение новорожденных с ВЗРП может казаться нормальным, но их внутренние органы являются морфологически и функционально незрелыми, а респираторная и метаболическая адаптация к внеутробному существованию занимает значительно больше времени [Greenwood P.L. et al., 1998; Rossdale P.D. et al., 2002; Wu G. et al., 2004, 2006].

Результаты исследований по экспериментальному воспроизведению фетоплацентарной недостаточности и ВЗРП у овец, P.J. проведенных Rozance и соавт. (2011), показали значительное уменьшение числа радиальных альвеолярных клеток и плотности сосудов, что указывало на снижение альвеоляризации и васкуляризации в легких плода. J. Lipsett и соавт. (2006) при экспериментальном воспроизведении ВЗРП у овец путем карункулэктомии также наблюдали нарушение развития альвеол у плода. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что аномальное развитие легких может быть связано с нарушением функции эндотелиальных клеток легочных артерий и приводить к респираторным заболеваниям новорожденных, полученных от матерей с синдромом ВЗРП. C. Vose и соавт. (2009) и L. Gortner и соавт. (2011), обнаружили, что дыхательные нарушения у новорожденных, связанные с ВЗРП, не зависят от гестационного возраста при рождении и наблюдаются также у детей, рожденных в срок [Minior V.K. et al., 1998].

Е. Platz и соавт. (2008) считают, большинство случаев ВЗРП у людей связаны с фетоплацентарной недостаточностью. Беременность при этом сопровождается такими осложнениями, как нарушение плацентарного кровотока, снижение плацентарного переноса глюкозы и поступления к плоду незаменимых аминокислот, кислорода, анаболических факторов роста [Economides D.L. et al., 1989; Nicolini U. et al., 1990; Nieto-Diaz A. et al., 1996; Marconi A.M. et al., 1999; Wu G. et al., 2004; Reynolds L.P. et al., 2005; Tamashiro K.L. et al., 2010]. По мнению авторов, любое из перечисленных осложнений может внести свой вклад в патогенез респираторных заболеваний у новорожденных с ВЗРП, однако эти вопросы до сегодняшнего дня всё ещё не исследованы.

Важнейшим фактором, способствующим развитию респираторных заболеваний у новорожденных телят, является гипоксия плода [Золотарев А.И., 2011; Алёхин Ю.Н., 2013; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Шабунин С.В. и соавт., 2017]. Последняя регистрируется при осложнениях беременности, вызванных гестозом, экстрагенитальными заболеваниями у матерей, интоксикациях любой этиологии и патологических родах [Авдеенко В.С., 1993; Шерстенников И.Л., 1997; Алёхин Ю.Н., 2013; Шахов А.Г. и соавт., 2013]. Гипоксия плода сопровождается угнетением дыхательного центра, развитием оксидативного стресса и ацидоза вследствие повышения интенсивности анаэробного гликолиза [Федорова М.В., 1982; Девялтовская М.Г., 1997; Кореновский Ю.В., 2006; Луканская Е.Н., 2013].

Активизация дыхательного центра у теленка в норме происходит сразу после рождения и определяет его первый вдох [Акатов В.А. и соавт., 1977; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Jansen A.H. et al., 1988; Aylott M., 2006; Sharma A. et al., 2011]. При прохождении половых путей матери у плода нарастают ацидоз, гиперкапния и гипоксия. Эти изменения, а также воздействие на него проприорецептивных, тактильных и температурных стимулов после рождения

приводят к активизации ретикулярной формации ствола мозга и совокупности нервных образований дыхательного центра [Черницкий А.Е., 2012]. Воздух заполняет легкие. Благодаря этому создается функциональная остаточная емкость легких [Черницкий А.Е., 2012]. Расширяются легочные сосуды, снижается их сопротивление, повышается легочной кровотоки [Черницкий А.Е., 2012; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Aylott M., 2006; Sharma A. et al., 2011]. Закрываются фетальные шунты между большим и малым кругами кровообращения [Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Шахов А.Г. и соавт., 2013].

Изменения функционального состояние отделов ствола мозга, сопровождающие гипоксию, приводят в аспирации плодом амниотической жидкости вследствие преждевременных вдохов. Глубокая аспирация приводит к заполнению бронхов и респираторных отделов легких околоплодными водами, содержащим родовых путей, что формирует вторичные ателектазы и препятствует нормальному дыханию и газообмену новорожденного. Ателектазы в легких ведут к выбросу крови из правого отдела сердца в левый через овальное отверстие и артериальный (Боталлов) проток, минуя легкие, аналогично фетальной циркуляции крови [Федорова М.В., 1982; Сорокина С.Э., 2012; Алёхин Ю.Н., 2013; Шахов А.Г. и соавт., 2013].

При нарушениях компенсации послеродового ацидоза у телят нарушается поступление крови в сосуды легких, что существенно затрудняет их расправление [Золотарев А.И., 2011; Черницкий А.Е., 2012; Алёхин Ю.Н., 2013]. Это связано с угнетением дыхательного центра и высоким сопротивлением сосудов малого круга кровообращения у них [Черницкий А.Е., 2012; Алёхин Ю.Н., 2013]. При срыве постнатальной респираторной адаптации у новорожденного не происходит полного расправления легких [Черницкий А.Е., 2012]. В его крови продолжает нарастать парциальное давление углекислого газа, снижаются парциальное давление кислорода и уровень рН [Золотарев А.И., 2011; Луканская Е.Н., 2013; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Hilaire G. et al.,

1999; Vannucchi C.I. et al., 2012]. Околоплодные воды в дыхательных путях способствуют развитию катарального или катарально-гнойного воспаления бронхов и легких [Беляков И.М., 1975; Анохин Б.М. и соавт., 1991; Шахов А.Г. и соавт., 2000; Щербаков Г.Г. и соавт., 2009]. Длительная гипоксемия новорожденного сопровождается повреждениями эндотелия и базальной мембраны кровеносных сосудов, приводит к стазу, развитию отека и кровоизлияний [Золотарев А.И., 2011; Мирошниченко М.С. и соавт., 2013; Барина И.В. и соавт., 2015]. Если сравнивать таких телят со здоровыми и физиологически зрелыми новорожденными, то у них значительно позже появляется рефлекс сосания, и он менее выражен, что является одной из причин несвоевременного (и в недостаточном объеме) выпаивания им материнского молозива [Золотарев А.И., 2011; Eigenmann U.J. et al., 1983; Kudlác E. et al., 1983].

Нарушения постнатальной адаптации, предрасполагающие к развитию респираторных заболеваний у телят. Постнатальная адаптация теленка сопровождается изменениями практически во всех функциональных системах его организма. То, как она пройдет во многом зависит от течения внутриутробного периода развития, нарушений анте- и интранатального происхождения [Черницкий А.Е., 2012; Алёхин Ю.Н., 2013]. Транзиторные состояния новорожденного проходят с завершением его адаптации, вскоре после рождения [Шабалов Н.П., 2004]. В первые 30 минут после рождения у телят наблюдается острая респираторно-гемодинамическая адаптация [Шахов А.Г. и соавт., 2013; Varga J. et al., 2001; Aylott M., 2006; Vannucchi C.I. et al., 2012]. Следующие 6 часов можно обозначить как период аутостабилизации и синхронизации основных функциональных систем [Шахов А.Г. и соавт., 2013; Sharma A. et al., 2011; Murray C.F. et al., 2013]. Напряженная метаболическая адаптация у телят обычно продолжается от 72 до 96 часов после рождения [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Steinhardt M. et al., 1995;

Sharma A. et al., 2011]. У особей с маргинальной и низкой жизнеспособностью срыв адаптации может приводить к развитию патологий [Шабалов Н.П., 2004; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Steinhardt M. et al., 1995; Poulsen K.P. et al., 2009; Murray C.F. et al., 2013].

Результаты исследований Х.Б. Баймишева и соавт. (2013), Б.В. Криштофоровой и соавт. (2018) показали, что у здоровых телят с высокой жизнеспособностью неонатальный период продолжается 10-14 суток (его завершение по времени совпадает с началом функционирования преджелудков), у новорожденных с признаками пренатальной недоразвитости – может увеличиваться в 2-3 раза. При этом авторы указывают, что телята с высокой жизнеспособностью в условиях современных молочных комплексов составляют не более 7-15% поголовья, с пониженной жизнеспособностью – 55-60% всех новорожденных [Баймишев Х.Б. и соавт., 2013].

С разрывом пуповины и началом легочного дыхания у теленка происходит расширение грудной клетки, расправление легких, которые уже никогда не принимают своей исходной величины [Акатов В.А. с соавт., 1977; Шахов А.Г. с соавт., 2013]. В неонатальный период развития продолжается формирование аэрогематического барьера и сурфактантной системы легких, происходит расправление бронхиол и альвеол [Шахов А.Г. с соавт., 2013].

Результатами исследований В.В. Лемещенко и соавт. (2017) обнаружили морфофункциональную незавершенность паренхимы легких у ягнят в неонатальный период. Авторы показали, что у 1-7-ми дневных ягнят малая глубина дыхания компенсируется высокой его частотой. Альвеолы в этом возрасте представлены зияющими ячейками с неодинаковой степенью расправленности; обнаруживаются частично или полностью спавшиеся, не участвующих в газообмене, поперечник которых составляет менее 37,3 мкм. Такие альвеолы имеют вид рассеянных мелких эпителиальных островков – утробных дистелектазов. Наибольшее количество утробных дистелектазов

выявлено в верхушечных и добавочной долях легких. Показано, что при спадении альвеол капилляры располагаются более компактно относительно друг друга, их просветы сдавливаются, а не участвующий в газообмена ацинус, либо дистелектатический участок, не имеет достаточного кровоснабжения. Заметные структурные перестройки в паренхиме легких с сокращением участков дистелектазов в верхушечных и добавочной долях и приобретением альвеолами характерной периферической долевого органотопии с четкими границами происходят лишь к 12-м суткам жизни [Лемещенко В.В. и соавт., 2017]. Для новорожденных животных в этот период особенно опасны нарушения параметров микроклимата, высокая микробная контаминация и низкая температура воздуха в помещении профилактория [Ефанова, Л.И., 1991; Щербаков Г.Г. и соавт., 2009; Шахов А.Г. и соавт., 2013].

Протяженность верхних дыхательных путей и бронхов у новорожденных значительно меньше, чем у взрослых животных, их слизистая оболочка обильно снабжается кровеносными и лимфатическими сосудами, более рыхлая и содержит большое количество воды (следовательно, более проницаема для возбудителей инфекции) [Ефанова, Л.И., 1991; Шахов А.Г. и соавт., 2013]. Эти особенности дыхательной системы способствуют быстрому переходу воспалительного процесса с верхних дыхательных путей на нижние отделы респираторного тракта.

При отсутствии специфических гуморальных антител или их низком содержании инфицирование телят возбудителями, включая условно-патогенные микроорганизмы, циркулирующие среди взрослых животных, происходит уже в первые сутки жизни. Особенно опасными являются бактерионосители, вирусоносители, инфицированные их выделениями объекты, инвентарь и т.п. для телят первых 3-х дней жизни, у которых в неонатальный период формируется микробиоценоз открытых полостей, в том числе дыхательных путей [Ефанова Л.И., 1991; Шахов А.Г. и соавт., 2014].

Как показали результаты исследований D.M. Weaver и соавт. (2000), I. Lorenz (2004), М.И. Рецкого и соавт. (2010), А.И. Золотарева (2011) по характеру кислотно-основного состояния крови новорожденного можно судить об уровне его адаптационных возможностей, обеспечивающих устойчивость к заболеваниям инфекционной природы. Т.Е. Besser и соавт. (1990) обнаружили, что концентрация иммуноглобулина G в сыворотке у телят с дыхательным ацидозом снижается. Н. Tyler и соавт. (1991) – что у телят в состоянии гипоксии в первые 18 часов после рождения происходит замедленное поглощение иммуноглобулина G из кишечника. Однако уже после второго кормления молозивом у таких телят наблюдается нормальная абсорбция иммуноглобулина G. За исключением различий во времени абсорбции, интенсивность поглощения иммуноглобулинов G из кишечника и их концентрация в сыворотке крови у нормоксических и гипоксических телят практически не отличались. Время «прерывания» всасывания колостральных иммуноглобулинов из кишечника возрастало с 20 часов у нормоксических телят до 40 часов у особей в состоянии гипоксии [Tyler H. et al., 1991].

Н.Н. Каверин (2005) обнаружил, что у телят с уровнем иммуноглобулина G в сыворотке крови через 48 часов после рождения менее 10 г/л (иммунодефицитное состояние) на фоне кислородного голодания тканей и довольно низкого содержания кислорода в крови интенсивнее протекают процессы анаэробного окисления. У таких животных было повышено содержание в крови лактата на 49,0% ($p < 0,05$), пирувата на 6,0% ($p < 0,05$) и показателя их соотношения на 40,5% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с группой телят, у которых концентрация иммуноглобулинов G превышала 10 г/л [Каверин Н.Н., 2005]. Методом корреляционного анализа установлено, что пониженное содержание в сыворотке крови новорожденных телят иммуноглобулинов в значительной степени связано с концентрацией углекислоты и парциальным давлением углекислого газа в крови,

характеризующими респираторный компонент ацидоза, и в меньшей степени – с дефицитом и общей суммой буферных оснований, характеризующими его метаболический компонент [Каверин Н.Н., 2005]. Прямые зависимости обнаружены также между содержанием иммуноглобулинов в сыворотке крови телят и уровнем рН крови ($r = +0,58$, при $p < 0,05$), бикарбонатным соотношением и насыщением гемоглобина кислородом [Каверин Н.Н., 2005].

Г.Н. Блинецова (2010) выявила наличие прямой линейной зависимости ($r = +0,86$, при $p < 0,001$) между уровнем общих иммуноглобулинов в сыворотке крови телят в суточном возрасте и содержанием стабильных метаболитов оксида азота через 30 мин - 1 ч после рождения (до выпойки молозива). Автором установлено, что телята с пониженным (менее 8 г/л) уровнем иммуноглобулинов до выпойки молозива характеризовались более низким содержанием стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови – на 35,9% ниже по сравнению с животными с концентрацией общих иммуноглобулинов более 10 г/л (в суточном возрасте). Выявлено, что уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови телят в первые сутки после рождения существенным образом зависит состояния баланса в системе «пероксидное окисление липидов-антиоксидантная защита». Чем сильнее выражено состояние оксидативного стресса у телят, тем ниже содержание колостральных иммуноглобулинов в сыворотке их крови [Блинецова Г.Н., 2010]. Неонатальный ацидоз способен активизировать повреждение мембранных структур клеток, главным образом, за счет супероксид-аниона, который угнетающе действует на активность АТФ-аз и транспорт ионов кальция [Каверин Н.Н., 2005]. При повышенной концентрации протонов в крови образуется гораздо более токсичный гидроксильный радикал, который способен вызывать полное разобщение процессов окислительного фосфорилирования [Каверин Н.Н., 2005]. Переход обратимых окислительных повреждений в необратимые во многом обусловлен изменением спектра свободных радикалов

в условиях снижения рН среды со смещением от образования супероксид-аниона к генерации более агрессивных производных [Каверин Н.Н., 2005]. Таким образом, снижение рН крови при ацидозе стимулирует процессы генерации гидроперекисных и гидроксильных радикалов из супероксид-аниона [Каверин Н.Н., 2005; Рецкий М.И. и соавт., 2010].

Неонатальный ацидоз вызывает определенные изменения и в клеточном составе крови новорожденных. К.М. Hanlon-Lundberg и соавт. (2000) обнаружили зависимость между увеличением числа лейкоцитов в пуповинной крови и тяжестью ацидоза у новорожденных. Снижение рН крови сопровождалось увеличением числа лейкоцитов ($15,0 \times 10^9/\text{л}$ против $12,4 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), лимфоцитов ($4,43 \times 10^9/\text{л}$ против $3,59 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$) и нейтрофилов ($9,08 \times 10^9/\text{л}$ против $7,71 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$). Установлено, что повышение числа лейкоцитов в пуповинной крови связано с увеличением дефицита оснований [Hanlon-Lundberg К.М. et al., 2000]. Результаты исследований G. Scannell (1996) и Н.Н. Simms и соавт. (1997) показали, что гипоксия и оксидативный стресс у новорожденных ухудшают клеточный ответ на инфекцию. Повышенная концентрация нейтрофилов в крови (независимо от вызвавших её причин) не может значительно возрасти в ответ даже на достаточно сильные раздражители. Известно, что индивидуальные особенности реакции организма определяются исходными величинами изучаемых параметров [Власов В.В., 1994]. Согласно «закону исходной величины», впервые описанного J. Wilder в 1957 г., изменение любого параметра (разность исходной и конечной величин) будет тем меньше, чем выше его исходные значения. Повышенный уровень лейкоцитов в периферической крови при рождении приводит к уменьшению возможностей дальнейшей стимуляции функции костного мозга.

Стрессы, как факторы, предрасполагающие к развитию респираторных заболеваний у телят. Воздействие стресс-факторов различной природы может существенно изменять реакцию животных во время первичной вирусной

инфекции дыхательных путей [Hoerlein A.B. et al., 1957; Jensen R. et al., 1976] и приводить к быстрому распространению респираторных болезней среди восприимчивого поголовья [Ефанова Л.И. и соавт., 2004; Blecha F.S. et al., 1984; Haley D.B. et al., 2005; Aich P. et al., 2007; Step D.L. et al., 2008]. А.В. Hoerlein и соавт. (1957) и R. Jensen и соавт. (1976) обнаружили зависимость между стрессом и увеличением случаев респираторных инфекций, а также тяжести их течения у телят. Среди наиболее значимых стрессоров авторы называют транспортировку, отъем (перевод на растительные корма), перегруппировку, а также различные нарушения в кормлении. Моноинфекции, вызываемые вирусом ИРТ или *M. haemolytica*, у молодняка крупного рогатого скота редко протекают с летальным исходом. Однако результаты исследований L.A. Babiuk и соавт. (1987) показали, что экспериментальное аэрозольное заражение телят *M. haemolytica* через 4 дня после ИРТ приводит к тяжелому течению болезни с гибелью от 30 до 70% зараженных животных. R.F. Slocombe и соавт. (1985) и H.S. Yoo и соавт. (1995) установили, что иммунные механизмы, вовлеченные в развитие летальной вторичной инфекции *M. haemolytica*, включают изменение функции альвеолярных макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов, снижение NK-клеточной активности и повышенную выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-8 и ФНО- α . Последующие исследования [Bach A. et al., 2011; Hodgson P.D. et al., 2012] показали, что реакция на стресс, связанный с перегруппировкой и отъемом, значительно изменяет характер вирусно-бактериальной синергии, повышает тяжесть течения и летальность респираторных заболеваний у телят.

Н.Н. Шульга и соавт. (2016) указывают что, основная масса телят болеет бронхитом и пневмонией в возрасте до одного месяца, через 7-10 дней после перевода их из индивидуальных клеток (домиков) профилактория в групповые станки телятника. После попадания в группу у телят начинает выстраиваться иерархия: животные конфликтуют между собой, за корм и место

отдыха. Чем больше группа, тем сильнее выражен стресс, который ведет к снижению общей резистентности организма и ослаблению иммунитета [Шульга Н.Н. и соавт., 2016]. С.С. Дикунина и соавт. (2015), Н.Н. Шульга и соавт. (2016) обнаружили, что заболеваемость телят респираторными болезнями в этот период существенно зависит от уровня их стрессоустойчивости.

Нарушения в кормлении и несоблюдение зоогигиенических правил содержания телят (температуры, влажности, других параметров микроклимата, правил дезинфекции помещений и инвентаря) существенно повышают риск развития респираторных заболеваний [Ефанова Л.И., 1991; Шахов А.Г., 2005; Карпуть И.М. и соавт., 2008; Щербаков П.Н. и соавт., 2018; Lundborg G.K. et al., 2005; Lago A. et al., 2006].

Связь респираторных, желудочно-кишечных заболеваний и омфалита. Заболевания инфекционной природы у телят нередко сопровождаются одновременным поражением желудочно-кишечного и респираторного тракта и регистрируются уже в первую неделю жизни, принимая массовый характер после перевода их из одной технологической группы в другую [Ефанова Л.И. и соавт., 2012; Шульга Н.Н. и соавт., 2019; Vach A. et al., 2011]. Общность парасимпатической иннервации легких, восходящей и части поперечно-ободочной кишки во многом объясняет патогенетическую связь воспалительных заболеваний кишечника и органов дыхания [Лазебник Л.Б. и соавт., 2012]. Более 70% волокон, составляющих блуждающий нерв, при воспалительных заболеваниях кишечника несут патологически измененные афферентные импульсы в бульбарные центры вагуса, нарушая проницаемость альвеолярного эпителия, сокращение гладких мышц дыхательных путей и секрецию бронхиальных желез [Лазебник Л.Б. и соавт., 2012].

И.И. Калюжный и соавт. (2016) обнаружили, что переболевание телят гастроэнтеритом существенно повышает риск развития у них респираторных заболеваний. Установлено, что после гастроэнтерита средней тяжести

респираторный синдром регистрируется у 38,5%, а после тяжелого течения болезни у 47,3% телят, при этом в большинстве случаев развивается неспецифическая бронхопневмония, вызванная ассоциацией бактерий, ранее выделенных от больных с диареей [Калюжный И.И. и соавт., 2016]. Результаты исследований Р.Т. Маннаповой и соавт. (2011) показали, что диарея у новорожденных телят приводит к развитию вторичных иммунодефицитов, характеризующихся иммуноцитологическим истощением красного костного мозга и проявляющихся снижением продукции эритроидных, лимфоидных клеток и клеток зернистого ростка лейкоцитов.

А.И. Золотаревым (2011) изучена связь респираторных заболеваний телят и омфалита. Достоверно, что при легком, умеренно-тяжелом и тяжелом течении омфалита респираторный синдром регистрируется соответственно у 43,5, 80,0 и 100,0% телят [Золотарев А.И., 2011]. А.Е. Черницким и соавт. (2012) у телят, больных омфалитом, в возрасте 4-х суток обнаружены изменения в составе конденсата выдыхаемого воздуха, отражающие нарушения метаболической и влаговыведительной функций легких, за 7-16 суток до проявления симптомов поражения органов дыхания.

Представленные данные позволяют предположить наличие общих механизмов в патогенезе желудочно-кишечных, респираторных заболеваний и омфалита у новорожденных телят, а также важную роль воспалительных процессов различной локализации в развитии вторичных иммунодефицитных состояний.

1.3. Диагностика респираторных заболеваний у телят

Для диагностики респираторных заболеваний телят применяют клинические, патологоанатомические и лабораторные методы исследования [Шахов А.Г. и соавт, 2000; Сноз Г.В., 2006; Черницкий А.Е., 2009; Уша Б.В. и

соавт., 2013; Fulton R.W. et al., 2012]. Золотым стандартом диагностики является обнаружение специфических патоморфологических изменений в органах и тканях павших и вынужденно убитых животных и выделение возбудителей вирусных и (или) бактериальных инфекций, участвующих в этиологии респираторных заболеваний телят, при лабораторном (бактериологическом, вирусологическом, молекулярно-генетическом) исследовании материала [Ефанова Л.И., 1991; Шахов А.Г. и соавт., 2000; Fulton R.W. et al., 2012].

Инфекции, сопровождающиеся поражением органов дыхания, у телят первого месяца жизни, нередко, имеют смешанный характер, однотипную клиническую и патологоанатомическую картину, поскольку над пролиферативными процессами у них доминируют альтерация тканей и экссудативно-сосудистые реакции [Ефанова Л.И., 1991; Шахов А.Г. и соавт., 2000; Магомедов М.З., 2007; Яшин Д.А., 2009; Сулейманов С.М. и соавт., 2010; Кудряшов А.А. и соавт., 2017]. Всё это затрудняет дифференциальную диагностику в условиях фермы.

Как указывают R.W. Fulton и соавт. (2012), обнаружение специфических возбудителей (вирусов, бактерий) подтверждает наличие инфекции; вирусов и (и/или) бактерий и характерных патоморфологических изменений – болезни (которая может протекать клинически или субклинически); возбудителей инфекции, патоморфологических изменений и симптомов – доказывает клиническое заболевание. Результаты серологических исследований, по мнению авторов, хорошо отражают историю взаимодействия организма животного с возбудителем инфекции, но не доказывают наличие болезни.

Для прижизненной диагностики заболеваний органов дыхания у телят применяют общие (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) и специальные (риноскопия, ларингоскопия, бронхоскопия, ринография, пневмография, рентгенография, флюорография, ультразвуковое исследование органов грудной клетки, биопсия легкого, лабораторный анализ крови, конденсата выдыхаемого

воздуха, носовых истечений, мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости и пунктата грудной полости) методы исследования [Шахов А.Г. и соавт., 2000; Сноз Г.В., 2006; Черницкий А.Е., 2009; Уша Б.В. и соавт., 2013; Reinhold P. et al., 2002; Poulsen K.P. et al., 2009; Burgess V.A. et al., 2013; Prohl A. et al., 2014; Ollivett T.L. et al., 2016].

В комплексном исследовании органов дыхания у телят важная роль принадлежит методам функциональной диагностики (спирометрия, оценка реакции на прогон, апноэ), которые позволяют выявлять наличие дыхательной недостаточности задолго до появления её первых симптомов, установить степень выраженности и проследить динамику изменений при развитии заболевания и в процессе лечения [Черницкий А.Е., 2009; Uystepruyst C. et al., 2000; Reinhold P. et al., 2002; Jaeger J. et al., 2007].

Широкое распространение в странах ЕС и США получили системы балльной оценки состояния телят при респираторных заболеваниях. Впервые балльный принцип оценки симптомов поражения органов дыхания у телят, экспериментально зараженных вирусом РСИ и ВД-БС, был предложен L.H. Thomas и соавт. в 1977 году. Однако система, предложенная авторами, не нашла практического применения в условиях животноводческих комплексов, поскольку включает большое число (17) исследуемых параметров, в том числе гематологические показатели, и основывается на специфических клинических признаках, обнаруживаемых у телят при экспериментальной РСИ и ВД-БС. Вторая система WI была разработана в 2008 году в университете Висконсин (Мэдисон, США) под руководством S.M. McGuirk [McGuirk S.M., 2008]. Она учитывает пять клинических показателей: ректальную температуру, наличие/отсутствие спонтанного и индуцированного кашля, носовых истечений, выделений из глаз (и их характер), состояние ушей, положение головы и тела животного (стояние с опущенной головой, лежание с вытянутой шеей). Для каждого из показателей определены четыре интервала его качественных или

количественных изменений, оцениваемые в баллах (рисунок 1). Телята, набравшие сумму баллов от 0 до 3, считаются клинически здоровыми, 4 балла – относятся к группе риска и требуют дополнительных исследований, 5 баллов и более – больные, нуждаются в лечении [Poulsen K.P. et al., 2009; McGuirk S.M. et al., 2014].

Критерии оценки состояния телят при респираторных заболеваниях			
0	1	2	3
Ректальная температура			
37,5-38,2	38,3-38,8	38,9-39,4	≥ 39,5
Кашель			
Отсутствует	Индукцированный единичный кашель	Индукцированный повторяющийся или спонтанный кашель	Самопроизвольный повторяющийся кашель
Выделения из носа			
Нормальные прозрачные выделения	Незначительные односторонние мутные выделения	Двусторонние мутные или обильные слизистые выделения	Обильные двусторонние слизисто-гнойные
			
Оценка состояния глаз			
В норме	Незначительные выделения из глаз	Двусторонние выделения из глаз	Обильные выделения из глаз
			
Оценка состояния ушей			
В норме	Потряхивание ухом или головой	Легкое обвисание одного уха	Опущена голова или повисли оба уха
			

Рисунок 1 – Критерии оценки состояния телят при респираторных заболеваниях в баллах по системе WI [Poulsen K.P. et al., 2009].

S. Buczinski и соавт. (2014) показали, что чувствительность и специфичность системы WI для диагностики пневмонии у телят составляет 55,4

и 58,0% соответственно. Обнаруженная в исследовании S.S. Aly и соавт. (2014) чувствительность системы WI для диагностики пневмонии у телят (56,1%) была подобна той, о которой сообщали S. Buczinski и соавт. (2014), однако, специфичность оказалась выше (93,1% против 58,0%). Такая разница может быть связана с тем, что в первом случае для выявления патологических изменений в легких авторы использовали только ультразвуковое исследование грудной клетки, а во втором – дополняли его аускультацией.

Третья система, известная как DART (депрессия, аппетит, дыхание, температура), была разработана R.J. Panceria и соавт. (2010) для выявления на выпасе (в загоне) телят с признаками респираторных заболеваний, нуждающихся в лечении. Данная система редко используется в научных исследованиях (по крайней мере, мы не встретили упоминаний о ней), вероятно, из-за трудностей стандартизации, поскольку авторами не были определены вес клинических признаков и точки принятия решений.

Большой интерес представляют результаты исследования W.J. Love и соавт. (2014) по оценке взаимосвязей между выделением потенциальных возбудителей респираторных инфекций (ИРТ, РСИ, ВД-БС, анаэробные бактериальные патогены, *Mycoplasma spp.*) из носоглоточных смывов телят и оценкой клинического состояния животных по системе WI. Телята, которые отвечали любому из следующих трех критериев, были классифицированы авторами как «животные с респираторными заболеваниями» (первая группа): 1 – положительный результат ПЦР-исследований носоглоточных смывов на РСИ, ИРТ или ВД-БС; 2 – обнаружен любой бактериальный аэробный патоген и суммарная оценка по системе $WI \geq 5$; 3 – выделены *Mycoplasma spp.* и оценка клинического состояния по системе $WI \geq 5$; остальные животные определены как «отрицательный контроль» (вторая группа). Всего было исследовано 2030 телят голштинской породы в возрасте 23-69 дней. Геном вируса РСИ был обнаружен в верхних дыхательных путях 169 (8,3%) телят, ИРТ и ВД-БС – не

выделен. Патогенные аэробы выделены из носоглоточных смывов 911 (44,9%) телят, *Mycoplasma spp.* – 1234 (60,8%) животных. По крайней мере, один патоген (вирус РСИ, *Mycoplasma spp.*, *Histophilus somni*, *Pasteurella multocida*, *Bibersteinia trehalosi* или *Mannheimia haemolytica*) был обнаружен у 811 (40,0%) телят. В общей сложности 932 (45,9%) телят имели суммарную оценку по системе WI 5 баллов или выше. 869 телят были классифицированы как «животные с респираторными заболеваниями», 1161 – как «отрицательный контроль». Тахипноэ было отмечено у 455 (52,4%) больных и 51 (4,4%) телят контрольной (второй) группы, одышка – у 172 (19,8%) и 12 (1,0%) животных первой и второй групп соответственно. Кашель (1-3 балла) регистрировали у 633 (72,8%) больных и 107 (9,1%) телят контрольной группы, в том числе самопроизвольный кашель (2-3 балла) – у 373 (42,9%) и 49 (4,2%) животных первой и второй групп соответственно. Носовые истечения (1-3 балла) наблюдали у 629 (72,4%) и 180 (15,5%), выделения из глаз – у 283 (32,6%) и 103 (8,9%) телят первой и второй групп соответственно. Повышенную температуру тела (39,5°C и выше) отмечали у 475 (54,7%) больных и 46 (4,0%) телят контрольной группы. Таким образом, наибольшую значимость при диагностике респираторных заболеваний у телят имели определение кашля (чувствительность 72,8%, специфичность 90,9%), носовых истечений (чувствительность 72,4%, специфичность 84,5%), тахипноэ (чувствительность 52,4%, специфичность 95,6%) и гипертермии 39,5°C и выше (чувствительность 54,7%, специфичность 96,0%) [Love W.J. et al., 2014].

Одним из важнейших клинических признаков поражения органов дыхания является кашель. Его продолжительность, болезненность, частота, сила и характер проявления (сухой или влажный, глухой или звонкий) позволяют судить о силе мышц-экспираторов, эластичности тканей легких, локализации патологического процесса в органах дыхания и характере течения болезни. В зависимости от длительности принято различать острый, подострый и

хронический кашель, от экспекторации – продуктивный, сопровождающийся отхождением мокроты, и непродуктивный (сухой). По данным R.S. Irwin и соавт. (2000) до 86% случаев острого кашля связано с респираторными инфекциями. При подостром течении болезни чаще всего говорят о «постинфекционном» кашле (англ. postinfectious cough), который может сохраняться после перенесенных вирусных и бактериальных инфекций, проявляющихся поражением органов дыхания [Braman S.S., 2006], при персистенции микоплазм или хламидий [Davis S.F. et al., 1995]. Однако он может быть вызван и снижением порога чувствительности кашлевых рецепторов при остром процессе [Аверьянов А.В., 2007]. В таком случае частота и интенсивность кашля со временем будут снижаться [Аверьянов А.В., 2007]. В некоторых случаях, несмотря на тяжелое воспалительное поражение дыхательных путей, легких и плевры, кашлевой рефлекс подавляется. Обычно это связано с тяжелой интоксикацией и угнетением нервной системы. Подавление кашлевого рефлекса рассматривается как неблагоприятный прогностический признак [Аверьянов А.В., 2007].

При отсутствии самопроизвольного кашля его вызывают искусственно: пальпацией первого и последнего колец трахеи, H_2O_2 -индуцированной бронхоконстрикцией, применением аэрозолей раздражающих веществ (однохлористый йод, трийод-этиленгликоль, йодистый алюминий и др.) или прогоном [Беляков И.М., 1975; Сноз Г.В., 2006; Золотарев А.И. и соавт., 2008; Черницкий А.Е., 2009; Уша Б.В., и соавт., 2013]. Поскольку чувствительность слизистой дыхательных путей при воспалении повышена, раздражение её любым из представленных выше способов провоцирует кашель [Сноз Г.В., 2006; McGuirk S.M., 2008].

Другим важным симптомом поражения органов дыхания у телят является одышка (диспноэ) – «укорочение дыхания, субъективное затруднение или нарушение дыхания» [Чучалин А.Г., 2004; Абросимов В.Н., 2007]. Одышка

(диспноэ) – основной, хотя и не обязательный компонент дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность у животных может протекать без одышки и, напротив, одышка может быть без дыхательной недостаточности [Campbell E.J., 2000]. Согласно данным W.J. Love и соавт. (2014), при инфекциях, сопровождающихся поражением органов дыхания у телят, одышка регистрируется в 19,8% случаев, специфичность признака составляет 99,0%.

Одышку не следует путать с тахипноэ (учащенным дыханием). W.J. Love и соавт. (2014) показали, что тахипноэ регистрируется у 52,4% телят с респираторными заболеваниями. При этом частота дыхания у клинически здоровых телят в суточном возрасте не должна превышать 60, в возрасте 2-7 дней 40, в 10-30 дней 30 в минуту соответственно [Шахов А.Г. и соавт., 2013; Poulsen K.P. et al., 2009].

W.J. Love и соавт. (2014) обнаружили, что до 72,4% случаев носовых истечений у телят связано с респираторными инфекциями. Первоначально из носовых ходов телят выделяется серозный экссудат, который затем становится серозно-слизистым, слизисто-гнойным или фибринозным (в зависимости от этиологии). В начале болезни носовые истечения, как правило, односторонние, затем двусторонние. При ассоциированных вирусно-бактериальных инфекциях у телят чаще отмечают двусторонние мутные (непрозрачные) или обильные серозно-слизистые выделения (37,1% случаев), реже обильные двусторонние слизисто-гнойные выделения (7,8% случаев) [Love W.J. et al., 2014]. Авторы обращают внимание на наличие носовых истечений и у 15,5% телят, из носоглоточных смывов которых не были выделены специфические патогены (вирус РСИ, ИРТ, ВД-БС, *Mycoplasma spp.*, *Histophilus somni*, *Pasteurella multocida*, *Bibersteinia trehalosi* или *Mannheimia haemolytica*) [Love W.J. et al., 2014]. Мы связываем этот факт с активизацией условно-патогенной микрофлоры верхних дыхательных путей на фоне иммунодефицитного состояния животных (уровень общего белка в сыворотке крови менее 52 г/л).

Выделения из глаз регистрируют у телят при ПГ-3, ИРТ, аденовирусной инфекции, хламидиозе, микоплазмозе, пастереллезе, сальмонеллезе, стрептококкозе, реже при других инфекциях, сопровождающихся поражением органов дыхания [Ефанова Л.И., 1991; Шахов А.Г. и соавт., 2000; McGuirk S.M., 2008; Fulton R.W., 2009; Poulsen K.P. et al., 2009; Love W.J. et al., 2014]. При этом W.J. Love и соавт. (2014) наблюдали выделения из глаз у 8,9% телят без признаков респираторной патологии.

Важное значение в диагностике респираторных заболеваний телят принадлежит специальным методам клинического исследования – пальпации, перкуссии, аускультации, а также ультразвуковой эхографии и рентгенографии. Результаты исследований О.А. Бакаева (1985) и Р.Г. Мустакимова (1985) доказали высокую информативность флюорографических исследований грудной клетки телят для выявления патологических изменений в легких. Однако метод не рекомендуется для частых исследований животных из-за радиационной нагрузки на их организм. Сравнивая эффективность рентгенографии и ультразвуковой эхографии, V.B. Reef и соавт. (1991) обнаружили, что последняя является более информативным инструментом для выявления повреждений легких и плеврального выпота у телят. Согласно экспериментальным данным T.L. Ollivett и соавт. (2013), применение ультразвуковой эхографии позволяет выявлять даже субклинические поражения легких у телят через 120 минут после заражения их *Mannheimia haemolytica* [Ollivett T.L. et al., 2013]. Динамика развития симптомов поражения органов дыхания при респираторных инфекциях у телят не всегда согласуется с результатами ультразвуковой эхографии грудной клетки и спирометрическими данными [Reinhold P. et al., 2002; Abutarbush S.M. et al., 2012; Buczinski S. et al., 2014]. Ультразвуковая эхография может быть полезным инструментом при определении степени поражения легких у телят, как при наличии, так и в отсутствии явных клинических признаков респираторных заболеваний [Ollivett

T.L. et al., 2011, 2015; Abutarbush S.M. et al., 2012], однако метод мало эффективен для диагностики воспаления верхних дыхательных путей (трахеиты, бронхиты).

Среди неинвазивных методов диагностики респираторных заболеваний у телят свое значение сохраняет аускультация гортани, трахеи и грудной клетки [Сноз Г.В., 2006; Уша Б.В. и соавт., 2013; Жуков М.С., 2017; Aly S.S. et al., 2014; Buczinski S. et al., 2014; Moisés S.J. et al., 2019]. Для устранения субъективности метода С.В. Шабунин и соавт. (2017) рекомендовано использовать для аускультации специальные устройства с функцией записи звуковых колебаний и передачи данных на персональный компьютер для дальнейшего их спектрального анализа. В ходе компьютерного анализа звукового файла определяют ритм и продолжительность дыхательных циклов, соотношение фаз вдоха и выдоха (в норме – 1,0-1,35), частотные характеристики и интенсивность дыхательных звуков при 200, 750, 1000 и 1400 Гц [Шабунин С.В. и соавт., 2017]. Показано, что у здоровых телят интенсивность звука при трахеофонографии во время спокойного дыхания на частоте 200 Гц составляет менее 30 дБ, на частотах 750, 1000 и 1400 Гц – соответственно 57, 62 и 64 дБ или менее [Жуков М.С., 2017; Шабунин С.В. и соавт., 2017]. Повышение интенсивности звука более 30 дБ на частоте 200 Гц свидетельствует о патологических изменениях в трахее, главных бронхах и бронхах правой верхушечной доли, более 57 дБ на частоте 750 Гц – о поражении крупных бронхов, более 62 дБ на частоте 1000 Гц – бронхов среднего диаметра, не имеющих хрящевого каркаса, а также дольковых бронхов в краниальной доле [Жуков М.С., 2017], более 64 дБ на частоте 1400 Гц – о поражении дольковых бронхов и альвеол [Жуков М.С., 2017; Шабунин С.В. и соавт., 2017].

Для диагностики бронхопневмонии бактериальной этиологии у телят К.Р. Poulsen и соавт. (2009) рекомендуют проведение бронхоальвеолярного лаважа. Процедура выполняется после предварительной седации животных ксилазином.

Образцы бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), полученной после двух последовательных промываний (из двух легких) смешивают и охлаждают, пробы должны быть проанализированы в течение 2-х часов. 5 мл БАЛЖ направляют на бактериологические, оставшийся объем – на цитологические исследования. БАЛЖ, содержащая более 10^6 КОЕ/мл бактерий, или положительная при исследовании на *Mycoplasma bovis*, подтверждает наличие бронхопневмонии. Непропорциональное снижение доли макрофагов ($< 75\%$) или увеличение нейтрофилов ($> 25\%$) в БАЛЖ свидетельствует о воспалительной реакции в независимости от результатов бактериологических исследований. Процедура позволяет обследовать от 6 до 8 телят за 2 часа и может быть выполнена как в условиях клиники, так и на ферме [Poulsen K.P. et al., 2009]. В силу инвазивности (травматичности) метода, бронхоальвеолярный лаваж не рекомендуется повторять через короткие промежутки времени, что ограничивает его использование в эксперименте и клинике.

Альтернативой проведению бронхоальвеолярного лаважа у телят может быть исследование конденсата выдыхаемого воздуха [Черницкий А.Е., 2009; Reinhold P. et al., 2000; Schröder C., 2006; Cathcart M.P. et al., 2012]. Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) – наиболее предпочтительный термин для обозначения образца (в жидкой или твердой фазе), полученного путем охлаждения выдыхаемого воздуха [Horváth I. et al., 2005]. Выдыхаемый теленком воздух представляет собой аэрозоль, состоящий из газообразной дисперсионной среды и взвешенной в ней жидкой дисперсной фазы (аэрозольных частиц) [Черницкий А.Е., 2009; Schröder C., 2006]. Аэрозоль образуется путем конденсации перенасыщенного водяного пара (с ним выводятся растворимые в воде летучие соединения) и диспергирования нелетучих веществ бронхоальвеолярной жидкости. Предполагается, что часть веществ из жидкости, покрывающей эпителий дыхательных путей, переходит в

выдыхаемый аэрозоль в турбулентном воздушном потоке [Климанов И.А., 2006; Добрых В.А. и соавт., 2008; Reinhold P. et al., 2010].

В отличие от бронхоальвеолярного лаважа, сбор КВВ – абсолютно неинвазивная процедура, которая не оказывает никакого влияния на легкие и воздухоносные пути и не требует седации животного. Исследования последних лет показали, что КВВ, помимо воды, содержит большое число соединений различной природы – пептиды, аминокислоты, аммиак, перексид водорода, изопростаны, лейкотриены, метаболиты оксиды азота, цитокины, макро-, микроэлементы и другие, многие из которых могут быть маркерами воспалительных заболеваний органов дыхания [Гельцер Б.И. и соавт., 2000; Черницкий А.Е., 2009; Кононихин А.С. и соавт., 2015; Bayley D.L. et al., 2008; Reinhold P. et al., 2010; Cathcart M.P. et al., 2012; Kubáň P. et al., 2013; Solomon R. et al., 2013; Kononikhin A.S. et al., 2017]. С 80-х годов XX века, когда были получены результаты первых исследований КВВ [Сидоренко Г.И. и соавт., 1980], по данной тематике опубликованы сотни научных работ (более 1483 публикаций в системе Medline), однако лишь небольшая их часть (менее 1,9%) рассматривает в качестве объекта исследований продуктивных животных. Из 27 статей 7 посвящено анализу КВВ у крупного рогатого скота, 12 – у лошадей, 4 – у свиней, 2 – у кроликов и 2 – у овец. По ряду физиологических и методологических причин не все результаты, полученные при исследовании КВВ у людей, могут быть экстраполированы на животных.

Способ сбора КВВ, при котором испытуемый дышит через специальный ротовой мундштук, снабженный клапаном, не позволяющим смешиваться вдыхаемому и выдыхаемому воздуху, является одним из самых распространенных [Анаев Э.Х. и соавт., 2002]. Одни исследователи [Анаев Э.Х. и соавт., 2006; Horváth I. et al., 2005] указывают на необходимость спокойного равномерного дыхания во время процедуры сбора КВВ, другие [Ho L.P. et al., 1998] рекомендуют пациентам делать глубокий вдох перед выдохом в

мундштук, соединенный с трубкой конденсирующей системы. У животных КВВ возможно собирать только при спонтанном дыхании. В отличие от человека, теленок дышит через нос и не может использовать мундштук. Выдыхаемый воздух поступает в конденсор, где охлаждается таящим льдом или рефрижераторным устройством. Для сбора КВВ у человека широко используются коммерческие системы ECoScreen® (Viasys Healthcare, Höchberg, Германия) и RTube® (Respiratory Research, Charlottesville, США). Для сбора КВВ у телят P. Reinhold и соавт. (2000) адаптировали систему ECoScreen® (Viasys Healthcare, Höchberg, Германия), дополнив её маской для дачи животным ингаляционного наркоза [Reinhold P. et al., 2000]. Необходимость использования дорогостоящего оборудования и фиксации животного в специальном станке мы считаем основными недостатками, ограничивающими применение данного способа в условиях производства. В своих исследованиях для сбора КВВ у телят мы использовали авторское устройство, включающее: полипропиленовый контейнер-накопитель, погруженный во внешний контейнер со льдом (конденсор), маску, снабженную клапанами выдоха и вдоха, и трубку, выполненную из силикона и соединяющую клапан выдоха с контейнером-накопителем [Черницкий А.Е., 2009].

Наиболее изученными маркерами респираторных заболеваний, определяемыми в КВВ телят, являются уровень рН, концентрация пероксида водорода, лейкотриенов В₄, белка, мочевины и аммиака [Черницкий А.Е., 2009; Reinhold P. et al., 2010; Cathcart M.P. et al., 2012].

Измерение рН КВВ – наиболее доступный и воспроизводимый метод для оценки активной реакции жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, и в целом, кислотно-основного состояния организма животного [Bunyan D. et al., 2005; Knobloch H. et al., 2008; Reinhold P. et al., 2010; Cathcart M.P. et al., 2012]. Большинство исследователей связывают ацидопноэ с воспалением дыхательных путей и другими респираторными нарушениями [Анаев Э.Х. и

соавт., 2006; Vaughan J. et al., 2003; Prince P. et al., 2006; Knobloch H. et al., 2008; Cathcart M.P. et al., 2012]. Согласно данным Э.Х. Анаева и соавт. (2006), рН КВВ у здоровых людей составляет в среднем $6,97 \pm 0,31$ и значительно снижается при заболеваниях органов дыхания (бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктазах, идеопатическом легочном фиброзе, муковисцидозе и пневмонии). У пациентов с неосложненной внебольничной пневмонией уровень рН КВВ варьирует от 5,40 до 6,29 (в среднем $5,85 \pm 0,24$). Непараметрический анализ вариаций по Фриедману показал, что рН КВВ на 4-й день лечения в стационаре имел тенденцию к повышению, а на 8-й день достоверно увеличивался до $6,13 \pm 0,23$ ($p < 0,001$) [Анаев Э.Х. и соавт., 2006]. Увеличение рН КВВ при пневмонии – один из важнейших показателей, позволяющих оценивать эффективность терапии [Анаев Э.Х., 2005].

Результаты исследований М. Shaheen и соавт. (2009) показали значительное снижение рН КВВ у пациентов с бронхиальной астмой (специфичность показателя составила 70%, чувствительность – 89%). Авторами установлена положительная корреляция величины рН КВВ с показателями легочной вентиляции – форсированной жизненной ёмкостью легких ($r = +0,55$, $p < 0,0001$), объемом форсированного выдоха за 1 секунду ($r = +0,48$, $p < 0,01$) и объемной форсированной скоростью выдоха в интервале 25-75% форсированной жизненной емкости легких ($r = +0,47$, $p < 0,01$) и отрицательная корреляция с количеством клеток мокроты – лейкоцитов ($r = -0,48$, $p < 0,01$), эозинофилов ($r = -0,40$, $p < 0,05$) и нейтрофилов ($r = -0,38$, $p < 0,05$) [Shaheen M. et al., 2009]. L. Ngamtrakulpanit и соавт. (2010) установлено значительное снижение рН КВВ у больных с активным туберкулезом легких. А. Віков и соавт. (2010) обнаружили о достоверное снижение рН КВВ при бактериальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Приведенные данные

позволяют считать pH КВВ одним из чувствительных маркеров активности воспалительного процесса в органах дыхания.

Об изменении pH КВВ при респираторных заболеваниях у животных имеется ограниченная информация [Reinhold P. et al., 2010; Cathcart M.P. et al., 2012]. M. Duz и соавт. (2009) не обнаружили достоверных различий между уровнем pH КВВ у лошадей с воспалительными заболеваниями дыхательных путей и здоровым контролем, лишь тенденцию к его снижению. В тоже время результаты исследований С. Schröder (2006) по экспериментальному заражению телят *Mycoplasma bovis* показали, что снижение pH КВВ может быть ранним маркером даже субклинического воспаления легких. Установлено, что pH КВВ у клинически здоровых телят (возраст 2-7 месяцев, голштинская порода) не зависит от показателей спонтанного дыхания, возраста животных и условий окружающей среды, но достоверно выше в образцах КВВ, полученных с 4 до 6 часов после полудня, по сравнению с пробами, собранными в 8 часов утра, что указывает на наличие циркадной изменчивости [Schröder C., 2006; Knobloch H. et al., 2008]. T.F. Leung и соавт. (2006), F. Hoffmeyer и соавт. (2009), R. Koczulla и соавт. (2009) указывают, что pH КВВ может изменяться в зависимости от системы, используемой для получения КВВ (температуры и материала конденсора – стекло, полипропилен, тефлон). Уровень pH КВВ повышается после деаэрации нативных образцов КВВ аргоном. В рекомендациях целевой группы ATS/ERS по исследованию КВВ [Horváth I. et al., 2005] указано, что деаэрация КВВ может быть выполнена для повышения стабильности измерений pH. Однако, принимая во внимание тот факт, что CO₂ является не единственным фактором, определяющим pH КВВ (на него оказывают влияние содержание в образце КВВ натрия, аммиака, калия, лактата, ацетата, бикарбонат- и хлорид-анионов) [Reinhold P. et al., 2006, 2010; Cathcart M.P. et al., 2012], мы считаем, что pH недеаэрированных образцов КВВ более полно отражает активную реакцию жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей у животных. Во

избежание методологических ошибок P. Reinhold и соавт. (2010) рекомендуют измерять рН нативном образце КВВ сразу же после окончания процесса сбора.

Пероксид водорода (H_2O_2) – наиболее изученный медиатор воспаления и оксидативного стресса, обнаруживаемый в КВВ человека и животных при респираторных заболеваниях.

Активация нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов при воспалении дыхательных путей приводит к повышенной продукции супероксид-аниона, и далее под влиянием супероксиддисмутазы – пероксида водорода [Зенков Н.К. и соавт., 2001; Babior B.M., 2000; Paredi P. et al., 2002; Wood L.G. et al., 2003]. H_2O_2 довольно стабильное соединение, не имеющее заряда, которое путем диффузии может мигрировать в клетки и ткани [Зенков Н.К. и соавт., 2001; Freeman B.A. et al., 1982]. Благодаря высокой растворимости, концентрация пероксида водорода в КВВ отражает его содержание в дыхательных путях, что может быть использовано для оценки активности воспаления и эффективности противовоспалительной терапии [Анаев Э.Х. и соавт., 2006; Dohlman A.W. et al., 1993; Skierko R. et al., 2006; Aldakheel F.M. et al., 2016].

Результаты исследований Э.Х. Анаева и соавт. (2006) показали, что концентрация H_2O_2 в КВВ у здоровых людей варьируется в диапазоне 0,75–2,15 мкмоль/л (в среднем $1,67 \pm 0,37$ мкмоль/л). По данным W.J. Van Beurden и соавт. (2002), у здоровых доноров и пациентов с ХОБЛ коэффициенты вариации концентраций H_2O_2 в КВВ составили 42 и 45% соответственно, при этом рост, вес, пол и показатели легочной вентиляции не влияли на содержание пероксида водорода в КВВ [Анаев Э.Х. и соавт., 2006; Gessner C. et al., 2001]. Высокая вариабельность показателя, вероятно, связана с наличием циркадной изменчивости. D. Nowak и соавт. (2001) обнаружены суточные колебания концентрации H_2O_2 в КВВ здоровых людей (от 0,13 до 0,74 мкмоль/л) с максимальными значениями в 12:00 и 24:00 часа [Nowak D. et al., 2001]. Несмотря на такую изменчивость, концентрации H_2O_2 в КВВ достоверно выше

у людей, страдающих бронхиальной астмой [Loukides S. et al., 2002; Teng Y. et al., 2011], вирусными заболеваниями дыхательных путей [Jöbsis R.Q. et al., 2001], ХОБЛ [Nowak D. et al., 1999; Murata K. et al., 2014], бронхоэктазами [Loukides S. et al., 1998; Nagaraja C. et al., 2012] и пневмонией [Анаев Э.Х. и соавт., 2006; Majewska E. et al., 2004; Urbaniak A. et al., 2011] по сравнению со здоровым контролем. Согласно данным Э.Х. Анаева и соавт. (2006), наибольшая концентрация пероксида водорода в КВВ отмечается у больных с госпитальной пневмонией – $5,01 \pm 2,15$ мкмоль/л, что в 3-5 раз выше ($p < 0,0001$), чем у здоровых лиц.

Данные о характере изменений концентрации H_2O_2 в КВВ у животных с воспалительными заболеваниями органов дыхания противоречивы. С.М. Deaton и соавт. (2004) обнаружили достоверное повышение концентрации H_2O_2 в КВВ у лошадей с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей ($2,0 \pm 0,5$ мкмоль против $0,4 \pm 0,2$ мкмоль/л у здоровых животных, $p < 0,0001$), а также связь показателя с цитологическими маркерами воспаления (общим числом клеток и содержанием нейтрофилов) в мокроте ($r = +0,76$, $p < 0,0001$) и БАЛЖ ($r = +0,80$, $p < 0,0001$). К сожалению, полученные результаты не нашли подтверждения в более поздних исследованиях С.М. Deaton и соавт. (2005) и С.А. Wyse и соавт. (2005). М. Duz (2009) также не обнаружил достоверного повышения уровня пероксида водорода в КВВ у лошадей с воспалением нижних дыхательных путей по сравнению со здоровыми животными. В то же время N. Kirschvink и соавт. (2005) сообщают о наличии достоверной корреляции между содержанием H_2O_2 в КВВ и числом нейтрофилов в БАЛЖ у здоровых кошек ($r = +0,55$, $p < 0,001$), и эозинофилов в БАЛЖ у кошек, sensibilized *Ascaris suum* соответственно ($r = +0,61$, $p < 0,005$). Полученные данные [Deaton С.М. et al., 2004; Kirschvink N. et al., 2005] позволяют рассматривать повышение уровня H_2O_2 в КВВ как один из перспективных, но еще не достаточно изученных маркеров воспаления

дыхательных путей у животных. Исследование Н. Knobloch и соавт. (2008), проведенное на телятах, обнаружило, по крайней мере, два важных фактора, значительно влияющих на концентрацию пероксида водорода в КВВ – потребление пищи и уровень H_2O_2 во вдыхаемом воздухе. Установлено также наличие циркадной изменчивости, в тоже время концентрация H_2O_2 в КВВ телят не зависела от переменных спонтанного дыхания [Knobloch H. et al., 2008] и возраста животных [Ranade R. et al., 2014]. Самые низкие концентрации H_2O_2 в КВВ у клинически здоровых телят ($0,39 \pm 0,15$ мкмоль/л) были зарегистрированы в 6 часов утра перед первым кормлением. Уже через 1 час после утреннего кормления авторы наблюдали удвоение концентрации пероксида водорода в КВВ телят, что указывает на значительное влияние первого приема корма на исследуемый показатель. Постоянно повышаясь в течение дня, к вечеру (20:00, через 5 часов после последнего приема корма) концентрация H_2O_2 в КВВ телят достигала $0,85 \pm 0,51$ мкмоль/л, что почти в 2,2 раза выше по сравнению с результатами, полученными ранним утром [Knobloch H. et al., 2008]. Известно, что концентрация пероксида водорода в атмосферном воздухе сильно коррелирует с интенсивностью ультрафиолетового излучения и значительно изменяется в течение суток (от минимума рано утром до максимума во второй половине дня) и года (более высокие уровни летом и низкие зимой) [Jacob P. et al., 1990; Dommen J. et al., 1995; Pehnes G., 2007]. Необходимо учитывать эту вариабельность, поскольку содержание пероксида водорода в воздухе даже очень чистой и пустой комнаты (и тем более помещения, где содержатся животные) может достигать 30% от концентрации H_2O_2 в выдыхаемом воздухе здоровых телят [Knobloch H. et al., 2008; Reinhold P. et al., 2010]. Для стандартизации преаналитического этапа исследований концентрации H_2O_2 в КВВ у животных P. Reinhold и соавт. (2010) рекомендуют: 1 – учитывать время сбора образца КВВ относительно суток, сезона года, кормления; 2 – проводить пересчет содержания H_2O_2 в единице объема КВВ на

объем выдыхаемого воздуха, из которого образовался КВВ; 3 – контролировать концентрацию H_2O_2 в воздухе помещения и не допускать смешения вдыхаемого и выдыхаемого воздуха во время процедуры сбора КВВ.

Перспективным направлением в анализе КВВ является определение содержания общего белка и его фракций – протеомные исследования [Кононихин А.С. и соавт., 2015; Kurova V.S. et al., 2009; Kononikhin A.S. et al., 2017]. По данным К. Czebe и соавт. (2008), концентрация общего белка в КВВ у здоровых людей существенно зависит от системы, используемой для сбора КВВ, и составляет в среднем 3,89, 2,65 и 1,88 мкг/мл соответственно при использовании конденсоров ECoScreen[®], RTube[®] и Anacon[®]. С. Gessner и соавт. (2001) обнаружили значительную вариабельность концентрации общего белка в КВВ как у здоровых лиц (11,9±8,9 мкг/мл), так и у пациентов с ХОБЛ (12,9±7,6 мкг/мл), а также положительную линейную корреляцию ($r = +0,65$, $p < 0,001$) с показателем эффективности легочной вентиляции VE [Gessner C. et al., 2001]. Известно, что КВВ более чем на 99,9% состоит из концентрированных паров воды и менее 0,1% из частиц аэрозоля. Концентрация общего белка, определяемая в КВВ, как полагают, представляет собой аэрозольную фракцию.

Определение содержания общего белка в образцах КВВ, собранных у клинически здоровых телят и поросят при спонтанном дыхании (в пределах нормального диапазона интенсивности дыхания и воздушных потоков) [Reinhold P. et al., 2006], привело к следующим результатам. Концентрации общего белка в КВВ не были нормально распределены и существенно отличались между видами: 0,7-34,3 (медиана 2,6) мкг/мл у телят и 0,9-31,5 (медиана 4,3) мкг/мл у поросят. Хотя содержание общего белка в КВВ у обоих видов животных, как правило, составляло менее 35 мкг/мл, аномально высокие значения (более 75 мкг/мл) имели место, как у телят, так и у поросят. Интересно, что повышенная экспирация белка не была связана с какими-либо очевидными клиническими признаками. Принимая во внимание показатели

спонтанного дыхания у животных, авторы обнаружили, что концентрация белка на 1 мл КВВ повышается с увеличением минутного объема дыхания и максимальной скорости выдоха [Reinhold P. et al., 2006]. Как показали результаты исследований Р. Reinhold и соавт. (2010), этот источник изменчивости может быть устранен путем пересчета содержания общего белка в единице объема КВВ на объем выдыхаемого воздуха, из которого образовался КВВ. У свиней и телят эти «нормированные» концентрации белка (например, на 100 л выдыхаемого воздуха) не зависят от дыхательного объема и скорости потока выдыхаемого воздуха. Р. Reinhold и соавт. (2010) установлено, что концентрации белка менее 25 мкг на 100 л выдыхаемого воздуха являются физиологичными для обоих видов животных. Как и у человека, отношение объема аэрозолей к объему КВВ у животных может значительно варьировать даже в физиологических условиях из-за различных источников аэрозолей (рот или нос, гортань, глотка, трахея, бронхи и альвеолы). Кроме того, параметры дыхания могут оказывать существенное влияние на производство аэрозолей и, следовательно, на концентрацию белка в КВВ [Reinhold P. et al., 2006, 2010]. Поскольку невозможно предсказать наличие и интенсивность турбулентности в дыхательных путях во время спонтанного дыхания, необходимо признать, что концентрация общего белка в КВВ может существенно отличаться даже у здоровых животных.

Потенциальным маркером воспалительных заболеваний органов дыхания у людей С.В. Бестужева (1985) считает повышение уровня аммиака в КВВ. Установлено, что у пациентов с хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и пневмонией концентрация аммиака в КВВ возрастает в среднем на 43,5% ($p < 0,01$) по сравнению со здоровым контролем ($1,24 \pm 0,03$ ммоль/л) и находится в прямой зависимости от тяжести заболевания [Бестужева С.В., 1985].

Содержание мочевины и аммиака в КВВ у домашних животных исследовано Р. Reinhold и соавт. (2004), С. Schröder (2006) и А.Е. Черницкого

(2009). Для измерения концентрации аммиака в КВВ Р. Reinhold и соавт. (2002) использовали коммерческие наборы для ферментативного колориметрического определения мочевины по Бертелоту (Merckotest, Merck-Diagnostika, 1.3334.0001) без добавления уреазы (поскольку необходимо выявить только содержащийся в пробе свободный аммиак). Установлено, что концентрация аммиака в КВВ у телят в возрасте 31-46 дней составляет $33,0 \pm 13,0\%$ от фактически измеренного в пробе КВВ уровня мочевины. В связи с чем, полученный при фотометрическом определении мочевины результат должен быть уменьшен на величину измеренного в пробе аммиака [Р. Reinhold et al., 2002]. Таким образом, «истинная» концентрация мочевины в образце КВВ может быть найдена как разница концентраций фактически измеренной мочевины и аммиака. Согласно данным С. Schröder (2006), содержание мочевины в КВВ у клинически здоровых телят (голштинская порода, возраст 2-7 месяцев) варьирует от 7,0 до 78,9 мкмоль/л (в среднем 21,0 мкмоль/л), аммиака – от 121,0 до 712,0 мкмоль/л (в среднем 237,5 мкмоль/л) [Schröder С., 2006]. Результаты наших исследований [Черницкий А.Е., 2009] показали, что концентрация мочевины в КВВ у новорожденных телят (красно-пестрая порода) находится в пределах 0,48-2,43 ммоль/л (в среднем 1,05 ммоль/л) и существенно не изменяется в течение первого месяца жизни. Более высокие концентрации мочевины, обнаруженные нами в КВВ у телят, по сравнению с данными С. Schröder (2006), могут быть связаны, как с методическими ошибками определения (фактически измерялось суммарное содержание мочевины и аммиака в образце), так и с возрастом животных и использованием разных систем для сбора КВВ. В физиологических условиях на содержание мочевины и аммиака в КВВ телят и поросят значительное влияние оказывают потребление корма и показатели легочной вентиляции [Reinhold Р. et al., 2004]. При острой бактериальной инфекции и (или) воспалении легких, вызванных интратрахеальным заражением телят *Mannheimia haemolytica* (дважды с

интервалом 24 часа по 10 мл суспензии, содержащей 10^9 КОЕ/мл, штамм 2353), установлено повышение концентрации мочевины в КВВ (как и сыворотке крови), что, вероятно, связано с изменением проницаемости легочных капилляров [Reinhold P. et al., 2002]. Обнаруженная у здоровых телят (до заражения) отрицательная линейная зависимость между содержанием мочевины в КВВ и сыворотке крови ($r = -0,53$, $p < 0,05$) при развитии пневмонии изменилась на положительную ($r = +0,48$, $p < 0,05$) [Reinhold P. et al., 2002]. Концентрация аммиака при пневмонии увеличилась только в КВВ, но не в периферической крови телят, что указывает на локальное образование аммиака в легких [Reinhold P. et al., 2002]. Полученные данные позволяют рассматривать повышение уровня аммиака в КВВ как потенциальный маркер бактериальной пневмонии у телят.

В последние 10-15 лет в литературе широко обсуждается вопрос о значении оксида азота в патогенезе респираторных заболеваний у человека и животных [Филиппова Н.А. и соавт., 2006; Черницкий А.Е., 2009; Постникова Л.Б. и соавт., 2012; Kharitonov S.A. et al., 2006; Liu J. et al., 2007; Cathcart M.P. et al., 2012; Manna A. et al., 2012]. Показано, что определение метаболитов оксида азота в КВВ у людей является чувствительным тестом для оценки активности воспалительного процесса и тяжести течения при таких заболеваниях, как пневмония [Corradi M. et al., 2003; Gessner C. et al., 2003], ХОБЛ [Kostikas K. et al., 2002; Corradi M. et al., 2003; Rihák V. et al., 2010], муковисцидоз [Formanek W. et al., 2002], идиопатический легочной фиброз [Rihák V. et al., 2010] и бронхиальная астма [Hunt J. et al., 1995; Formanek W. et al., 2002; Kostikas K. et al., 2002; Corradi M. et al., 2003; Rihák V. et al., 2010]. Содержание стабильных метаболитов оксида азота ($\text{NO}_x = \text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) в КВВ у телят исследовано С. Schröder (2006) и А.Е. Черницким (2009). Установлено, что у клинически здоровых телят 2-7-ми месяцев концентрация NO_x в КВВ составляет 0,83-4,10 мкмоль/л (в среднем 1,57 мкмоль/л) [Schröder C., 2006], в первые 30 дней жизни

– 1,19-8,32 мкмоль/л (в среднем 4,65 мкмоль/л) [Черницкий А.Е., 2009]. При субклиническом воспалении дыхательных путей содержание NOx в КВВ у телят возрастает в 1,63 раза, при клинически выраженном (острый трахеобронхит) – в 3,59 раза соответственно по сравнению со здоровыми животными [Черницкий А.Е., 2009]. С.В. Roller и соавт. (2007) обнаружили, что уровень выдыхаемого NO у телят коррелирует с тяжестью воспаления дыхательных путей, а С. Schröder (2006) выявила положительную корреляцию уровня NOx с другими маркерами воспаления, определяемыми в КВВ у телят – 8-изопростаном ($r = +0,50$, $p < 0,001$) и аммиаком ($r = +0,69$, $p < 0,001$).

Г.Н. Близнецова и соавт. (2008), А.Е. Черницкий (2009) исследовали в КВВ телят активность γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартат- (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ). Установлено, что у клинически здоровых телят (красно-пестрая порода, возраст 1-30 суток), активность ГГТ в КВВ составляет 1,2-6,4 Е/л, ЩФ – 1,7-7,0 Е/л, АсАТ – 1,4-2,7 Е/л, АлАТ – 0,7-3,3 Е/л [Близнецова Г.Н. и соавт., 2008; Черницкий А.Е., 2009]. При трахеобронхите активность ГГТ в КВВ у телят возросла 3,36 раза ($p < 0,01$) по сравнению со здоровым контролем и коррелировала с тяжестью заболевания [Черницкий А.Е., 2009]. Представленные данные согласуются с результатами исследований Н.А. Васьковой (1995), Е.В. Соляник (1996), Хасиной М.А. и соавт. (2004), показавшими, что повышение в КВВ активности мембраносвязанной ГГТ, цитоплазматической АлАТ и митохондриальной АсАТ обусловлено выходом этих ферментов в бронхоальвеолярную жидкость и достоверно отражает глубину повреждения клеток респираторного тракта, от нарушения проницаемости их мембран до цитолиза.

Таким образом, большинство маркеров воспалительного процесса, нитрозивного и оксидативного стресса, определяемых в бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ), могут быть идентифицированы и в КВВ, анализ которого начинает все шире использоваться в ветеринарных исследованиях [Черницкий

A.E., 2009; Schröder C., 2006; Reinhold P. et al., 2010; Cathcart M.P. et al., 2012; Ljubičić A. et al., 2014; Ranade R. et al., 2014; Bazzano M. et al., 2018; du Preez S. et al., 2019].

Известны способы ранней диагностики респираторных заболеваний у телят по результатам биохимических исследований крови – уровню мочевинового гемолиза эритроцитов до и после внесения модификаторов адреналина и адrenoблокатора в пробы крови [Алехин Ю.Н. и соавт., 2015], концентрации в сыворотке крови гаптоглобина, гаптоглобин-матрикс металлопротеиназы-9 (Hr-MMP 9) или липополисахаридсвязывающего белка [Hanthorn C.J. et al., 2014; Prohl A. et al., 2015; Moisés S.J. et al., 2019].

1.4. Прогнозирование развития и исхода респираторных заболеваний у телят

Известно, что телята рождаются с различными массой тела, адаптационными возможностями, клинико-физиологическим и иммунным статусом, то есть с разным уровнем жизнеспособности [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Криштофорова Б.В., 2011; Шабунин С.В. и соавт., 2011; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Murray C.F., 2014]. Определение жизнеспособности новорожденных позволяет осуществлять не только ретроспективный контроль уровня кормления и условий содержания их матерей [Михин Г.Г., 2010; Золотарев А.И., 2011], но и прогнозировать развитие заболеваний [Дмитриев А.Ф. и соавт., 1995; Матюков В.С. и соавт., 2007; Золотарев А.И., 2011; Murray C.F., 2014].

А.Г. Шахов и соавт. (2009) рекомендуют оценивать жизнеспособность новорожденных телят на основании 5-ти клинико-этологических показателей: времени появления у них рефлекса сосания, уверенной позы стояния и через 1,5-2 часа после рождения – температуры тела, частоты дыхания и сердечных

сокращений в минуту. При значениях 71-80 и 46-50 минут и менее 38,0 °С, 120-190 сердечных сокращений и 30-65 дыхательных движений в минуту соответственно устанавливают пониженную жизнеспособность [Шахов А.Г. и соавт., 2009]. С.Ф. Murray (2014) предложено определять жизнеспособность телят вскоре после рождения по 10 признакам шкалы VIGOR, подобной шкале Апгар, используемой у людей: отличная – 26-27 баллов, очень хорошая – 23-25 баллов, хорошая – 21-22 баллов, маргинальная – 17-20 баллов и низкая – менее 17 баллов. Шкала VIGOR включает визуальную оценку цвета мекония и слизистых оболочек, отека головы и языка, мотивации к движению, исследование рефлексов (сосания, реакции на раздражение слизистой оболочки носовой полости, щипание языка, прикосновение к глазным яблокам), частоты сердечных сокращений и дыхания [Murray С.Ф., 2014]. Б.В. Криштофорова и соавт. (2018) разработали систему оценки морфофункционального статуса новорожденных телят по 20-ти балльной шкале, учитывающей 9 признаков: длину хвоста и последнего ребра, количество резцовых зубов, массу тела, состояние кожи и волосяного покрова, время появления уверенной позы стояния и сосательного рефлекса, содержание эритроцитов и лейкоцитов в крови. Оценка 20 баллов по этой шкале свидетельствует о высоком морфофункциональном статусе и жизнеспособности новорожденных, 10-19 баллов – о незавершенности провизорных структур внутренних органов и пониженной жизнеспособности, менее 9 баллов – о гипотрофии, гипоплазии, особенно органов костной системы, и крайне низкой жизнеспособности. Телята с оценкой 20 баллов практически не болеют, животных с оценкой 10-19 баллов (55-60% поголовья на современных молочных комплексах по оценкам авторов) следует относить к группе риска по желудочно-кишечным и респираторным заболеваниям [Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Криштофорова Б.В. и соавт., 2018].

Показано, что у 60,0% телят с пониженной жизнеспособностью в неонатальный период развивается омфалит [Золотарев А.И., 2011], у 62,4% – диспепсия, у 26,0% – бронхопневмония [Авдеенко В.С., 1993; Авдеенко В.С. и соавт., 2006]. Для особей с пониженной жизнеспособностью характерно снижение показателей неспецифической резистентности – фагоцитарной активности нейтрофилов на 5,3% ($p < 0,05$), фагоцитарного числа на 40,0% ($p < 0,05$), бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови на 20,8% и 37,5% ($p < 0,05$) и концентрации общих иммуноглобулинов в сыворотке крови на 32,3% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с жизнеспособными [Золотарев А.И., 2011]. С.Ф. Murray (2014) обнаружила связь между оценкой жизнеспособности по шкале VIGOR и парциальным давлением углекислого газа в крови, а также уровнем рН крови телят через 2 часа после рождения. Однако при очевидно высокой чувствительности определение жизнеспособности не является специфическим тестом для прогнозирования развития респираторных заболеваний. С.Ф. Murray (2014) с целью прогнозирования развития респираторных заболеваний у новорожденных телят предложено исследовать содержание гаптоглобина в сыворотке их крови. Показано, что с повышением концентрации гаптоглобина в сыворотке крови на каждый 1 г/л в возрасте 1-8 дней (в норме от 0 до 1,32 г/л) шансы на развитие у телят респираторных заболеваний, требующих лечения, возрастают в 7,6 раза [Murray С.Ф., 2014].

Для прогнозирования течения и исхода респираторных заболеваний у телят J. Coghe и соавт. (2000) предложили исследовать содержание молочной кислоты в плазме крови. Содержание метаболита в пределах от 3,6 до 4,0 ммоль/л свидетельствует о тяжелом поражении легких, и гибель животного ожидается в течение 24 часов [Coghe J. et al., 2000]. Информативность данного предиктора для прогнозирования неблагоприятного течения респираторных заболеваний у молодняка крупного рогатого скота была также подтверждена в исследованиях S. Buczinski и соавт. (2015) и M. Zeineldin и соавт. (2017). Н.

Šoltésová и соавт. (2015) обнаружили, что тяжесть течения респираторных заболеваний у телят связаны с нарушениями кислотно-основного состояния (ацидоз, лактатемия) и газового состава крови (гипоксия, гиперкапния).

М.С. Жуков (2015) исследовал влияние эндогенной интоксикации и гиповентиляции легких на течение бронхопневмонии у молодняка крупного рогатого скота. Установлено, при значениях минутного объема дыхания 15,3-17,5 литров и концентрации молекул средней массы в сыворотке крови 0,36-0,55 усл. ед. вероятность рецидивов бронхопневмонии у телят равна 1,0 [Жуков М.С., 2015]. Ранее У.Р. Фархутдинов (2003) и И.А. Леонова (2006) сообщали, что накопление молекул средней массы в крови и повышение интенсивности свободнорадикального окисления у людей предрасполагают к неблагоприятному течению пневмонии. Использование лечебных факторов, устраняющих явления эндогенной интоксикации, по мнению У.Р. Фархутдинова (2003), может оказать как непосредственное, так и опосредованное регулирующее влияние на состояние свободнорадикального окисления и тем самым улучшить прогноз при неспецифических заболеваниях легких. Л.Ф. Азнабаева и соавт. (2010) показали, что с увеличением объема поражения и тяжести течения воспалительного процесса риск развития затяжного течения внебольничной пневмонии у людей возрастает более чем в 6 раз. Помимо клинических признаков, отражающих объемность поражения и тяжесть течения воспалительного процесса в легких, ранними маркерами неблагоприятного течения внебольничной пневмонии у пациентов являются: снижение числа натуральных киллеров (NK-лимфоциты CD16+CD56+) в крови менее 10% и концентрации интерлейкина-8 в сыворотке крови менее 80 пг/мл [Азнабаева Л.Ф. и соавт., 2010]. В.М. Вулех (2002), О.А. Шальнова (2004) и Т.Г. Шаповалова и соавт. (2013) для прогнозирования течения респираторных заболеваний у людей рекомендовали также использовать индекс

Хильдебрандта, характеризующий взаимосвязь дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Основные трудности внедрения упомянутых методов в практику животноводства связаны необходимостью выполнения исследований в условиях специализированной лаборатории вскоре после взятия крови у телят. Одним из путей решения может быть разработка методов внелабораторной эскресс-диагностики, применение спирометрии и функциональных тестов (реакция на прогон, апноэ, определение интегральных физиологических индексов), позволяющих выявлять дыхательную недостаточность и оценивать компенсаторные возможности дыхательной и сердечно-сосудистой систем у животных непосредственно в условиях фермы.

Таким образом, данные, представленные в обзоре литературы, показывают, что респираторные заболевания у молочных телят являются одной из ведущих причин снижения интенсивности их роста, фертильности и молочной продуктивности в будущем, а также гибели и выбраковки. Развитие их обусловлено сложным взаимодействием организма животного с инфекционными агентами (вирусами, бактериями, микоплазмами, хламидиями, микроскопическими грибами) и абиотическими факторами окружающей среды. Полиэтиологичная природа респираторных заболеваний, обнаружение новых возбудителей инфекций, сопровождающихся поражением органов дыхания у телят, а также выделение ряда признанных патогенов из носоглотки и легких здоровых животных лишь усложняют понимание их патогенеза. Среди факторов, предрасполагающих к развитию респираторных заболеваний у телят, можно выделить внутриутробные нарушения (функциональная недостаточность фетоплацентарной системы, преэклампсия, ВЗРП, гипоксия), нарушения постнатальной кардиореспираторной и метаболической адаптации, стрессы, связанные с перегруппировкой, транспортировкой, изменениями микроклимата и кормления, а также заболевания других органов и систем. Однако имеющиеся

в литературе данные носят разрозненный характер и не позволяют выделить основные патофизиологические механизмы формирования предрасположенности новорожденных к развитию респираторных заболеваний, а также разработать научно-обоснованные методы их прогнозирования. Большинство описанных методов, так или иначе, связаны с определением жизнеспособности (морфофункциональной зрелости) новорожденных телят и не являются специфическими тестами для прогнозирования респираторных заболеваний. Отсутствуют способы прогнозирования развития респираторных заболеваний у новорожденных телят по биохимическим и гематологическим показателям их матерей. Нет данных о влиянии патологий беременности у коров на функциональное состояние органов дыхания и показатели системы антиоксидантной защиты у новорожденных.

Что касается ранней диагностики заболеваний органов дыхания, то большинство традиционных маркеров воспаления (изменения лейкограммы, скорости оседания эритроцитов, повышение концентрации белков острой фазы в сыворотке крови), определяемых в крови телят, оказываются малоинформативными в силу их неспецифичности. Одним из решений неинвазивного контроля респираторных заболеваний может стать исследование конденсата выдыхаемого воздуха. Показано, что изменения в составе КВВ объективно отражают повреждения эпителия дыхательных путей и сурфактанта легких ещё до развития симптомов заболевания, а его анализ может быть использован для диагностики и контроля эффективности лечения животных, как эффективная альтернатива бронхоальвеолярному лаважу, биопсии и другим травматичным методам.

Несмотря на появление отдельных работ, посвященных морфологии висцеральных и иммунных органов новорожденных телят с разным уровнем жизнеспособности, особенности становления респираторной и влаговыведительной функций органов дыхания, метаболического и оксидантно-

антиоксидантного статуса у них в полной мере не изучены. Отчасти это связано со сложностями интерпретации результатов исследований и значительной вариабельностью лабораторных показателей КВВ и крови у телят из-за разного уровня их физиологической зрелости при рождении и морфофункциональных изменений, продолжающихся в их организме в неонатальный период. Из-за отсутствия четких критериев нормы имеющиеся в литературе референсные значения ряда лабораторных показателей КВВ и крови у телят в неонатальный период должны быть пересмотрены.

Согласно литературным данным, частота рецидивов респираторных заболеваний после курса лечения и клинического выздоровления телят может достигать 82%. В большинстве случаев это связано с отсутствием объективных критериев для оценки полноты выздоровления животных после курса лечения. В этой связи, изучение динамики клинических и лабораторных показателей крови и КВВ у телят при развитии респираторных заболеваний и в саногенезе представляет особый научный и практический интерес.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены в 2010-2019 гг. в лаборатории болезней органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» по заданию 08.04 «Разработать новые средства, способы и методы диагностики, высокоэффективные экологически безопасные фармакологические средства повышения резистентности, профилактики и терапии массовых незаразных болезней высокопродуктивных животных на основе данных молекулярных, биохимических, физиологических и структурно-функциональных исследований» (2010-2013 гг.) и в соответствии с пунктом № 22 программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы, тема № 0619-2014-0002 «Разработать методы оценки риска развития и исхода болезней органов пищеварения и дыхания, алгоритмы и методы коррекции нарушений молекулярного гомеостаза у новорождённых животных» (2013-2016 гг.), а также по проекту 18-76-10015 «Разработка методов и средств неинвазивной экспресс-диагностики, прогнозирования и контроля течения респираторных заболеваний у телят» при поддержке Российского научного фонда (2018-2019 гг.).

Экспериментальные животные. Объектом исследований служили коровы и телята красно-пестрой и черно-пестрой пород, принадлежащие ООО «Воронежпищепродукт», ООО «Большевик» и ГК «Агротех-Гарант» Воронежской области РФ, всего 900 животных.

Исследования по изучению функционального становления дыхательной системы у новорожденных с разным уровнем физиологической зрелости выполнены на 119 телятах, по оценке кислотно-основного состояния и газового

состава венозной крови в условиях нормы и при дыхательной недостаточности – на 48 животных, индивидуальной реактивности гранулоцитарной системы новорожденных телят и её роли в патогенезе респираторных заболеваний – на 20 особях, роли биохимического статуса новорожденных в формировании колострального иммунитета – на 30 телятах и их матерях. Влияние преэклампсии и внутриутробной задержки развития эмбриона и плода, биохимического статуса матери и новорожденного на прогноз развития и исхода респираторных заболеваний исследовалось на 129 коровах с продуктивностью за предыдущую лактацию 6278-9796 кг, и полученных от них 129 телятах. При разработке методов ранней диагностики респираторных заболеваний исследовано 122 теленка, прогнозировании течения бронхита – 72 особи; изменения биохимического профиля новорожденных телят при развитии респираторных заболеваний и в саногенезе изучались на 81 животном. Исследования по оценке эффективности витаминно-минерального препарата «Антимиопатик» для профилактики респираторных заболеваний у новорожденных выполнены на 60 коровах и полученных от них 60 телятах.

Диагностику ВЗРП у коров осуществляли методом трансректальной пальпации и эхографии с использованием ультразвукового сканера Easi-Scan-3 («BCF Technology Ltd.», Великобритания) с линейным датчиком 4,5-8,5 МГц: критериями недоразвития эмбрионов и плодов на 38-45-й дни после осеменения и зачатия считали копчико-теменной размер менее 16 мм и диаметр корпуса менее 9 мм, в возрасте 60-65 дней – менее 45 мм и 16 мм соответственно, на 110-115 дни – диаметр плацентом менее 17 мм и рога-плодовместилища – менее 15 см [Нежданов А.Г. и соавт., 2014]. Преэклампсию у коров диагностировали при сроке беременности 248-255 дней на основании клинических признаков – артериальной гипертензии, протеинурии (нефропатии), патологических отеков в области подгрудка, вентральной брюшной стенки, молочной железы и тазовых конечностей [Колчина А.Ф., 1999; Нежданов А.Г. и соавт., 2010; Шабунин С.В.

и соавт., 2015]. Клиническую диагностику респираторных заболеваний у телят проводили с использованием общих и специальных методов исследования (пальпации, перкуссии, аускультации, ультразвуковой эхографии) [Сноз Г.В., 2006; Уша Б.В. и соавт., 2013; Ollivett T.L. et al., 2016]. Показатели функции внешнего дыхания (минутный объем дыхания и дыхательный объем) у животных исследовали с помощью спирометра ССП (КПО «Медаппаратура», Украина) и маски с клапанами выдоха и вдоха. Для экспресс-диагностики воспалительного процесса в кишечнике у телят проводили анализ кала методом «сухой химии» [Черницкий А.Е. и соавт., 2015] с использованием тест-полосок 10EA для анализа мочи («Arkray», Япония) по следующим показателям: наличию лейкоцитов (лейкоцитарной эластазы), эритроцитов, растворимого белка и уровню pH.

Пробы волос для исследований у животных отбирали с кисти хвоста, образцы крови получали у коров из подхвостовой, а у телят из яремной вены, используя коммерческие вакуумные системы для забора крови (с ЭДТА в качестве антикоагулянта). КВВ у телят собирали с помощью разработанного нами устройства (патент РФ 134772). Сыворотку получали центрифугированием крови без добавления антикоагулянта при комнатной температуре (4000 об/мин, UC-1612, «ULAB», Китай) в течение 10 мин. Сразу после получения образцы сыворотки и КВВ замораживали и хранили в жидком азоте при $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения биохимических исследований.

Лабораторные методы исследования. Содержание селена, меди, цинка, железа, кобальта и марганца в образцах волос и КВВ определяли методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии (AA6300, «Shimadzu», Япония), а в ряде опытов – методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (Nexion 300D, «Perkin Elmer», США). Содержание калия и натрия в сыворотке крови и КВВ определяли с помощью ионоселективных электродов на

анализаторе Olympus-400 («Beckman Coulter», США), магния и кальция – на атомно-адсорбционном спектрофотометре модель 703 («Perkin Elmer», США).

Уровень pH, парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) и кислорода ($p\text{O}_2$), насыщение гемоглобина кислородом (Sat.O_2), содержание угольной кислоты (H_2CO_3), актуальных бикарбонатов (AB), суммы (BB), дефицита или избытка буферных оснований (BE) в венозной крови исследовали с использованием автоматического анализатора газов крови ABL-330 («Radiometer», Дания): $p\text{O}_2$ измеряли амперометрическим методом, pH и $p\text{CO}_2$ – прямой потенциометрией, другие показатели рассчитывали [Pruden E.L. et al., 1994; Davis M.D. et al., 2013]. Значения pH, $p\text{CO}_2$ и $p\text{O}_2$, полученные при температуре тела, отличной от 37 °С, корректировали, вводя температуру тела животного в соответствующем поле на мониторе анализатора [Pruden E.L. et al., 1994; Davis M.D. et al., 2013].

При оценке состояния ферментативного звена системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в крови исследовали активность каталазы (КФ 1.11.1.6) по способности пероксида водорода образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 410 нм [Королюк М.А. и соавт., 1988], селензависимой глутатионпероксидазы (ГПО, КФ 1.11.1.9) и глутатионредуктазы (ГР, КФ 1.6.4.2), используя в качестве субстрата гидроперекиси изопропилбензола [Кругликова Г.О. и соавт., 1976], супероксиддисмутазы (СОД, КФ 1.15.1.1) по степени ингибирования аутоокисления адреналина [Сирота Т.В., 1999]. О состоянии неферментативного звена системы АОЗ судили по содержанию в КВВ восстановленного глутатиона [Черницкий А.Е., 2009], в сыворотке (плазме) крови – витамина А [Miller K.W. et al., 1985], α -токоферола [Рецкий М.И. и соавт., 2010], L-аскорбиновой кислоты [Okamiga M., 1980], а также общей антиокислительной активности (АОА) плазмы крови [Egel O., 2004]. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в крови и КВВ определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой

[Рецкий М.И. и соавт., 2010], стабильных метаболитов оксида азота ($\text{NO}_x = \text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) – с хлоридом ванадия (III) и реактивом Грисса [Близнецова Г.Н. и соавт., 2002]. Сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) оценивали по степени поглощения метиленового синего эритроцитарной массой [Тогайбаев А.А. и соавт., 1988], содержание веществ низкой и средней молекулярной массы – по реакции с трихлоруксусной кислотой и спектральной характеристике водного раствора супернатанта при 238, 254, 266 и 282 нм [Габриэлян Н.И. и соавт., 1985] с последующим расчетом индекса эндогенной интоксикации (ИЭИ) [Гребнева О.Л. и соавт., 2006]. Измерение оптической плотности исследуемых растворов проводили на спектрофотометре UV-1700 («Shimadzu», Япония). Концентрацию пероксида водорода в КВВ определяли с помощью флуоресцентного красителя Amplex Red Ultra («Invitrogen», США) на спектрофлуорофотометре RF-5301 PC («Shimadzu», Япония). Показатели железоиндуцированной хемилюминесценции КВВ исследовали с помощью биохемилюминометра БХЛ-07 (ООО «Медозонс», Россия) [Андронов С.В. и соавт., 2012; Voronkova Y.G. et al., 2015].

Содержание глюкозы, мочевины, креатинина, холестерина, активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) в образцах определяли на биохимическом анализаторе Hitachi-902 («Roche Diagnostics», Япония), концентрацию в крови молочной и пировиноградной кислот – на спектрофотометре UV-1700 («Shimadzu», Япония) методами, основанными на реакции с параоксидифенилом [Меньшиков В.В. и соавт., 1987] и 2,4-динитрофенилгидразином [Бабаскин П.М., 1976] соответственно. Концентрацию белка в сыворотке крови исследовали рефрактометрическим методом [Филиппович Ю.Б. и соавт., 1982], общих иммуноглобулинов – по реакции с сульфатом цинка [McEwan A.D. et al., 1970], гаптоглобина – риваноловым методом [Korinek J. et al., 1963; Геронимус И.И., 1968],

содержание белка в КВВ и моче определяли на анализаторах Olympus-400 («Beckman Coulter», США) и PocketChem PU-4210 («Arkrey», Япония) соответственно. «Общую» (ОКА) и «эффективную» концентрацию альбумина (ЭКА) в сыворотке крови измеряли с помощью наборов производства НИИ Физико-химической медицины (Россия) на спектрофлуорофотометре RF-5301 PC («Shimadzu», Япония) [Миллер Ю.И. и соавт., 1994], рассчитывали коэффициент интоксикации $KI = (СМП / ЭКА) \times 1000$ и индекс токсичности $ИТ = (ОКА / ЭКА) - 1$ [Смирнов С.В. и соавт., 2003]. Содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) в образцах определяли на спектрофотометре UV-1700 («Shimadzu», Япония) после осаждения высокомолекулярных белков этанолом по оптической плотности супернатанта при 210 нм [Скоупс Р., 1985; Гисак С.Н. и соавт., 1998].

Концентрацию в сыворотке крови эстрадиола, дигидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), прогестерона, кортизола и альдостерона исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Униплан АИФР-01 (ЗАО «Пикон», Россия) с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «НВО Иммунотех» (Россия) и «Diagnostic Biochem Canada Inc.» (Канада).

Гематологические исследования проводили на анализаторе Micros-60 («Horiba ABX», Франция), лейкограмму определяли путем дифференциального подсчета 200 лейкоцитов (ступенчатым методом) после окраски мазков крови по Романовскому; исследовали фагоцитарную активность нейтрофилов [Гостев В.С. и соавт., 1950], фагоцитарное число [Плященко С.И. и соавт., 1987], бактерицидную [Смирнова О.В. и соавт., 1966], лизоцимную [Каграманова К.А. и соавт., 1966] и комплементарную активность сыворотки крови [Вагнер Г.Ф., 1963]. Концентрацию катионных белков в нейтрофилах оценивали посредством микроскопии мазков крови, окрашенных Fast Green FCF («Sigma-Aldrich»,

США), и подсчета суммарного цитохимического коэффициента [Скорина И.А. и соавт., 1988].

Серологические исследования сывороток крови на наличие специфических антител к вирусам инфекционного ринотрахеита (ИРТ) и парагриппа-3 (ПГ-3) проводили с использованием коммерческих наборов эритроцитарных диагностикумов (ООО «Агровет», Россия) в реакции непрямой гемагглютинации. Для выявления возбудителей инфекций, сопровождающихся поражением органов дыхания у телят, проводили бактериологические [Голубева И.В. и соавт., 1985; Сидоров М.А. и соавт., 1995] и молекулярно-генетические исследования трахеальных смывов методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени (Rotor-Gene 6000, «Corbett Research Pty Ltd.», Австралия) на ИРТ, ПГ-3, вирусную диарею-болезнь слизистых крупного рогатого скота (ВД-БС), аденовироз, ротавирусную и респираторно-синцитиальную инфекцию, хламидиоз, микоплазмоз (*M. bovis*). Для выделения культур и типирования микроорганизмов использовали мясо-пептонный, молочно-солевой, энтерококковый, кровяной агар, мясо-пептонный бульон, среду Эндо, глюкозо-сывороточный бульон и агар (НИЦФ, Россия). Типизацию *E. coli* проводили в реакции агглютинации с применением О-колисывороток.

Состав равновесной газовой фазы (РГФ) над КВВ исследовали в статическом режиме на анализаторе газов «МАГ-8» с массивом 8-ми разно селективных пьезосенсоров (ООО «Сенсорика-Новые технологии», Россия). Выходные сигналы пьезосенсоров – относительные изменения частоты колебания каждого пьезосенсора (ΔF_i , Гц) во времени с шагом в 1 с в виде хроночастотограмм и аналитические сигналы ($\Delta F_{\max,i}$, Гц) – фиксировали в программном обеспечении «MAG-Soft» (ООО «Квадро Софт», Россия) [Кучменко Т.А., 2009].

Компьютерные программы для оценки риска развития и исхода респираторных заболеваний у телят разрабатывали на языке Object Pascal в

интегрированной среде программирования Borland Delphi 7 с использованием радиальных нейронных сетей [Осовский С., 2004].

Статистические методы исследования. Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с использованием табличного процессора Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica 8.0 («Stat Soft Inc.», США) и IBM SPSS Statistics 20.0 («IBM Corp.», США). Выборочные средние величины признаков, распределение которых подчинялось нормальному закону, сравнивали по критериям Фишера и Стьюдента; медианы признаков, распределение которых отличалось от нормального – по критерию Вилкоксона. Функциональные связи между признаками определяли с помощью критериев корреляции Спирмена и тау-Кендалла. ROC-анализ [DeLong E.R. et al., 1988] проводили в программе IBM SPSS Statistics 20.0 («IBM Corp.», США). При проверке статистических гипотез использовали 5% уровень значимости.

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

2.2.1. Нарушения во внутриутробном периоде, предрасполагающие к развитию респираторных заболеваний у телят

2.2.1.1. Преэклампсия (гестоз) коров-матерей как фактор риска развития респираторных заболеваний у новорожденных

Обследовано 45 коров красно-пестрой породы со сроком беременности 248-255 суток, в том числе 31 с клиническими признаками преэклампсии (группа I) и 14 с физиологическим течением беременности (группа II), а также полученные от них телята ($n = 45$).

При клиническом исследовании у коров с преэклампсией обнаружили повышение частоты сердечных сокращений ($96,8 \pm 5,5$, медиана 98,0) и дыхательных движений ($26,7 \pm 4,2$, медиана 26,0) в минуту соответственно на 45,19 ($p < 0,01$) и 44,44 % ($p < 0,05$) по сравнению с животными группы II. Замеры систолического артериального кровяного давления показали, что оно варьируется в пределах от 120,0 до 152,0 (медиана 138,0) мм рт. ст., диастолическое – от 92,0 до 112,0 (медиана 96,0) мм рт. ст. Эти показатели превышали медианные значения у коров из группы II на 30,19% ($p < 0,01$) и 52,38% ($p < 0,01$). Так же у 80,65% коров в группе I обнаружены патологические отеки в области подгрудка, вентральной брюшной стенки, тазовых конечностей. Если сравнивать телят, полученных от матерей группы I, то бронхит у них регистрировали в 1,75 раза, а бронхопневмонию в 2,71 раза чаще по сравнению с потомством коров группы II (таблица 1). У значительной части телят бронхит протекал с сопутствующими заболеваниями: у 25,81% новорожденных в сочетании с анемией, у 67,74% – с омфалитом, у 77,42% – с гастроэнтеритом. При этом среди телят, рожденных коровами группы I, тяжелое течение омфалита диагностировано в 38,71% случаев, анемия с уровнем гемоглобина

ниже 70 г/л – в 9,68% случаев. Следует отметить, что у потомства коров группы II такие осложнения отсутствовали.

Таблица 1 – Частота неонатальных заболеваний среди потомства коров с преэклампсией и физиологическим течением беременности

Показатель	Преэклампсия (<i>n</i> = 31)	Физиологическое течение беременности (<i>n</i> = 14)
Бронхит, %	100	57,14
Бронхопневмония, %	38,71	14,29
Омфалит, %:	67,74	7,14
тяжелое течение	38,71	0
Гастроэнтерит, %:	77,42	42,86
тяжелое течение	64,52	28,57
Анемия, %:	25,81	14,29
тяжелое течение	9,68	0

При отсутствии достоверных различий между группами телят по массе тела при рождении, на 30-е сутки жизни у животных, полученных от коров с преэклампсией, она была на 9,43% ниже ($p < 0,05$), чем у потомства коров с физиологическим течением беременности (таблица 2). Абсолютный прирост массы тела за первый месяц жизни у телят, полученных от матерей группы I, был на 42,86% ($p < 0,01$) меньше, а относительный и среднесуточный прирост массы тела – на 42,81% ($p < 0,01$) и 46,19% ($p < 0,01$) меньше медианных значений у потомства коров группы II.

У коров в группе I обнаружена значительная вариабельность показателей эндогенной интоксикации, концентрации стероидных гормонов в сыворотке

крови, а так же содержания белка в моче (таблица 3), что отражало тяжесть преэклампсии и влияло на прогноз неонатальных заболеваний у их потомства.

Таблица 2 – Масса тела телят, полученных от коров с физиологическим течением беременности и преэклампсией

Показатель	M±SD	Min-Max	Медиана
Масса тела на 1-е сутки, кг	<u>39,3±6,2</u>	<u>28,0-49,0</u>	<u>39,0</u>
	40,2±3,8	34,0-48,0	40,0
Масса тела на 30-е сутки, кг	<u>47,2±7,9</u>	<u>28,0-59,0</u>	<u>48,0^a</u>
	52,7±5,0	44,0-60,0	53,0
Абсолютный прирост массы тела за 1-й месяц, кг	<u>7,8±3,2</u>	<u>2,0-12,0</u>	<u>8,0^b</u>
	12,4±2,1	6,0-16,0	14,0
Относительный прирост массы тела за 1-й месяц, %	<u>19,6±8,8</u>	<u>3,7-38,2</u>	<u>17,5^b</u>
	30,6±5,3	17,9-36,1	30,6
Среднесуточный прирост массы тела за 1-й месяц, г	<u>254,7±106,6</u>	<u>33,0-433,0</u>	<u>233,0^b</u>
	410,8±72,6	233,0-500,0	433,0

Примечание: M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение. Над чертой – группа телят, полученных от матерей с преэклампсией (n = 31), под чертой – от коров с физиологическим течением беременности (n = 14). ^a и ^b Различия между группами статистически значимы при p < 0,05 и p < 0,01 соответственно.

Так, содержание белка в моче у коров группы I варьировалось в пределах 1,0-3,0 (медиана 1,0) г/л, у животных группы II 0,0-0,3 (медиана 0,0) г/л. С повышением протеинурии у матерей возрастала вероятность развития сочетанной патологии омфалит-бронхит (r = +0,32, p < 0,05) и анемия-бронхит (r = +0,33, p < 0,05) у их потомства.

Таблица 3 – Биохимические показатели крови у коров при физиологическом течении беременности и преэклампсии¹

Показатель	M±SD	Min-Max	Медиана
ЭКА, г/л	<u>23,1±4,2</u>	<u>14,8-30,2</u>	<u>23,7</u>
	26,1±4,6	18,3-36,0	24,9
ОКА, г/л	<u>37,0±5,0</u>	<u>27,5-48,9</u>	<u>37,0</u>
	39,3±4,2	33,3-48,3	38,1
ЭКА/ОКА, %	<u>62,2±6,3</u>	<u>53,7-74,9</u>	<u>60,8</u>
	66,5±10,2	54,7-93,7	63,0
СМП, усл. ед.	<u>0,55±0,16</u>	<u>0,30-0,78</u>	<u>0,55^a</u>
	0,35±0,11	0,23-0,56	0,32
КИ	<u>23,4±7,4</u>	<u>11,1-33,9</u>	<u>22,5^a</u>
	13,5±4,0	7,2-19,4	13,4
Прогестерон, нмоль/л	<u>47,7±13,8</u>	<u>21,6-82,4</u>	<u>43,6^a</u>
	67,3±22,2	50,7-110,7	52,5
Эстрадиол, пмоль/л	<u>96,8±53,4</u>	<u>32,4-245,1</u>	<u>90,4^b</u>
	435,9±114,1	245,1-582,9	443,1
ДГЭА-С, мкмоль/л	<u>0,31±0,14</u>	<u>0,11-0,46</u>	<u>0,30^a</u>
	0,49±0,23	0,14-0,85	0,63

Примечание: M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, ЭКА – эффективная концентрация альбумина, ОКА – общая концентрация альбумина, СМП – среднемолекулярные пептиды, КИ – коэффициент интоксикации, ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат. Над чертой – группа коров с преэклампсией (n = 31), под чертой – группа коров с физиологическим течением беременности (n = 14). Срок беременности 248-255 дней. ^a и ^b Различия между группами статистически значимы при p < 0,05 и p < 0,001 соответственно.

¹ Исследования выполнены совместно с С.В. Шабуниним и В.А. Сафоновым, материалы опубликованы в статье: Черницкий, А. Е. Преэклампсия у коров: функциональные нарушения в системе мать–плацента–плод и их последствия для здоровья потомства / А. Е. Черницкий, С. В. Шабунин, В. А. Сафонов // Сельскохозяйственная биология. – 2019. – Т. 54, № 2. – С. 246–258. – DOI: 10.15389/agrobiology.2019.2.246rus.

Между группами коров I и II по показателям ЭКА, ОКА и ЭКА/ОКА не обнаружено достоверных различий. Внутри выборки коров с преэклампсией значительно варьировали коэффициент интоксикации и уровень среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови. Эти показатели превышали медианные значения у животных группы II на 67,91% ($p < 0,05$) и 71,88% ($p < 0,05$). В процессе корреляционного анализа выявились значимые зависимости между показателями эндогенной интоксикации – накоплением среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови и коэффициентом интоксикации – у коров-матерей и вероятностью развития бронхопневмонии ($r = +0,35$ и $+0,38$ соответственно при $p < 0,05$) и омфалита ($r = +0,36$ и $+0,35$ соответственно при $p < 0,05$) у новорожденных. Интересно, что показатели эндогенной интоксикации у коров-матерей тесно коррелировали и со среднесуточным приростом массы тела у их потомства в 1-й месяц жизни: $r = -0,73$ при $p < 0,01$ для содержания среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови, $r = -0,79$ при $p < 0,01$ для коэффициента интоксикации.

Концентрация в сыворотке крови прогестерона, эстрадиола и ДГЭА-С у матерей с преэклампсией было на 17,0 ($p < 0,05$), 79,6 ($p < 0,001$) и 52,4 % ($p < 0,05$) соответственно ниже, чем в группе II. Функциональную недостаточность фетоплацентарной системы (ФПН) выявили у 71,0 % коров с преэклампсией. С ФПН была связана ранняя (в первую неделю жизни) манифестация бронхита ($r = +0,48$, $p < 0,01$), а также развитие омфалита ($r = +0,33$, $p < 0,05$) и гастроэнтерита ($r = +0,49$, $p < 0,01$) у новорожденных. Обнаружена обратная корреляция среднесуточного прироста массы тела телят в 1-й месяц жизни с показателями соотношения прогестерон/эстрадиол ($r = -0,50$ при $p < 0,01$) и содержания эстрадиола ($r = -0,37$ при $p < 0,05$) в сыворотке крови их матерей.

У телят, полученных от матерей с симптомами преэклампсии, диаметр пупка составлял 17,0-21,0 мм ($18,4 \pm 1,1$ мм, при медиане 18,0 мм), что было на 33,3% ($p < 0,01$) выше по сравнению с потомством коров группы II, у которых

он варьировался от 13,0 до 16,0 мм ($13,9 \pm 1,1$ мм, при медиане 13,5 мм). У 38,9% телят он превышал 18,0 мм, что свидетельствовало о нарушении фетоплацентарного кровообращения [Золотарев А.И., 2011]. Статистически значимая зависимость обнаружена между нарушением фетоплацентарного кровообращения у коров-матерей и вероятностью развития бронхопневмонии ($r = +0,75$, $p < 0,01$) и гастроэнтерита ($r = +0,77$, $p < 0,01$) у новорожденных. Коэффициенты корреляции Спирмена между диаметром пупка у телят в первые 3 часа после рождения и тяжестью течения бронхопневмонии и гастроэнтерита составили соответственно +0,72 и +0,82 при $p < 0,01$.

Проявление респираторных заболеваний у новорожденных телят было связано с ФПН, нарушением фетоплацентарного кровообращения и состоянием эндогенной интоксикации, сопровождающимися преэклампсией у их матерей.

Результаты ROC-анализа обнаружили, что наиболее информативными предикторами раннего развития бронхопневмонии у телят являются показатели содержания в сыворотке крови их матерей среднемолекулярных пептидов (рисунок 2), эстрадиола (рисунок 3) и коэффициента интоксикации (рисунок 4), а в первые 3 часа после рождения телят – диаметр пупка у основания их брюшной стенки (рисунок 5).

Данные предикторы показали хорошую, очень хорошую и отличную диагностическую ценность, что подтверждали значения площади под кривой AUC 0,782; 0,707; 0,812 и 0,907 соответственно; чувствительность составила 85,7; 77,8; 85,7 и 88,9% соответственно, специфичность – 81,8; 77,3; 59,1 и 77,3% соответственно. Значения cut-off point, отсекающие группу риска по раннему развитию бронхопневмонии, составили более 0,555 усл. ед., менее 71,2 пмоль/л, более 18,08 и 17,5 мм.

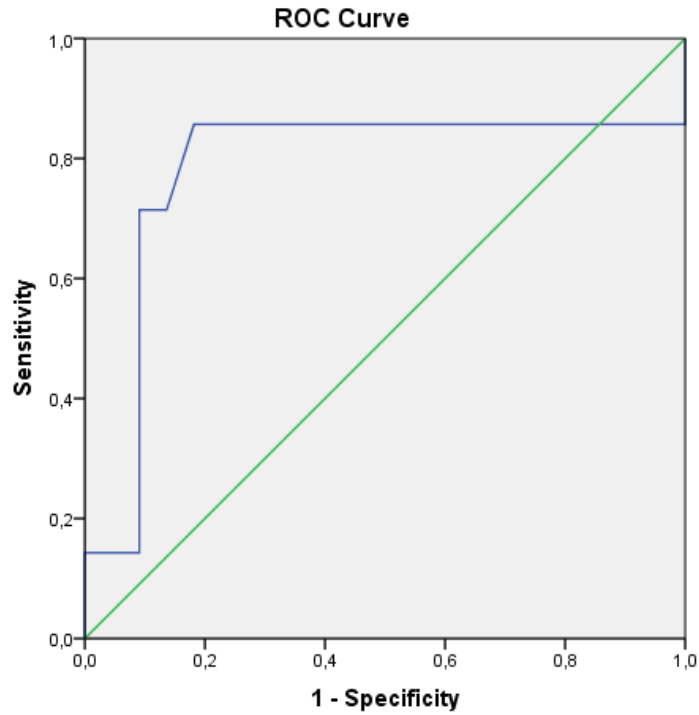


Рисунок 2 – ROC-кривая содержания среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови кровов-матерей.

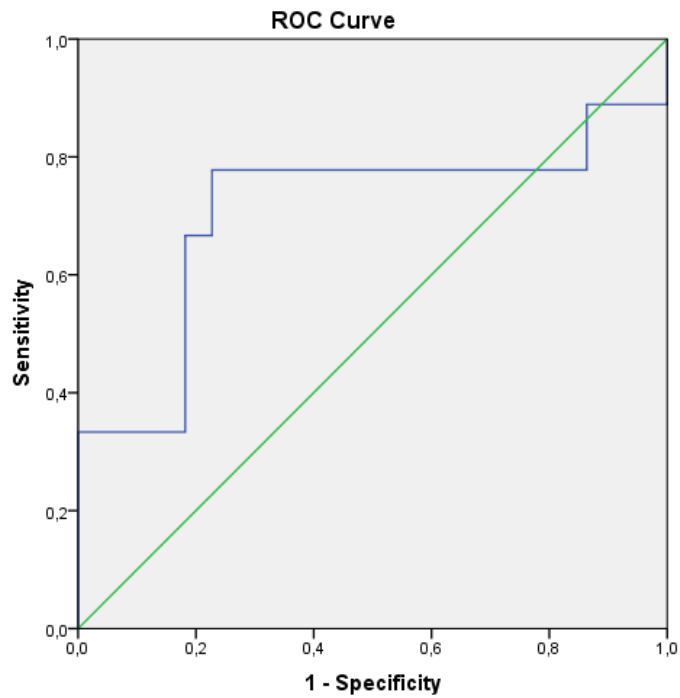


Рисунок 3 – ROC-кривая содержания эстрадиола в сыворотке крови матерей.

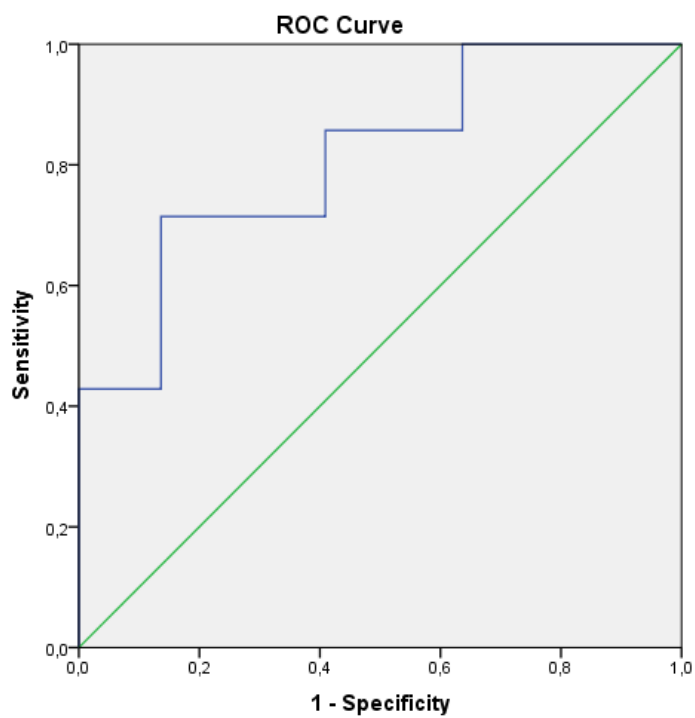


Рисунок 4 – ROC-кривая коэффициента интоксикации у коров-матерей.

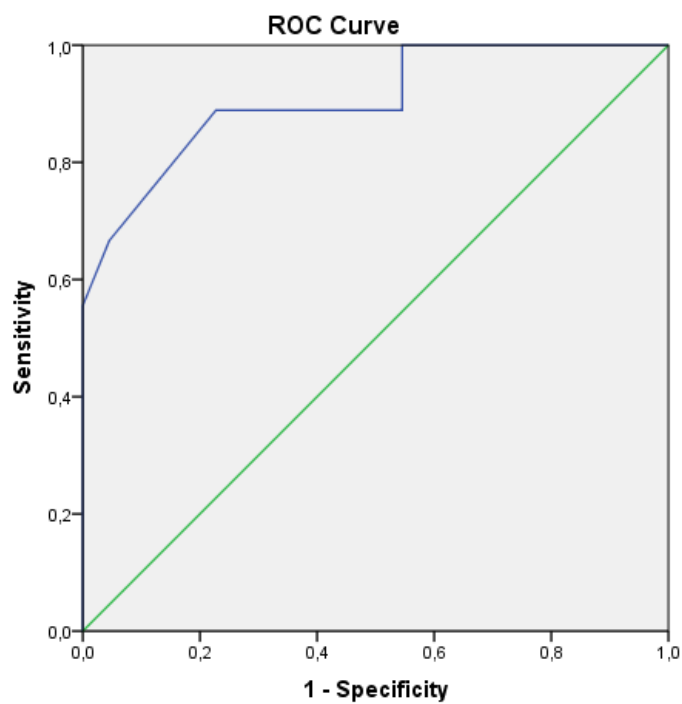


Рисунок 5 – ROC-кривая диаметра пупка у основания брюшной стенки телят в первые 3 часа после рождения.

Ранняя (в первую неделю жизни) манифестация бронхита у телят была связана, главным образом, с функциональной недостаточностью фетоплацентарной системы во внутриутробный период: наибольшая прогностическая ценность обнаружена для показателей концентрации в сыворотке крови коров-матерей эстрадиола ($AUC = 0,729$) и соотношения прогестерон/эстрадиол ($AUC = 0,750$). Их чувствительность составила соответственно 70,8% и 54,2%, специфичность 85,7% и 85,7%, а значения cut-off point, отсекающие группу риска по раннему развитию бронхита, менее 116,8 пмоль/л и более 571,0: 1 (рисунки 6 и 7).

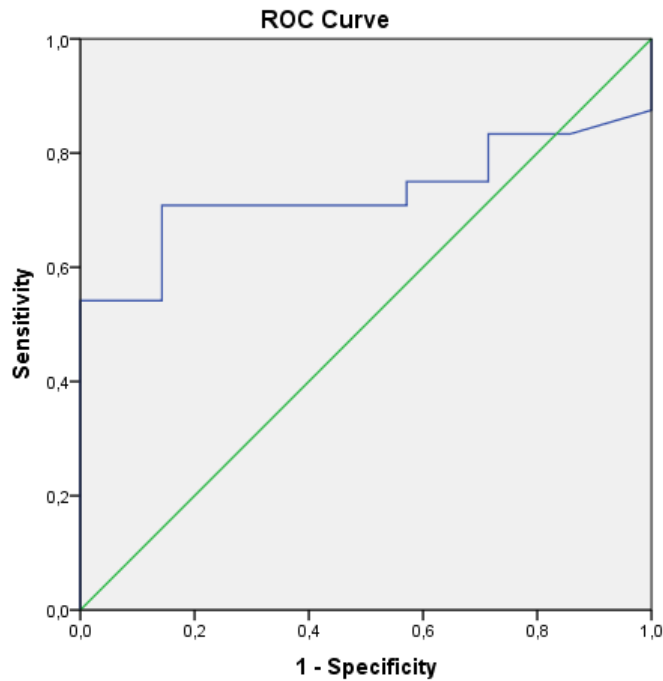


Рисунок 6 – ROC-кривая содержания эстрадиола в сыворотке крови коров.

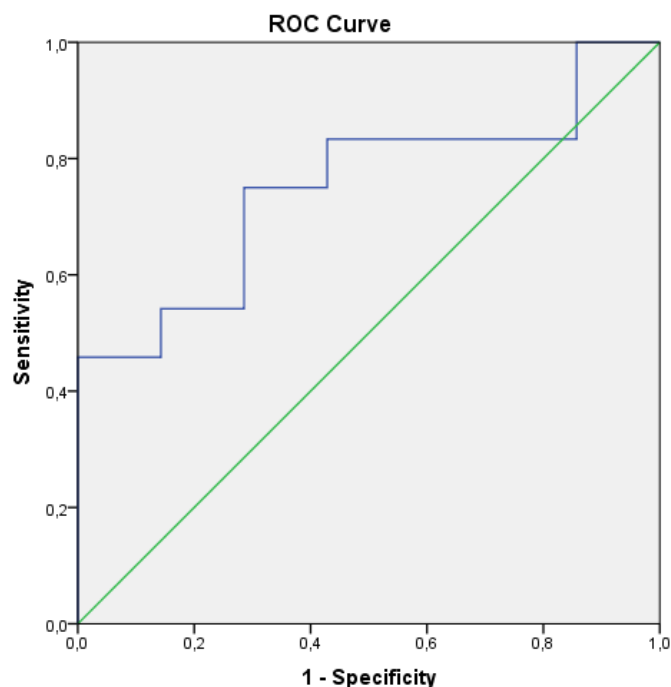


Рисунок 7 – ROC-кривая соотношения прогестерон/эстрадиол в сыворотке крови коров-матерей.

Обсуждение. Преэклампсии принадлежит одно из ведущих мест в ряду причин неонатальной заболеваемости и смертности [Авдеенко В.С., 1993; Колчина А.Ф., 1999, 2000; Золотарев А.И., 2011; Алёхин Ю.Н., 2013; Díaz Martínez L.A. et al., 2011; Mendola P. et al., 2015]. Наше исследование показало, что у телят, полученных от матерей с преэклампсией, бронхопневмония в неонатальный период регистрируется чаще в 2,71 раза, тяжелое течение анемии в 9,68 раза, омфалит в 9,48 раза, сочетанная патология анемия-бронхит в 1,81 раза, омфалит-бронхит в 9,48 раза, гастроэнтерит-бронхит 1,81 раза соответственно по сравнению с потомством коров с физиологическим течением беременности.

Ранее о пониженной жизнеспособности телят, полученных от коров с преэклампсией, сообщали В.С. Сороковой (1994), Б.В. Криштофорова и соавт. (1998), С.В. Шабунин и соавт. (2015), о высокой заболеваемости омфалитом –

А.И. Золотарев (2011), желудочно-кишечными болезнями – В.Д. Мисайлов и соавт. (2007), бронхопневмонией – В.С. Авдеев и соавт. (2006). Однако механизмы влияния преэклампсии матерей на морфофункциональный статус новорожденных до конца не раскрыты [Криштофорова Б.В. и соавт., 1998; Алёхин Ю.Н., 2013; Шабунин С.В. и соавт., 2015].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что развитие респираторных заболеваний и тяжесть их течения у телят, полученных от матерей с преэклампсией, связаны с внутриутробным состоянием эндогенной интоксикации, функциональной недостаточностью фетоплацентарной системы и нарушениями фетоплацентарного кровообращения.

Наши выводы подтверждают результаты более ранних исследований [Szymonowicz W. et al., 1987; Nabli M. et al., 2007], выявивших тесную связь между частотой дыхательных нарушений у новорожденных детей и тяжестью преэклампсии у их матерей.

В нашей работе впервые показано, что определение у коров с симптомокомплексом преэклампсии содержания в сыворотке их крови стероидных гормонов и маркеров эндогенной интоксикации за 25–32 дня до отела позволяет объективно оценивать их состояние, а также прогнозировать развитие и тяжесть течения респираторных заболеваний у их потомства.

Экспериментальные данные (см. таблицу 3) свидетельствуют о том, что для коров с преэклампсией характерна значительная вариабельность содержания белка в моче, показателей концентрации стероидных гормонов (эстрадиол, ДГЭА-С, прогестерон) и эндогенной интоксикации (СМП, КИ, ЭКА/ОКА) в сыворотке их крови, отражающая функциональное состояние системы «мать-плацента-плод» и влияющая на прогноз развития неонатальных заболеваний у их потомства. Результаты ROC-анализа обнаружили, что коэффициент интоксикации и содержание среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови матерей с симптомами преэклампсии являются

информативными предикторами развития у новорожденных телят омфалита и бронхопневмонии. Эти данные подтверждают результаты предыдущих исследований [Золотарев А.И., 2011; Золотарев А.И. и соавт., 2012; Черницкий А.Е. и соавт., 2012], показавших связь омфалита и респираторных заболеваний. Однако позволяют считать, что не омфалит является фактором, предрасполагающим к развитию респираторных заболеваний у новорожденных телят, о чем сообщалось ранее [Золотарев А.И., 2011], а глубокие морфофункциональные изменения в системе «мать-плацента-плод», которые имеют место при преэклампсии у коров и предшествуют развитию омфалита.

Известно, что среднемолекулярные пептиды могут нарушать процессы гуморальной регуляции, конкурируя с регуляторными пептидами, перегружая активные центры молекулы альбумина и блокируя рецепторы клеток [Гисак С.Н. и соавт., 1998; Сидельникова В.И. и соавт., 1998; Смирнов С.В. и соавт., 2003]. Проникая через плацентарный барьер, они могут оказывать токсическое влияние на плод [Бритвина К.В. и соавт., 2013; Прасмыцкий О.Т. и соавт., 2014], провоцируя нарушения в органогенезе, снижая резистентность и иммунологическую реактивность новорожденных [Алехин Ю.Н., 2013; O'Dowd R. et al., 2008; Mestan K.K. et al., 2011; Gallo L.A. et al., 2013].

Показано [Колчина А.Ф., 2000; Криштофорова Б.В. и соавт., 2003; Золотарев А.И., 2011; Родин П.В. и соавт., 2015], у коров преэклампсия сопровождается нарушениями фетоплацентарного кровообращения, а также характерными изменениями морфологической структуры пупочных сосудов. А.И. Золотаревым (2011) было установлено, что диаметр пупка у основания брюшной стенки телят более 18,0 мм в первые 3 часа после рождения свидетельствует о внутриутробных нарушениях фетоплацентарного кровообращения и высокой вероятности развития у них омфалита. В настоящем исследовании впервые обнаружена связь между диаметром пупка у

новорожденных телят и вероятностью развития у них в неонатальный период бронхопневмонии и гастроэнтерита, а также тяжестью их течения.

Определение в сыворотке крови глубокостельных коров показателей содержания стероидных гормонов и их соотношения позволяет выявлять функциональную недостаточность их фетоплацентарной системы [Дашукаева К.Г., 1997; Власов С.А., 2000], а также несет прогнозную информацию о развитии заболеваний у потомства [Колчина А.Ф., 1999, 2000]. В нашем исследовании с функциональной недостаточностью фетоплацентарной системы у коров-матерей были связаны ранняя (в первую неделю жизни) манифестация бронхита ($r = +0,48$, $p < 0,01$), а также развитие омфалита ($r = +0,33$, $p < 0,05$) и гастроэнтерита ($r = +0,49$, $p < 0,01$) у новорожденных. Для прогнозирования бронхопневмонии у телят большую ценность ($AUC = 0,707$) показало определение концентрации эстрадиола в сыворотке крови коров: чувствительность 77,8% и специфичность 77,3% при критическом значении менее 71,2 пмоль/л.

Повышенное содержание белка в моче (более 1,0 г/л) у глубокостельных коров указывает на нарушения у них функциональной деятельности почек [Колчина А.Ф., 1999; Нежданов А.Г. и соавт., 2010; Шабунин С.В. и соавт., 2015; Hussein W. et al., 2014]. Наши результаты показали, что определение концентрации белка в моче глубокостельных коров имеет высокую специфичность (94,7 %) для прогнозирования развития анемии у полученных от них телят (критическое значение – более 2,0 г/л). Более того, с повышением протеинурии у матерей возрастает вероятность развития сочетанной патологии омфалит-бронхит и анемия-бронхит у их потомства.

Таким образом, определение у коров с симптомокомплексом преэклампсии концентрации белка в моче, показателей содержания стероидных гормонов (эстрадиола, ДГЭА-С, прогестерона) и эндогенной интоксикации (содержания среднемолекулярных пептидов, ЭКА, коэффициента

интоксикации) в сыворотке их крови и за 25–32 дня до отела позволяет объективно оценивать состояние животных, а также прогнозировать развитие и тяжесть течения неонатальных заболеваний у их потомства. Впервые показано, что развитие респираторных заболеваний у телят, полученных от коров с симптомами преэклампсией, ассоциировано с внутриутробной эндогенной интоксикацией, функциональной недостаточностью фетоплацентарной системы и нарушением фетоплацентарного кровообращения. Определены предикторы, позволяющие прогнозировать раннее (в первую неделю жизни) развитие бронхита, бронхопневмонии, а также сочетанной патологии анемия-бронхит, омфалит-бронхит, гастроэнтерит-бронхит у новорожденных телят. Установлено, что увеличение у телят в первые 3 часа после рождения диаметра пупка у основания брюшной стенки более 17,5 мм свидетельствует о высоком риске развития у них в неонатальный период бронхопневмонии (чувствительность 88,9 % и специфичность 77,3%), тяжелого течения гастроэнтерита (чувствительность 61,1% и специфичность 85,7%), омфалита (чувствительность 84,6% и специфичность 100,0%).

Полученные в ходе экспериментов результаты свидетельствуют о том, что повышение жизнеспособности и здоровья потомства коров невозможно без своевременной профилактики и терапии у них нарушений, сопровождающих преэклампсию. Это целый комплекс мер, который должен включать в себя коррекцию функциональной недостаточности фетоплацентарной системы, снижение эндогенной интоксикации и лечение экстрагенитальных заболеваний у животных.

2.2.1.2. Влияние внутриутробной задержки развития эмбриона и плода у коров на клинико-биохимический статус новорожденных телят

Обследовано 53 коровы красно-пестрой породы: 28 – с внутриутробной задержкой развития эмбриона и плода (ВЗРП) и 25 – с физиологическим течением беременности (контрольная группа), а также полученные от них телята ($n = 53$).

У коров с ВЗРП на заключительном этапе беременности (230-240-е сутки) установлена пониженная концентрация в сыворотке крови кортизола в 6,01 ($p < 0,001$), эстрадиола в 1,44 раза ($p < 0,001$), ДГЭА-С в 1,32 раза ($p < 0,001$) и повышенная – прогестерона в 1,70 раза ($p < 0,001$), соответственно по сравнению с контрольной группой. При этом показатель прогестерон-эстрадиолового соотношения у них был 29,8: 1, что в 2,44 раза ($p < 0,001$) выше по сравнению с коровами контрольной группы. Повышенный уровень среднемолекулярных пептидов ($0,32 \pm 0,02$ усл. ед. против $0,23 \pm 0,02$ усл. ед. в контрольной группе) и активность гамма-глутамилтрансферазы ($256,7 \pm 20,0$ нкат/л против $166,7 \pm 5,0$ нкат/л в контрольной группе) в сыворотке крови у матерей с ВЗРП указывали на наличие эндогенной интоксикации. С увеличением содержания среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови коров повышалась вероятность развития бронхопневмонии у их потомства (коэффициент корреляции тау-Кендалла $+0,35$ при $p < 0,05$).

Телята, полученные от матерей с ВЗРП, испытывали внутриутробный дефицит селена, цинка, меди, марганца и кобальта, на что указывало пониженное на 26,4, 10,7, 28,3, 9,4 и 36,8% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с потомством коров контрольной группы содержание этих микроэлементов в волосе кисти их хвоста после рождения (таблица 4).

Таблица 4 – Содержание микроэлементов в волосе у телят через 24 часа после рождения в норме и при внутриутробной задержке развития²

Показатель	M±SD	Min-Max	Медиана
Железо, мг/кг	<u>31,7±8,6</u>	<u>20,3-47,0</u>	<u>30,4</u>
	37,5±13,0	20,3-65,0	34,4
Цинк, мг/кг	<u>105,6±14,2</u>	<u>88,7-127,3</u>	<u>98,8*</u>
	118,2±15,8	91,3-138,1	121,6
Медь, мг/кг	<u>6,52±1,30</u>	<u>3,15-8,0</u>	<u>7,01*</u>
	9,09±1,01	7,4-10,6	9,35
Марганец, мг/кг	<u>8,55±0,27</u>	<u>8,11-9,01</u>	<u>8,50*</u>
	9,44±1,22	8,11-12,8	9,19
Селен, мкг/кг	<u>345,0±67,4</u>	<u>261,0-447,0</u>	<u>317,5*</u>
	468,5±69,4	398,0-595,0	457,5
Кобальт, мкг/кг	<u>42,5±10,1</u>	<u>25,4-56,0</u>	<u>42,9*</u>
	67,3±15,2	51,2-96,8	62,7

Примечание: M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение. Над чертой – группа телят с внутриутробной задержкой развития (n = 28), под чертой – группа телят, полученных от коров с физиологическим течением беременности (n = 25). * Различия между группами статистически значимы при p < 0,001.

У телят с ВЗРП мы наблюдали пониженную активность каталазы, СОД и ГПО в крови через 24 часа после рождения: на 14,4, 33,8 и 14,0% соответственно по сравнению с новорожденными контрольной группы (p < 0,001) (таблица 5).

² Исследования выполнены совместно с В.А. Сафоновым и В.И. Михалёвым, материалы опубликованы в статье: Сафонов, В. А. Антиоксидантный статус и функциональное состояние дыхательной системы у новорожденных телят с внутриутробной задержкой развития / В. А. Сафонов, В. И. Михалёв, А. Е. Черницкий // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53, № 4. – С. 831–841. – DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.831rus.

Таблица 5 – Показатели системы «пероксидное окисление липидов-антиоксидантная защита» в крови у телят через 24 часа после рождения в норме и при внутриутробной задержке развития³

Показатель	M±SD	Min-Max	Медиана
МДА, мкмоль/л	<u>1,04±0,08</u>	<u>0,95-1,17</u>	<u>1,04^c</u>
	0,82±0,06	0,75-0,94	0,81
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /(л×мин)	<u>26,7±1,4</u>	<u>23,6-28,7</u>	<u>26,9^c</u>
	31,2±3,0	27,3-35,3	30,6
ГПО, ммоль GSH/(л×мин)	<u>6,84±0,70</u>	<u>5,56-7,84</u>	<u>6,90^c</u>
	7,95±0,71	6,71-8,72	8,31
СОД, усл. ед.	<u>0,53±0,07</u>	<u>0,43-0,65</u>	<u>0,53^c</u>
	0,80±0,09	0,62-0,92	0,81
Витамин А, мкмоль/л	<u>0,57±0,22</u>	<u>0,27-0,87</u>	<u>0,54^a</u>
	0,90±0,35	0,60-1,60	0,73
А-токоферол, мкмоль/л	<u>5,0±2,2</u>	<u>2,8-8,4</u>	<u>4,0^c</u>
	8,1±1,6	5,5-9,9	8,7
L-аскорбиновая кислота, мкмоль/л	<u>17,8±6,8</u>	<u>10,9-30,6</u>	<u>17,3</u>
	23,4±5,1	17,3-36,6	22,8
АОА плазмы, %	<u>42,5±7,7</u>	<u>27,9-48,0</u>	<u>44,4^b</u>
	52,2±4,2	47,6-61,0	51,7

Примечание: М – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, МДА – малоновый диальдегид, H₂O₂ – пероксид водорода, ГПО – глутатионпероксидаза, GSH – восстановленный глутатион, СОД – супероксиддисмутаза, АОА – антиокислительная активность. Над чертой – группа телят с внутриутробной задержкой развития (n = 28), под чертой – группа телят, полученных от коров с физиологическим течением беременности (n = 25). ^a, ^b и ^c Различия между группами статистически значимы при p < 0,05, p < 0,01 и p < 0,001 соответственно.

³ Исследования выполнены совместно с В.А. Сафоновым и В.И. Михалёвым, материалы опубликованы в статье: Сафонов, В. А. Антиоксидантный статус и функциональное состояние дыхательной системы у новорожденных телят с внутриутробной задержкой развития / В. А. Сафонов, В. И. Михалёв, А. Е. Черницкий // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53, № 4. – С. 831–841. – DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.831rus.

Функциональная недостаточность ферментативного звена системы АОЗ у новорожденных телят была ассоциирована с внутриутробным дефицитом микроэлементов, что подтверждалось наличием корреляций между активностью СОД в крови и содержанием меди в волосе ($r = +0,55$, $p < 0,05$), активностью ГПО в крови и содержанием селена в волосе ($r = +0,84$, $p < 0,01$). Кроме того, у телят с ВЗРП были понижены антиокислительная активность плазмы крови и содержание в сыворотке крови неферментативных антиоксидантов – α -токоферола и витамина А (таблица 5).

Увеличение у телят с ВЗРП концентрации МДА в крови на 26,8% ($p < 0,001$) и КВВ на 119,5% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем (рисунок 8) свидетельствовало о возрастании на фоне функциональной недостаточности системы АОЗ локальной (легкие) и системной интенсивности ПОЛ.

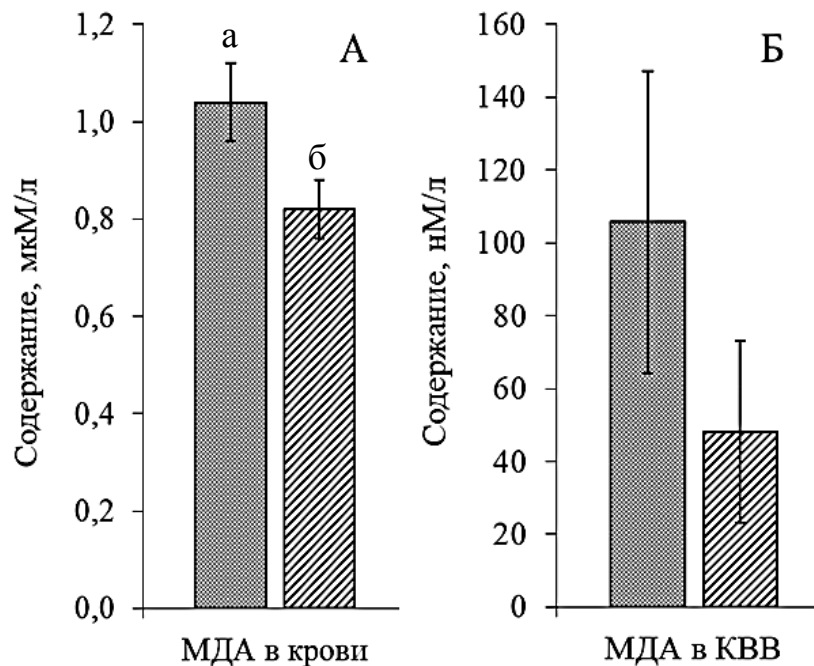


Рисунок 8 – Содержание МДА в крови (А) и КВВ (Б) у телят с ВЗРП (а) и физиологическим течением беременности у их матерей (б) в анамнезе через 24 часа после рождения.

Железоиндуцированная хемилюминесценция КВВ (таблица 6) обнаружила у телят с ВЗРП повышенные значения интенсивности вспышки I_{\max} на 36,2% ($p < 0,01$) и светосуммы S на 40,6% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, свидетельствующие о возрастании оксидантной активности КВВ. При этом группы телят существенно не различались по показателям $tg2\alpha$. Соотношение $S/tg2\alpha$, отражающее баланс оксидантной и антиоксидантной активности КВВ, у новорожденных с ВЗРП было на 35,5% ($p < 0,01$) выше по сравнению с контрольной группой и указывало на развитие оксидативного стресса. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь с уровнем МДА в КВВ показателей хемилюминесценции $S/tg2\alpha$ ($r = +0,48$, $p < 0,01$) и I_{\max} ($r = +0,78$, $p < 0,01$). Статистически значимые зависимости обнаружены также между соотношением $S/tg2\alpha$ в КВВ и активностью каталазы ($r = -0,54$ при $p < 0,01$), СОД ($r = -0,85$ при $p < 0,01$) и ГПО ($r = -0,49$ при $p < 0,01$) в крови.

У новорожденных с ВЗРП выявлена повышенная активность ГГТ, АлАТ и АсАТ в КВВ: на 416,1, 105,9 и 62,5% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с контролем (рисунок 9).

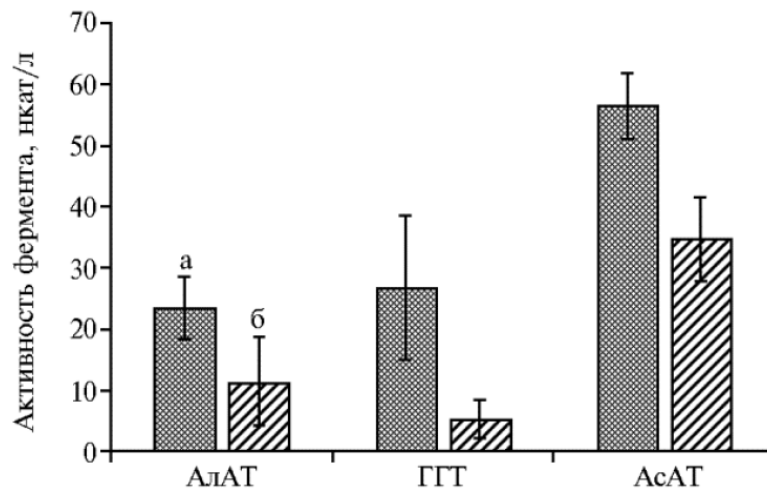


Рисунок 9 – Активность ферментов (АлАТ, ГГТ, АсАТ) в КВВ у телят с ВЗРП (а) и физиологическим течением беременности (б) у их матерей в анамнезе через 24 часа после рождения.

Таблица 6 – Показатели железоиндуцированной хемилюминесценции конденсата выдыхаемого воздуха новорожденных телят в норме и при внутриутробной задержке развития⁴

Показатель	M±SD	Min-Max	Медиана
S, мВ×с	<u>417,3±37,6</u>	<u>374,0-472,0</u>	<u>411,5*</u>
	296,9±49,1	248,0-422,0	282,0
I _{max} , мВ	<u>65,8±4,7</u>	<u>61,0-73,0</u>	<u>64,5*</u>
	48,3±10,0	40,0-73,0	43,0
tg2α	<u>20,3±1,7</u>	<u>18,0-22,5</u>	<u>20,3</u>
	19,5±2,4	18,0-25,5	18,0
S/tg2α	<u>20,6±1,1</u>	<u>19,2-22,1</u>	<u>20,6*</u>
	15,2±1,0	13,4-16,5	15,7

Примечание: I_{max} – максимальная интенсивность вспышки (характеризует интенсивность свободнорадикального окисления), S – светосумма хемилюминесценции (отражает оксидантную активность), tg2α – тангенс угла наклона кинетической кривой к оси времени (характеризует антиоксидантную активность), M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение. Над чертой – группа телят с внутриутробной задержкой развития (n = 28), под чертой – группа телят, полученных от коров с физиологическим течением беременности (n = 25). * Различия между группами статистически значимы при p < 0,01.

Возрастание активности ГГТ, АлАТ и АсАТ в КВВ у телят с ВЗРП было связано с повреждением мембран клеток респираторного тракта и выходом этих ферментов в бронхоальвеолярную жидкость [Васькова Н.А., 1995; Хасина М.А. и соавт., 2004]. Активность ГГТ в КВВ коррелировала с показателями I_{max} (r = +0,51, p < 0,01) и S/tg2α (r = +0,74, p < 0,01), отражающими интенсивность свободнорадикального окисления и оксидантно-антиоксидантный баланс в

⁴ Исследования выполнены совместно с В.А. Сафоновым и В.И. Михалёвым, материалы опубликованы в статье: Сафонов, В. А. Антиоксидантный статус и функциональное состояние дыхательной системы у новорожденных телят с внутриутробной задержкой развития / В. А. Сафонов, В. И. Михалёв, А. Е. Черницкий // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53, № 4. – С. 831–841. – DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.831rus.

КВВ, и активностью антиоксидантных ферментов в крови – СОД и ГПО ($r = -0,53$ и $-0,55$, $p < 0,01$). Аналогично, активность АсАТ в КВВ коррелировала с показателями $S/tg2\alpha$ в КВВ ($r = +0,41$, $p < 0,05$), и активности СОД ($r = -0,38$, $p < 0,05$) и ГПО ($r = -0,52$, $p < 0,01$) в крови. Активность АлАТ в КВВ находилось в обратной зависимости с показателем $tg2\alpha$ ($r = -0,39$, $p < 0,05$), характеризующим антиоксидантную активность КВВ.

У телят с ВЗРП повышалась интенсивность респираторного влаговыделения (таблица 7). Так, объем КВВ, образующийся у них за 1 минуту, был выше на 28,6% ($p < 0,01$), а из 100 л выдыхаемого воздуха – на 67,3% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. При этом достоверно снижались минутный объем (на 34,0%, $p < 0,001$) и глубина дыхания (на 20,9%, $p < 0,001$). Объем КВВ, образующийся из 100 л выдыхаемого воздуха, коррелировал с дыхательным объемом ($r = -0,61$, $p < 0,01$). У новорожденных с ВЗРП обнаружены повышенные значения индекса Хильдебрандта на 7,9% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, свидетельствующие о нарушениях вегетативной регуляции [Фудин Н.А. и соавт., 2011].

Среди телят с ВЗРП респираторные заболевания в неонатальный период регистрировали в 2,08 раза ($p < 0,01$) чаще, чем в контрольной группе. В 85,7% случаев у них наблюдали тяжелое течение бронхита с осложнением бронхопневмонией, против 12,0% в контрольной группе.

Вероятность развития бронхопневмонии у телят коррелировала с показателем $S/tg2\alpha$ в КВВ ($r = +0,58$, $p < 0,01$) и активностью основных антиоксидантных ферментов крови – каталазы, СОД и ГПО (коэффициенты корреляции тау-Кендалла составили $-0,68$, $-0,62$ и $-0,36$ соответственно при $p < 0,05$).

Таблица 7 – Показатели респираторной и влаговывделительной функции легких у телят через 24 часа после рождения в норме и при внутриутробной задержке развития⁵

Показатель	M±SD	Min-Max	Медиана
ЧД, в мин	<u>46,3±8,1</u>	<u>37,9-56,9</u>	<u>44,0^a</u>
	57,7±15,7	40,0-91,0	52,0
МОД, л	<u>9,5±2,2</u>	<u>7,4-12,5</u>	<u>8,7^b</u>
	14,4±2,8	10,6-19,1	13,4
ДО, мл	<u>210,7±55,8</u>	<u>153-284</u>	<u>195,0^b</u>
	266,3±88,3	156-445	254,0
V1, мл	<u>0,09±0,03</u>	<u>0,06-0,12</u>	<u>0,10^a</u>
	0,07±0,02	0,05-0,09	0,07
V2, мл	<u>0,92±0,31</u>	<u>0,59-1,42</u>	<u>0,84^b</u>
	0,55±0,09	0,39-0,72	0,53

Примечание: ЧД – частота дыхания, МОД — минутный объем дыхания, ДО — дыхательный объем; V1 и V2 — объем конденсата выдыхаемого воздуха, образующийся соответственно за 1 минуту и из 100 л выдыхаемого воздуха. М – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение. Над чертой – группа телят с внутриутробной задержкой развития (n = 28), под чертой – группа телят, полученных от коров с физиологическим течением беременности (n = 25). ^a и ^b Различия между группами статистически значимы при p < 0,01 и p < 0,001 соответственно.

Обсуждение. Несоответствие размеров формирующихся эмбрионов и плодов срокам гестации, обозначаемое в литературе как внутриутробная задержка развития эмбриона и плода, является серьезной проблемой животноводства [Нежданов А.Г. и соавт., 2014; Wu G. et al., 2006; Wang J. et al., 2017]. Новорожденные с внутриутробной задержкой развития отличаются

⁵ Исследования выполнены совместно с В.А. Сафоновым и В.И. Михалёвым, материалы опубликованы в статье: Сафонов, В. А. Антиоксидантный статус и функциональное состояние дыхательной системы у новорожденных телят с внутриутробной задержкой развития / В. А. Сафонов, В. И. Михалёв, А. Е. Черницкий // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53, № 4. – С. 831–841. – DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.831rus.

гипоксемией, гипогликемией [Greenwood P.L. et al., 1998; Wu G. et al., 2006], повышенной восприимчивостью к переохлаждениям из-за низких энергетических запасов организма и нарушений терморегуляции [Mellor D.J., 1983; Greenwood P.L. et al., 1998; Sharma D. et al., 2016]. Che L. и соавт. (2015) у поросят с ВЗРП обнаружили функциональную недостаточность системы АОЗ, предрасполагающую к развитию оксидативного стресса и нарушений метаболической адаптации.

Поведение и клиническое состояние таких животных может оставаться нормальным, однако внутренние органы их характеризуются морфологической и функциональной незрелостью [Ginther O.J. et al., 1982; Lipsett J. et al., 2006; Rozance P.J. et al., 2011]. Респираторные дисфункции являются одной из наиболее распространенных причин их гибели до отъема [Thornbury J.C. et al., 1993; Trahair J.F. et al., 1997; Rossdale P.D. et al., 2002; Wu G. et al., 2006].

E. Platz и соавт. (2008) показали, большинство случаев ВЗРП связаны с функциональной недостаточностью фетоплацентарной системы. Беременность при этом сопровождается такими осложнениями, как нарушение плацентарного кровотока, снижение плацентарного переноса глюкозы и поступления к плоду незаменимых аминокислот, кислорода и анаболических факторов роста [Economides D.L. et al., 1989; Nicolini U. et al., 1990; Nieto-Diaz A. et al., 1996; Marconi A.M. et al., 1999; Wu G. et al., 2004; Reynolds L.P. et al., 2005; Tamashiro K.L. et al., 2010]. Любое из перечисленных осложнений может внести свой вклад в патогенез респираторных заболеваний у новорожденных с ВЗРП, однако эти вопросы все еще не исследованы.

В нашем исследовании у коров с ВЗРП гормонопродуцирующие резервы эндокринных желез и фетоплацентарного комплекса были намного ниже, чем у животных с физиологическим течением беременности. Снижение содержания в сыворотке их крови эстрадиола, ДГЭА-С и повышение соотношения

прогестерон/эстрадиол указывало на наличие функциональной недостаточности фетоплацентарной системы [Дашукаева К.Г., 1997; Власов С.А., 2000].

Высокий уровень среднемолекулярных пептидов в крови коров с ВЗРП указывал на повышение активности протеолиза сывороточных и тканевых белков и функциональную недостаточность систем детоксикации. Пептиды с молекулярной массой до 1500 Д могут блокировать рецепторы клеточных мембран, снижать транспортную активность альбумина и нарушать метаболические процессы в организме беременных животных, поскольку они являются молекулярными аналогами регуляторных пептидов [Гисак С.Н. и соавт., 1998; Сидельникова В.И. и соавт., 1998; Смирнов С.В. и соавт., 2003]. Обнаружена корреляция между уровнем среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови коров ($r = +0,35$, $p < 0,05$) и вероятностью развития у их потомства бронхопневмонии в неонатальный период. Другим маркером эндогенной интоксикации является активность гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови. Поскольку данный фермент обеспечивает энергозависимый транспорт аминокислот в клетки, регулируя содержание белка и его фракций в сыворотке крови, и участвует в процессах детоксикации [Рослый И. М. и соавт., 2008, 2014], закономерно, что его активность у коров с ВЗРП была на 54,0% выше ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой.

Продукты свободнорадикального окисления липидов и белков, в избытке образующиеся при активации нейтрофилов липополисахаридом и продуктами протеолиза [Сафонов В.А., 2011; Zhao L. et al., 2008] являются тем «биохимическим мусором», который создает дополнительную нагрузку на естественные системы детоксикации [Титов В.Н. и соавт., 2004].

В нашем исследовании впервые дан сравнительный анализ показателей функционального состояния органов дыхания и системы АОЗ у новорожденных телят, полученных от матерей с ВЗРП и физиологически протекающей беременностью. У новорожденных с ВЗРП обнаружены функциональная

недостаточность недостаточность системы АОЗ, повышенное накопление продуктов перексидного окисления липидов в крови и КВВ и увеличение активности ГГТ, АсАТ и АлАТ в КВВ. Это – прямое свидетельствование повреждения клеток респираторного тракта в условиях оксидативного стресса. При рождении происходит быстрый переход от внутриутробной гипоксической среды к нормоксической и легочному типу дыхания. Этот процесс сопровождается значительной нагрузкой на все функциональные системы организма [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Sharma A. et al., 2011]. Переход на легочное дыхание сопряжен с повышенной генерацией активных форм кислорода (АФК) и развитием оксидативного стресса [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Mutinati M. et al., 2014]. Он может провоцировать патологические состояния у новорожденных животных – сердечно-сосудистые и легочные дисфункции, лактоацидоз, снижение абсорбции и пассивного транспорта питательных веществ и иммуноглобулинов в кишечнике [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Mutinati M. et al., 2014; Che L. et al., 2015]. Компенсация избыточной генерации АФК в этих условиях обеспечивается адаптивными изменениями системы АОЗ [Близнецова Г.Н., 2010; Frank L. et al., 1987; Harman A.W. et al., 1990], главным образом, ее ферментативного звена [Рецкий М.И., 1997; Surai P.F. et al., 1999; Mutinati M. et al., 2014].

Известно, что у плода крупного рогатого скота рост волос кисти хвоста начинается с седьмого месяца беременности [Акатов В.А. и соавт., 1977; Енукашвили А.И., 1992; Алёхин Ю.Н. и соавт., 2014]. Поэтому элементный состав проб волос, отобранных у телят с кисти хвоста в первые сутки после их рождения, можно рассматривать как интегральный показатель их биоэлементного статуса в последние три месяца внутриутробного развития. Достоверно также, что активность антиоксидантных ферментов в тканях плода возрастает на 150-200% в завершающие 10-15% срока гестации [Frank L. et al., 1987; Rickett G.M. et al., 1990]. Наши исследования показали, что телята,

полученные от матерей с ВЗРП, испытывают внутриутробный дефицит селена, цинка, меди, марганца и кобальта, на что указывало пониженное на 26,4, 10,7, 28,3, 9,4 и 36,8% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с потомством коров контрольной группы содержание этих микроэлементов в волосе кисти хвоста после рождения. Этот факт позволяет говорить о том, что при внутриутробной задержке развития созревание ферментативного звена системы АОЗ у плода происходит на фоне пониженного содержания в его организме селена, цинка, меди, марганца и кобальта. Закономерно, что у таких новорожденных в нашем эксперименте отмечалась пониженная активность каталазы, СОД и ГПО в крови: на 14,4, 33,8 и 14,0% соответственно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Наличие корреляций между содержанием селена в волосе и активностью ГПО в крови ($r = +0,84$, $p < 0,01$), содержанием меди в волосе и активностью СОД в крови ($r = +0,55$, $p < 0,05$) доказывает тесную связь между дефицитом микроэлементов и функциональной недостаточностью ферментативного звена системы АОЗ у новорожденных телят. Учитывая доказанную роль кобальта в антиоксидантной защите легких [Shukla D. et al., 2009], можно говорить, что его дефицит у телят с ВЗРП приобретает особое значение.

В ходе экспериментов у телят с ВЗРП обнаружено также достоверное снижение антиокислительной активности плазмы крови и содержания в сыворотке крови α -токоферола и витамина А. В то же время развитие оксидативного стресса в легких оказалось в большей степени связано с недостаточностью ферментативного звена АОЗ. Это положение подтверждается наличием статистически значимых зависимостей между соотношением S/tg2 α в КВВ и активностью в крови СОД ($r = -0,85$, $p < 0,01$), каталазы ($r = -0,54$, $p < 0,01$) и ГПО ($r = -0,49$, $p < 0,01$), а также результатами исследований других авторов [Frank L. et al., 1987; Prohaska J.R., 1991; McElroy M.C. et al., 1992].

У телят с ВЗРП мы наблюдали, соответственно, по сравнению с контрольной группой увеличение концентрации МДА в крови на 26,8% ($p < 0,001$) и КВВ на 119,5% ($p < 0,001$). Это свидетельствовало о повышении интенсивности пероксидного окисления липидов на фоне недостаточности системы АОЗ. Приведенные нами данные согласуются с результатами экспериментов Z. Hrascko и соавт. (2008), обнаружившими в крови у новорожденных детей с ВЗРП достоверное повышение уровня МДА на фоне низкого содержания восстановленного глутатиона и активности каталазы, СОД и ГПО, по сравнению аналогичными показателями у потомства матерей с физиологическим течением беременности.

Повышение интенсивности респираторного влаговыведения и активности мембраносвязанной ГГТ, цитоплазматической АлАТ и митохондриальной АсАТ в КВВ у телят с ВЗРП было связано с выходом этих ферментов в БАЖ вследствие повреждения клеток респираторного тракта [Васькова Н.А., 1995; Хасина М.А. и соавт., 2004]. У новорожденных с ВЗРП мы наблюдали также повышенные значения индекса Хильдебрандта на 7,9% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, свидетельствующие о нарушениях вегетативной регуляции [Фудин Н.А. и соавт., 2011]. Вероятность развития бронхопневмонии у телят коррелировала с показателем $S/tg2\alpha$ в КВВ ($r = +0,58$, $p < 0,01$) и активностью основных антиоксидантных ферментов крови – каталазы, СОД и ГПО (коэффициенты корреляции тау-Кендалла составили $-0,68$, $-0,62$ и $-0,36$ соответственно при $p < 0,05$). В нашем эксперименте тяжелое течение бронхита с осложнением бронхопневмонией у телят с ВЗРП мы наблюдали в 7,14 раза чаще ($p < 0,001$) по сравнению с потомством коров контрольной группы.

Таким образом, внутриутробная задержка развития плода, формирующаяся на фоне дефицита микроэлементов (селена, цинка, меди, марганца и кобальта), сопровождается увеличением частоты респираторных заболеваний у телят в неонатальный период в 2,08 раза, в том числе

бронхопневмонии в 7,14 раза, соответственно по сравнению с потомством коров с физиологическим течением беременности, что, наряду с другими факторами, связано с нарушениями со стороны системы антиоксидантной защиты и развитием оксидативного стресса.

Список работ, опубликованных по результатам подраздела 2.2.1:

1. Черницкий, А. Е. Патент 134772. Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Устройство для сбора конденсата выдыхаемого воздуха у животных / Черницкий А. Е., Рецкий М. И., Золотарев А. И.; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2013135753/14; заявл. 30.07.2013; опубл. 27.11.2013, Бюл. № 33. – 2 с.

2. Черницкий, А. Е. Показатели биохемилюминесценции конденсата выдыхаемого воздуха у здоровых и больных бронхопневмонией телят / А. Е. Черницкий // Инновационные решения актуальных проблем в АПК: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, 23–24 апреля 2013 г. – Екатеринбург: Уральское издательство, 2013. – С. 211–216.

3. Золотарев, А. И. Роль позднего токсикоза беременных (гестоза) у коров-матерей в развитии респираторных болезней телят / А. И. Золотарев, А. Е. Черницкий // Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 75-летию со дня рождения и 50-летию научно-практической деятельности доктора ветеринарных наук, профессора Г. Ф. Медведева, 10–12 октября 2013 г. – Горки: БГСХА, 2013. – С. 263–266.

4. Черницкий, А. Е. Модифицированный метод определения среднемолекулярных пептидов в биологических жидкостях / А. Е. Черницкий, В. И. Сидельникова, М. И. Рецкий // Ветеринария. – 2014. – № 4. – С. 56–58.

5. Nezhdanov, A. Endocrine and metabolic mechanisms of embryo and fetal intrauterine growth retardation in dairy cows / A. Nezhdanov, S. Shabunin, V. Mikhalev, N. Klimov, A. Chernitskiy // Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences. – 2014 – Vol. 38, № 6. – P. 675–680. – DOI: 10.3906/vet-1405-12 (Web of Science, Scopus Q3).

6. Сидельникова, В. И. Эндогенная интоксикация и воспаление: последовательность реакций и информативность маркеров (обзор) / В. И. Сидельникова, А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – Т. 50, № 2. – С. 152–161. – DOI: 10.15389/agrobiology.2015.2.152rus [Sidel'nikova, V. I. Endogenous intoxication and inflammation: reaction sequence and informativity of the markers / V. I. Sidel'nikova, A. E. Chernitskiy, M. I. Retsky // Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya. – 2015. – Vol. 50, № 2. – P. 152–161. – DOI: 10.15389/agrobiology.2015.2.152eng] (Scopus Q3).

7. Шабунин, С. В. Респираторные болезни телят: современный взгляд на проблему / С. В. Шабунин, А. Г. Шахов, А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий // Ветеринария. – 2015. – № 5. – С. 3–13.

8. Нежданов, А. Г. Метаболический статус коров при задержке внутриутробного развития эмбриона и плода / А. Г. Нежданов, В. И. Михалев, Г. Г. Чусова, Н. Е. Папин, А. Е. Черницкий, Е. Г. Лозовая // Сельскохозяйственная биология. – 2016. – Т. 51, № 2. – С. 230–237. – DOI: 10.15389/agrobiology.2016.2.230rus [Nezhdanov, A. G. Metabolic status of the cows under intrauterine growth retardation of embryo and fetus / A. G. Nezhdanov, V. I. Mikhalev, G. G. Chusova, N. E. Papin, A. E. Chernitskiy, E. G. Lozovaya // Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya. – 2016. – Vol. 51, № 2. – P. 230–237. – DOI: 10.15389/agrobiology.2016.2.230eng] (Scopus Q3).

9. Shabunin, S. Diselementosis as a risk factor of embryo loss in lactating cows / S. Shabunin, A. Nezhdanov, V. Mikhalev, E. Lozovaya, A. Chernitskiy // *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. – 2017. – Vol. 41, № 4. – P. 453–459. – DOI: 10.3906/vet-1609-76 (Web of Science, Scopus Q3).

10. Михалев, В. Клинико-лабораторные индикаторы задержки развития и гибели эмбрионов у коров / В. Михалев, А. Нежданов, А. Черницкий, Е. Лозовая, Ю. Масьянов // *Ветеринария сельскохозяйственных животных*. – 2017. – № 5-6. – С. 42–46.

11. Черницкий, А. Е. Изучение особенностей микроэлементного обмена в системе «мать-плацента-плод» у крупного рогатого скота / А. Е. Черницкий, Т. С. Скогорева, В. А. Сафонов // *Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова, 18–22 сентября 2017 г., г. Воронеж*. – Воронеж: издательство «Истоки», 2017. – С. 2477–2479.

12. Сафонов, В. А. Антиоксидантный статус и функциональное состояние дыхательной системы у новорожденных телят с внутриутробной задержкой развития / В. А. Сафонов, В. И. Михалёв, А. Е. Черницкий // *Сельскохозяйственная биология*. – 2018. – Т. 53, № 4. – С. 831–841. – DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.831rus [Safonov, V. A. Antioxidant status and functional condition of respiratory system of newborn calves with intrauterine growth retardation / V. A. Safonov, V. I. Mikhalev, A. E. Chernitskiy // *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya*. – 2018. – Vol. 53, № 4. – P. 831–841. – DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.831eng] (Scopus Q3).

13. Mikhalev, V. Metabolic status of newborn calves with intrauterine growth retardation / V. Mikhalev, S. Shabunin, V. Safonov, A. Chernitskiy // *Proceedings of 22nd Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR); 27–29 September 2018, Cordoba, Spain*. – *Reproduction in Domestic Animals*. – 2018. – Vol. 53, № S2. – P. 168. – DOI: 10.1111/rda.13272 (Web of Science).

14. Chernitskiy, A. E. Oxidative stress in newborn calves with intrauterine growth retardation is associated with a deficiency of selenium and copper / A. E. Chernitskiy, V. A. Safonov // Proceedings of the 10th International Ruminant Reproduction Symposium (IRRS 2018); 16–20 September 2018, Foz do Iguaçu, PR, Brazil. – Animal Reproduction. – 2018. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 1053. – DOI: 10.13140/RG.2.2.21457.38240.

15. Safonov, V. A. Endogenous intoxication indices in cows with preeclampsia as predictors of respiratory diseases development in their offspring / V. A. Safonov, S. V. Shabunin, A. E Chernitskiy // Proceedings of the VII International Symposium on Animal Biology of Reproduction (ISABR 2018); 6–9 November 2018, Aracaju, SE, Brazil. – Animal Reproduction. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 112. – DOI: 10.13140/RG.2.2.27955.48169.

16. Черницкий, А. Е. Преэклампсия у коров: функциональные нарушения в системе мать–плацента–плод и их последствия для здоровья потомства / А. Е. Черницкий, С. В. Шабунин, В. А. Сафонов // Сельскохозяйственная биология. – 2019. – Т. 54, № 2. – С. 246–258. – DOI: 10.15389/agrobiology.2019.2.246rus [Chernitskiy, A. E. Multiple effects of preeclampsia in cows on postnatal growth and health of offspring / A. E. Chernitskiy, S. V. Shabunin, V. A. Safonov // Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya. – 2019. – Vol. 54, № 2. – P. 246–258. – DOI: 10.15389/agrobiology.2019.2.246eng] (Scopus Q3).

17. Safonov, V. Diselementosis as a risk factor of preeclampsia in dairy cows / V. Safonov, A. Chernitskiy // Proceedings of 17th International Conference on Production Diseases in Farm Animals (ICPD 2019); 27–29 June 2019, Bern, Switzerland. – Bern: University of Bern, 2019. – P. 201. – DOI: 10.7892/boris.131406.

2.2.2. Индивидуальная реактивность гранулоцитарной системы новорожденных телят и её роль в патогенезе респираторных заболеваний

В ходе экспериментов с 20-тью телятами красно-пестрой породы исследовали показатели крови через 1 час после рождения, на 2-е, 5-7-е и 14-15-е сутки жизни. Телята были отобраны случайным образом. Оценивалось содержание лейкоцитов, лейкограмма, лизоцимная активность сыворотки крови и концентрация катионных белков в нейтрофилах, а так же то, как эти показатели влияют на сроки возникновения и характер течения респираторных заболеваний.

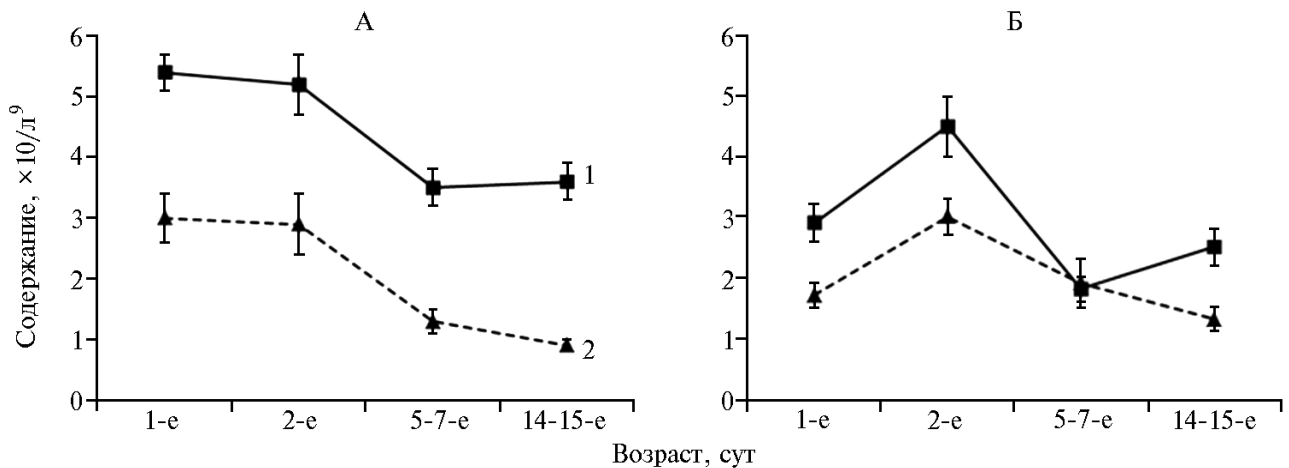


Рисунок 10 – Динамика содержания сегментоядерных (1) и палочкоядерных (2) нейтрофилов в периферической крови у телят с 1-х по 15-е сутки жизни:

А – группа А, Б – группа Б⁶

Статистически достоверно число сегментоядерных нейтрофилов в крови телят групп А и Б различалось в течение всего периода наблюдения (таблица 8).

⁶ Исследования выполнены совместно с В.И. Сидельниковой, А.И. Золотаревым и М.И. Рецким, материалы опубликованы в статье: Сидельникова, В. И. Индивидуальная реактивность гранулоцитарной системы новорожденных телят и её роль в патогенезе воспалительных заболеваний респираторного и желудочно-кишечного тракта / В. И. Сидельникова, А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – Т. 50, № 4. – С. 486–499. – DOI: 10.15389/agrobiology.2015.4.486rus.

Общее число лейкоцитов в крови телят в 1-е сутки жизни варьировалось в диапазоне $(6,5-18,3) \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов – соответственно $(1,6-7,2) \times 10^9/\text{л}$ и $(1,0-4,4) \times 10^9/\text{л}$. Ретроспективно животные были разделены на две группы. Критерием для формирования групп телят было число лейкоцитов в их крови при рождении: оно находилось в диапазоне $(11,0-18,3) \times 10^9/\text{л}$ у особей группы А ($n = 11$) и $(6,5-11,3) \times 10^9/\text{л}$ – у животных группы Б ($n = 9$). Число сегментоядерных нейтрофилов у них составляло более $4,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее $3,9 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Рисунок 10 иллюстрирует взаимосвязь числа сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови у телят с возрастом. Коэффициент корреляции между параметрами составил $+0,76$ ($p < 0,05$).

По суммарному цитохимическому коэффициенту содержание катионных белков в нейтрофилах крови у телят в 1-е сутки жизни характеризовалось значительной вариабельностью (диапазон $0,22-0,72$), при этом было значительно ниже физиологического уровня у взрослого крупного рогатого скота (от $1,02$ до $1,37$) [Макаревич Н.А., 1988].

С возрастом у одних телят наблюдалось увеличение, у других – снижение суммарного цитохимического коэффициента по сравнению с уровнем в 1-е сутки жизни, однако он не достигал физиологического уровня [Задорожный Д.В., 2000; Шахов А. Г. и соавт., 2013]. При этом мы не обнаружили корреляции данного показателя с числом сегментоядерных или палочкоядерных нейтрофилов в крови.

Лизоцимная активность сыворотки крови животных ($0,1-0,3$ мкг/мл) в течение всего периода наблюдения была ниже референсных значений ($0,3-0,5$ мкг/мл) [Шахов А. Г. и соавт., 2013; Mohri M. et al., 2007]. Этот факт свидетельствовал о низком бактерицидном потенциале сегментоядерных нейтрофилов в крови обследованных телят [Денисенко В.Н., 1995].

Таблица 8 – Число сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$) в крови у телят из групп А и Б, различающихся по числу лейкоцитов при рождении, в период с 1-х по 15-е сутки жизни⁷

Возраст, сутки	Сегментоядерные нейтрофилы		Палочкоядерные нейтрофилы	
	группа А (n = 11)	группа Б (n = 9)	группа А (n = 11)	группа Б (n = 9)
1	5,4±0,33 ^a	2,9±0,32	3,0±0,39 ^a	1,7±0,17
2	5,2±0,48	4,5±0,45 ^b	2,9±0,54	3,0±0,34 ^b
5-7	3,5±0,27 ^a	1,8±0,24 ^b	1,3±0,20 ^b	1,9±0,39 ^b
14-15	3,6±0,34 ^a	2,5±0,33 ^b	0,9±0,12	1,3±0,22

Примечание: ^a $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в группе Б; ^b $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим сроком исследования внутри группы.

У всех животных, находящихся в эксперименте, на 2-е сутки после рождения развивалась диарея. Продолжительность её в группе А составила $8,6 \pm 1,1$ суток, в группе Б – $4,2 \pm 0,6$ суток. Симптомы диареи сопровождалась появлением в кале телят лейкоцитов (++) , эритроцитов (++++) и растворимого белка (++, +++), в ряде случаев обнаруживался билирубин, при этом уровень рН кала варьировался от 5 до 7. На хроническое, субклиническое течение энтерита указывали перечисленные маркеры кишечного воспаления, которые выявлялись в кале телят в течение 1-1,5 месяцев после исчезновения симптомов диареи.

Первые симптомы бронхита (индуцированный кашель) у телят группы А проявлялись на $3,7 \pm 0,7$ сутки, а у особей группы Б – на $7,6 \pm 1,6$ сутки

⁷ Исследования выполнены совместно с В.И. Сидельниковой, А.И. Золотаревым и М.И. Рецким, материалы опубликованы в статье: Сидельникова, В. И. Индивидуальная реактивность гранулоцитарной системы новорожденных телят и её роль в патогенезе воспалительных заболеваний респираторного и желудочно-кишечного тракта / В. И. Сидельникова, А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – Т. 50, № 4. – С. 486–499. – DOI: 10.15389/agrobiology.2015.4.486rus.

после рождения. Течение болезни у телят в большинстве случаев (81,8 и 100% соответственно в группах А и Б) было легким. Среднетяжелое течение бронхита наблюдали у 18,2% животных в группе А.

Обсуждение. В ранний постнатальный период для телят характерна активная адаптация висцеральных органов и систем к внеутробным условиям существования: наиболее активно показатели жизнедеятельности и метаболизма изменяются в течение 5- 7-ми суток [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Tanaka S. et al., 2008]. Стоит отметить, что гранулоцитарная система телят в первые 24 часа после рождения характеризуется высоким содержанием лейкоцитов (до $11,0 \times 10^9/\text{л}$) и сегментоядерных нейтрофилов (до 64%) в периферической крови, которые интенсивно снижаются, начиная со 2-го дня жизни [Кудрявцев А.А. и соавт., 1974]. Колебание содержания палочкоядерных нейтрофилов с 1-х по 15-е сутки происходит в диапазоне 4-5% без значительных спадов или подъемов. Прослеживается зависимость абсолютных величин этих параметров от сезона исследования и породы крупного рогатого скота [Tanaka S. et al., 2008; Mirzadeh K. et al., 2010].

Анализ результатов эксперимента позволил выявить в группах телят А и Б два принципиально разных паттерна, характеризующих динамику гранулоцитов. Исходно высокое число сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов в крови у особей группы А сохранялось в течение 2-х суток, снижалось к 5- 7-м и стабилизировалось к 15-м суткам жизни. Исходное число этих клеток в периферической крови у телят группы Б было соответственно в 1,86 и 1,76 раза ниже. Однако количество их резко возрастало ко 2-м суткам жизни, что было связано с выбросом их в кровяное русло в ответ на раздражение костного мозга.

Диарейный синдром у всех телят проявлялся ко 2-м суткам жизни. На наш взгляд, правомерно связывать реакцию гранулоцитарной системы экспериментальных животных с развитием воспалительного процесса в

кишечнике. Открытым остается вопрос, почему реакция так различается у особей одного пола, породы и возраста, в одних и тех же условиях содержания и кормления.

Можно предположить, что причиной наблюдаемых различий по содержанию в периферической крови у телят из групп А и Б лейкоцитов и нейтрофилов (через 1 час после рождения) является разная степень выраженности у них послеродового респираторно-метаболического ацидоза. Так, К.М. Hanlon-Lundberg и соавт. (2000) наблюдали зависимость между увеличением числа лейкоцитов в пуповинной крови и тяжестью ацидоза у новорожденных: снижение рН крови сопровождалось увеличением числа лейкоцитов ($15,0 \times 10^9/\text{л}$ против $12,4 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), лимфоцитов ($4,43 \times 10^9/\text{л}$ против $3,59 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$) и нейтрофилов ($9,08 \times 10^9/\text{л}$ против $7,71 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$). При этом число лейкоцитов в пуповинной крови коррелировало с дефицитом оснований [Hanlon-Lundberg К.М., Kirby R.S., 2000]. Ранее G. Scannell (1996) и Н. Н. Simms и соавт. (1997) продемонстрировали, что гипоксия и оксидативный стресс у новорожденных ухудшают клеточный ответ на инфекцию.

Достоверно, что особенности индивидуальных реакций организма зависят от исходных значений изучаемых параметров [Власов В.В., 1994]. Согласно «закона исходной величины», впервые описанного J. Wilder в 1957 г., изменения любого физиологического показателя будут тем меньше, чем выше его исходные значения. Парадоксальные реакции на стимулы, которые обычно приводят к увеличению исследуемого параметра, наблюдаются тем чаще, чем выше его исходная величина, что связано с уменьшением возможностей стимуляции функции органа (системы). В применении к гранулоцитарной системе, изначально повышенное содержание сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови не может значительно возрасти в ответ на раздражители различной природы, даже достаточно сильные.

Лейкоциты периферической крови представляют собой транзитный пул, который отражает интенсивность их миграции в ткани из костного мозга. Поэтому количественные и качественные изменения лейкограммы характеризуют резерв зрелых клеток в костном мозге, а также отражают его пролиферативную активность. Повышенное число палочкоядерных нейтрофилов, а также появление более ранних их предшественников в периферической крови указывает на повышенную пролиферативную активность костного мозга. При сохраняющемся или вновь возникающем очаге воспаления, на том же уровне гуморальной стимуляции, последняя закономерно перейдет из фазы мобилизации в фазу резистентности общего адаптационного синдрома и затем – ареактивности (истощения), что проявится снижением числа гранулоцитов в периферической крови. Именно такой вариант со снижением в крови содержания гранулоцитов к 5...7-му дню жизни мы наблюдали у животных в группе А на фоне диареи и проявления первых клинических признаков бронхита.

Вне зависимости от причин, вызвавших диарею, она всегда сопровождается у телят воспалением и повышением проницаемости кишечной стенки [Митюшин В.В., 1988; Nart P. et al., 2008]. Кроме того, существенно возрастает транслокация эндотоксинов кишечной микрофлоры, в том числе липополисахарида (ЛПС), в системный кровоток [Пермяков Н.К. и соавт., 1989] и нагрузка на функции печени [Митюшин В.В., 1988], а также сегментоядерные нейтрофилы, связывающие ЛПС.

В эксперименте с прекращением диареи у телят, воспалительный процесс в их кишечнике сохранялся в субклинической форме, которая могла быть верифицирована только при лабораторном исследовании кала.

На наш взгляд, хроническая эндотоксинемия – одна из основных причин излишней нагрузки на функции сегментоядерных нейтрофилов и, в целом, гранулоцитарной системы [Valli V.E. et al., 1971; Deldar A. et al., 1984; Zwahlen

R.D. et al., 1990; Rinehart J.J. et al., 1997; Klut M.E. et al., 2001]. Это является фоном, при котором любое, даже неспецифическое, воздействие (например, стресс, связанный с нарушениями в кормлении, изменениями микроклимата или перегруппировкой телят), может перевести гранулоцитарную систему из стадии резистентности в стадию ареактивности [Власов В.В., 1994; Valli V.E. et al., 1971]. Истощение гранулоцитарной системы, в свою очередь, проявится воспалительными заболеваниями дыхательных путей и легких, так как они постоянно контактируют с патогенной и условно- патогенной микрофлорой окружающей среды [Liebers V. et al., 2008]. На слизистой оболочке дыхательных путей находится бóльшая часть маргинального пула сегментоядерных нейтрофилов [Литвицкий П.Ф. и соавт., 2009], но их бактерицидная активность может быть недостаточно эффективна для защиты из-за снижения таковой ещё в периферической крови. Об этом свидетельствуют результаты исследования лизоцимной активности сыворотки крови телят и катионных белков нейтрофилов.

У животных группы Б число сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови при рождении было близко к физиологическому оптимуму, поэтому на 2-е сутки жизни в ответ на гуморальную стимуляцию отмечалось выраженное их увеличение в крови, в соответствии с «законом исходной величины». Продолжительность диареи них оказалась в 2,1 раза меньше, а первые симптомы бронхита проявлялись на 3..8 суток позже по сравнению с телятами группы А. Вероятно, одной из причин этого являлось сохранение реактивного потенциала их гранулоцитарной системы.

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что у клинически здоровых телят при рождении реактивность клеточного звена врожденного иммунитета находится в разных фазах. У всех телят, в крови которых при рождении общее число лейкоцитов превышает $11,0 \times 10^9/\text{л}$, а сегментоядерных

нейтрофилов – $4,0 \times 10^9$ /л, респираторные заболевания проявляются уже в первую неделю жизни. Это связано с низкими адаптационными возможностями их гранулоцитарной системы на действие неспецифических (стрессорных) и специфических (бактериальных) факторов.

Список работ, опубликованных по результатам подраздела 2.2.2:

1. Сидельникова, В. И. Индивидуальная реактивность гранулоцитарной системы новорожденных телят и её роль в патогенезе воспалительных заболеваний респираторного и желудочно-кишечного тракта / В. И. Сидельникова, А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – Т. 50, № 4. – С. 486–499. – DOI: 10.15389/agrobiology.2015.4.486rus [Sidel'nikova, V. I. Individual reactivity of granulocytic system of newborn calves and its role in pathogenesis of inflammatory diseases of respiratory and gastrointestinal tracts / V.I. Sidel'nikova, A.E. Chernitskiy, A.I. Zolotarev, M.I. Retsky // Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya. – 2015. – Vol. 50, № 4. – P. 486–494. – DOI: 10.15389/agrobiology.2015.4.486eng] (Scopus Q3).

2. Черницкий, А. Е. Современные представления о роли эндогенной интоксикации в патогенезе общего адаптационного синдрома и воспаления у животных / А. Е. Черницкий, В. И. Сидельникова // Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии, 1–2 октября 2015. – Воронеж: изд-во «Истоки», 2015. – С. 478–484.

2.2.3. Роль биохимического статуса новорожденных телят в формировании колострального иммунитета

В ходе эксперимента 30 новорожденных телят красно-пестрой породы, отобранных случайным образом, разделили на три группы в зависимости от содержания общих иммуноглобулинов в сыворотке их крови через 24 часа после рождения. Особи с уровнем общих иммуноглобулинов в сыворотке крови менее 10,0 г/л вошли в группу I ($n = 13$), от 10,0 до 15,0 г/л – в группу II ($n = 9$), более 15,0 г/л – в группу III. Среднее содержание общих иммуноглобулинов по группам составило $7,2 \pm 0,9$, $12,4 \pm 0,5$ и $18,9 \pm 1,1$ г/л соответственно. Замеры, проведенные через 72 часа после рождения телят, показали, что содержание в сыворотке их крови общих иммуноглобулинов существенно не изменилось. В группе I оно составило в среднем $7,7 \pm 0,7$ г/л, в группе II – $13,2 \pm 0,4$ г/л, в группе III – $19,3 \pm 0,9$ г/л. В связи с плановой иммунизацией коров, проводимой в хозяйстве, у всех матерей изучаемых телят, мы наблюдали высокое (на 3...5 разведений выше минимального диагностического титра) содержание в сыворотке крови специфических антител к антигенам возбудителей инфекционного ринотрахеита и парагриппа-3. Средние титры их в сыворотке крови у матерей новорожденных группы I составили соответственно 1: 149 и 1: 853, группы II – 1: 230 и 1: 512, группы III – 1: 230 и 1: 768. При этом статистически достоверных различий между группами коров не обнаружено. Однако не все новорожденные телята могли получить необходимый уровень колостральной защиты (рисунок 11). У животных группы I содержание в сыворотке крови колостральных антител к вирусам инфекционного ринотрахеита и парагриппа-3 через 24-72 часа после рождения был в 2-6 раз ниже по сравнению с особями групп II и III. У новорожденных группы II в сравнении с группой III содержание специфических антител к антигенам

возбудителя инфекционного ринотрахеита в сыворотке крови существенно не отличалось, а к антигенам парагриппа-3 – было снижено на 35-40%.

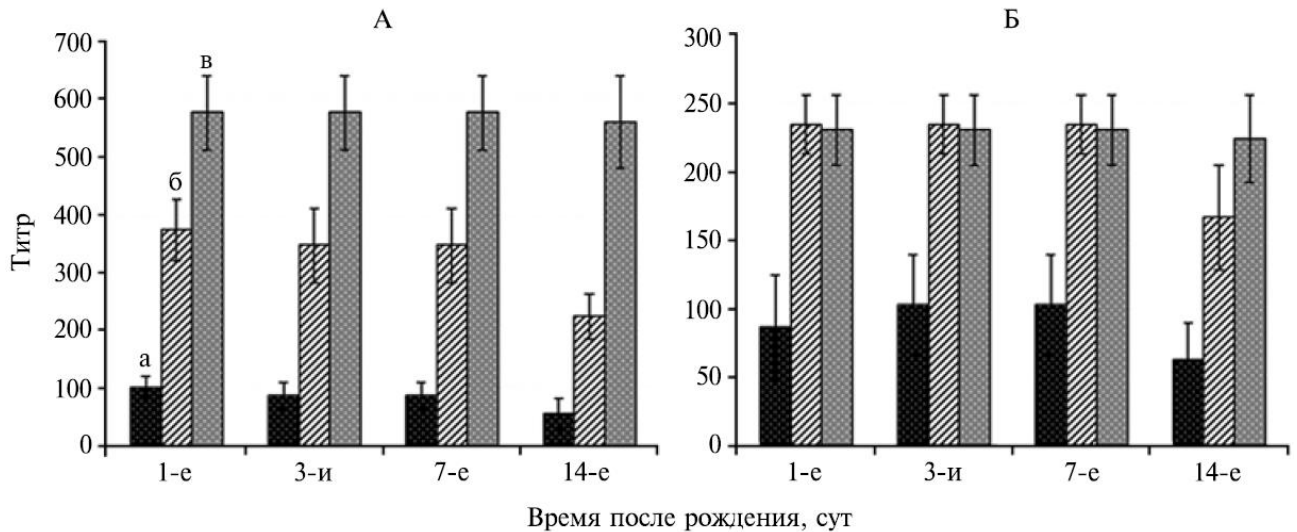


Рисунок 11 – Средние титры специфических антител к вирусам парагриппа-3 (А) и инфекционного ринотрахеита (Б) у новорожденных телят: а, б, в – соответственно группа I, II, III⁸

Известно, что регуляция нервно-мышечной проводимости и состояние мышечного тонуса у новорожденных млекопитающих ассоциированы с содержанием кальция и магния, а также их соотношением в сыворотке крови [Федорова М.В., 1982; Минченко Б.И., 1999]. Поэтому кальций-магниевый дисбаланс опосредованно может препятствовать нормальному формированию у них колострального иммунитета. Замеры показали, что концентрация магния в сыворотке крови у особей группы I через 24 часа после рождения была на 31,17% ($p < 0,01$), а у телят группы II – на 28,57% ($p < 0,01$) выше,

⁸ Исследования выполнены совместно с М.И. Рецким, А.И. Золотаревым, Л.И. Ефановой и Э.В. Братченко, материалы опубликованы в статье: Черницкий, А. Е. Связь колострального иммунитета и биохимического статуса у новорожденных телят в первые дни жизни / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев, Л. И. Ефанова, Э. В. Братченко // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 6. – С. 94–99. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.6.94rus.

соответственно по сравнению с животными группы III. Концентрация кальция в сыворотке крови у всех телят соответствовала физиологическим значениям для данной породы и возраста [Шахов А.Г. и соавт., 2013] и существенно не различалась между группами. В тоже время величина кальций-магниевого соотношения в сыворотке крови телят в группе I составила $2,89 \pm 0,11: 1$, что было ниже на 10,25% ($p < 0,05$) по сравнению с группой II и на 22,52% ($p < 0,05$) по сравнению с группой III. У животных группы II показатель кальций-магниевого соотношение в сыворотке крови было также достоверно (на 13,67%, $p < 0,05$) ниже по сравнению с особями группы III. Эта закономерность сохранялась и через 72 часа после рождения (таблица 9).

Таблица 9 – Содержание кальция, магния и их соотношение в сыворотке крови у новорожденных телят по группам⁹

Показатель	Группа телят		
	I (n = 13)	II (n = 9)	III (n = 8)
Кальций, ммоль/л	<u>$2,89 \pm 0,05$</u>	<u>$3,14 \pm 0,15$</u>	<u>$2,91 \pm 0,11$</u>
	$2,83 \pm 0,02$	$2,93 \pm 0,15$	$3,09 \pm 0,13$
Магний, ммоль/л	<u>$1,01 \pm 0,03^*$</u>	<u>$0,99 \pm 0,06^*$</u>	<u>$0,77 \pm 0,05$</u>
	$0,97 \pm 0,02^*$	$0,87 \pm 0,03^*$	$0,78 \pm 0,04$
Кальций-магниево соотношение	<u>$2,89 \pm 0,11: 1^*$</u>	<u>$3,22 \pm 0,06: 1^*$</u>	<u>$3,73 \pm 0,14: 1$</u>
	$2,93 \pm 0,07: 1^*$	$3,35 \pm 0,10: 1^*$	$3,95 \pm 0,02: 1$

Примечание: Над чертой – показатели на 1-е сутки, под чертой – на 3-и сутки жизни. Описание групп по содержанию общих иммуноглобулинов через 24 часа после рождения см. в тексте. * $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе III.

⁹ Исследования выполнены совместно с М.И. Рецким, А.И. Золотаревым, Л.И. Ефановой и Э.В. Братченко, материалы опубликованы в статье: Черницкий, А. Е. Связь колострального иммунитета и биохимического статуса у новорожденных телят в первые дни жизни / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев, Л. И. Ефанова, Э. В. Братченко // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 6. – С. 94–99. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.6.94rus.

Уверенная поза стояния у телят группы I проявлялась через $49,9 \pm 3,3$ минут, в группе II – через $34,0 \pm 0,6$ минуты, в группе III – через $29,8 \pm 1,6$ минут после рождения. Рефлекс сосания у новорожденных группы I появлялся через $42,1 \pm 3,2$ минуты, в группе II через $28,0 \pm 0,6$ минут, а в группе III – через $26,8 \pm 0,8$ минуты после рождения соответственно (рисунок 12).

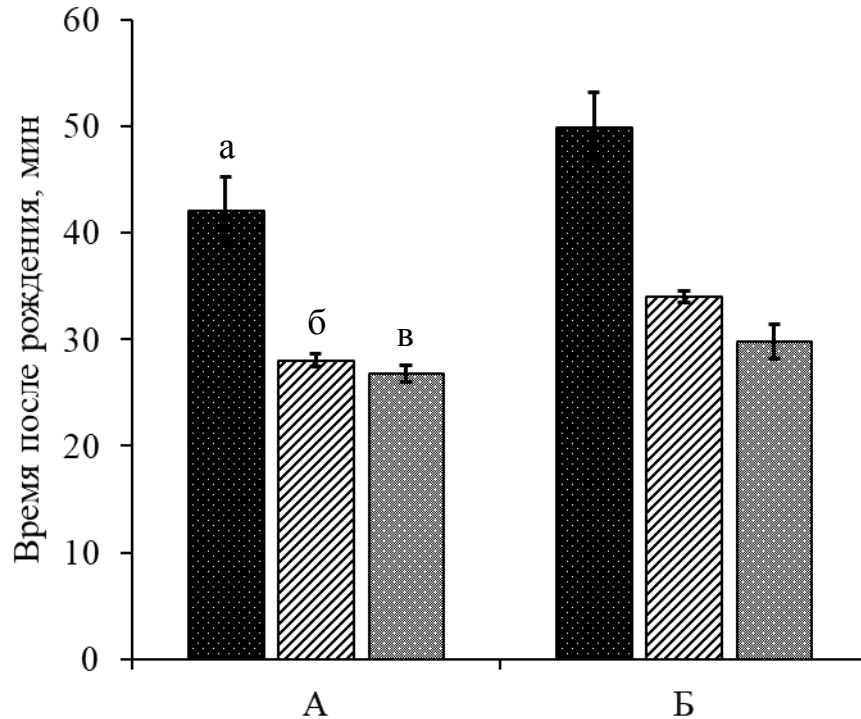


Рисунок 12 – Время появления рефлекса сосания (А) и устойчивой позы стояния (Б) у новорожденных телят: а, б, в – соответственно группы I, II, III.

Обнаружена обратная корреляция показателя кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови телят через 24 часа после рождения и времени появления у них уверенной позы стояния ($r = -0,374$ при $p < 0,05$) и рефлекса сосания ($r = -0,392$ при $p < 0,05$). Прямая корреляция показателя кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови телят через 24 часа после рождения наблюдалась также с уровнем общих иммуноглобулинов в сыворотке ($r =$

+0,410 при $p < 0,05$) и обратная – с соотношением лактат/пируват в крови ($r = -0,410$ при $p < 0,05$) через 72 часа после рождения.

Таблица 10 – Показатели системы «пероксидное окисление липидов-антиоксидантная защита» в крови у новорожденных телят по группам¹⁰

Показатель	Группа телят		
	I (n = 13)	II (n = 9)	III (n = 8)
МДА, мкмоль/л	<u>1,44±0,15*</u>	<u>1,77±0,19*</u>	<u>1,16±0,10</u>
	1,57±0,16*	1,90±0,15*	1,12±0,12
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /(л×мин)	<u>25,2±0,9</u>	<u>24,8±0,6</u>	<u>27,0±2,4</u>
	24,4±0,4*	25,0±1,1*	32,7±2,1
ГПО, ммоль GSH/(л×мин)	<u>7,33±0,25*</u>	<u>7,09±0,18*</u>	<u>8,06±0,20</u>
	7,76±0,21*	8,02±0,58	8,21±0,06
АОА плазмы, %	<u>37,0±2,4*</u>	<u>42,0±2,1*</u>	<u>47,5±0,9</u>
	38,3±3,6*	44,7±1,5*	50,3±1,3

Примечание: МДА – малоновый диальдегид, H₂O₂ – пероксид водорода, ГПО – глутатионпероксидаза, GSH – восстановленный глутатион, АОА – антиокислительная активность. Над чертой – показатели на 1-е сутки, под чертой – на 3-и сутки жизни. Описание групп по содержанию общих иммуноглобулинов через 24 ч после рождения см. в тексте. * $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе III.

В крови новорожденных группы I концентрация лактата составила $2,9±0,3$ ммоль/л, что было выше по сравнению с группой II на 51,32% ($p < 0,05$) и с группой III на 83,14% ($p < 0,05$). Соотношение лактат/пируват в крови телят в группе I было выше по сравнению с уровнем ($9,7±0,6: 1$) в группе III на 90,21% ($p < 0,05$). У особей группы II оно превышало средние значения данного

¹⁰ Исследования выполнены совместно с М.И. Рецким, А.И. Золотаревым, Л.И. Ефановой и Э.В. Братченко, материалы опубликованы в статье: Черницкий, А. Е. Связь колострального иммунитета и биохимического статуса у новорожденных телят в первые дни жизни / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев, Л. И. Ефанова, Э. В. Братченко // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 6. – С. 94–99. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.6.94rus.

показателя по группе III на 17,23% ($p < 0,05$). Такие условия приводили к течению окислительных реакций по ацидоззависимому механизму [Рецкий М.И. и соавт., 2010] с накоплением токсичных продуктов пероксидного окисления липидов в крови.

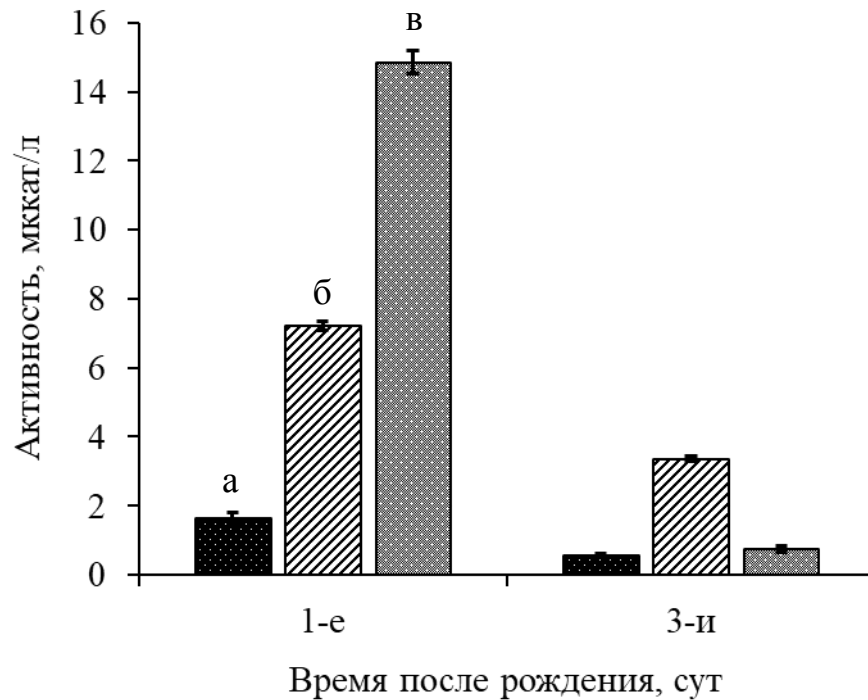


Рисунок 13 – Активность гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови у новорожденных телят: а, б, в – соответственно группа I, II, III¹¹

В эксперименте содержание малонового диальдегида в крови телят группы I через 72 часа после рождения было на 40,18% выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой III (таблица 10). У животных группы II данный показатель в те же сроки был на 69,64% выше ($p < 0,05$), чем у особей группы III. В тоже

¹¹ Исследования выполнены совместно с М.И. Рецким, А.И. Золотаревым, Л.И. Ефановой и Э.В. Братченко, материалы опубликованы в статье: Черницкий, А. Е. Связь колострального иммунитета и биохимического статуса у новорожденных телят в первые дни жизни / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев, Л. И. Ефанова, Э. В. Братченко // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 6. – С. 94–99. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.6.94rus.

время антиокислительная активность плазмы и активность каталазы в крови у телят группы I были на 23,86 и 25,38% ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой III, а у животных группы II – ниже на 11,13 и 23,55% ($p < 0,05$) соответственно.

Исходя из имеющихся данных, об интенсивности пассивного переноса колостральных иммуноглобулинов из кишечника телят в кровь мы судили по активности гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке их крови [Рецкий М.И. и соавт., 2008]. Так, у телят группы I активность данного фермента в сыворотке крови через 24 часа после рождения составила $1,65 \pm 0,18$ мккат/л – в 4,39 раза ниже ($p < 0,01$) по сравнению с особями группы II и в 9,04 раза ниже ($p < 0,01$), чем в группе III (рисунок 13). У животных группы II активность гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови в эти сроки составила $7,25 \pm 0,21$ мккат/л – в 2,06 раза ниже ($p < 0,05$) по сравнению с особями группы III.

Обсуждение. В крови новорожденных телят до первой выпойки молозива практически отсутствуют антитела к циркулирующим на ферме бактериальным и вирусным патогенам, что обусловлено десмохориальным типом плаценты крупного рогатого скота [Ефанова Л.И. и соавт., 2004]. Колостральный иммунитет у них формируется исключительно за счет специфических антител материнского молозива, в течение первых двух суток, но наиболее активно – в первые часы после рождения, поэтому зависит от времени появления и интенсивности рефлекса сосания. Эффективность пассивного транспорта колостральных иммуноглобулинов у новорожденных телят также зависит от сроков [Костына М.А., 1997; Nadorn U. et al., 1997], объема и качества выпаиваемого молозива [Костына М.А., 1997; Ефанова Л.И. с соавт., 2012; Besser T.E. et al., 1991; Hammon H.M. et al., 1998], условий содержания животных [Костына М.А., 1997; Овсянникова Т.О., 2002] и их породных особенностей [Tyler J.W. et al., 1999].

Телята, появившиеся на свет в результате «трудных» родов, более ацидотичны, имеют меньшую мотивацию для подъема и пониженный мышечный тонус [Murray C.F., 2014].

Мы обнаружили, что у новорожденных телят с разным уровнем иммуноглобулинов в сыворотке крови время появления уверенной позы стояния и рефлекса сосания существенно различаются (см. рисунок 12).

Регуляция нервно-мышечной проводимости и мышечный тонус у новорожденного связаны с абсолютным содержанием кальция и магния, а также их соотношением в крови [Федорова М.В., 1982; Минченко Б.И., 1999]. Изучение гомеостаза кальция и магния у новорожденных млекопитающих представляет особый интерес из-за возможной связи между состоянием здоровья новорожденных и изменениями метаболизма этих химических элементов в их организме вследствие преждевременных родов или гипоксии во время родов.

В настоящем исследовании концентрация кальция в сыворотке крови у всех телят соответствовала физиологическим значениям для данной породы и возраста [Шахов А.Г. и соавт., 2013] и существенно не различалась между группами. Концентрация магния в сыворотке крови у особей группы I через 24 часа после рождения была на 31,17% ($p < 0,01$), а у телят группы II – на 28,57% ($p < 0,01$) выше, соответственно по сравнению с животными группы III. В тоже время величина кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови телят в группе I составила $2,89 \pm 0,11: 1$, что было ниже на 10,25% ($p < 0,05$) по сравнению с группой II и на 22,52% ($p < 0,05$) по сравнению с группой III. У животных группы II показатель кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови было также достоверно (на 13,67%, $p < 0,05$) ниже по сравнению с особями группы III. Эта закономерность сохранялась и через 72 часа после рождения (см. таблицу 9).

R. Mehta и соавт. (2007) обнаружили, что увеличение сывороточного магния, наблюдаемое у чрезвычайно недоношенных детей (менее 32-х недель), было связано с низким рН крови. Клинические исследования, показывающие повышенное содержание ионизированного магния в пуповинной крови у детей с ацидозом [Olofsson K. et al., 2001], асфиксией [Plves P. et al., 2000] и респираторным дистресс-синдромом [Sarici S.Ü. et al., 2004], также косвенно подтверждают связь между уровнем магния и рН крови. Однако точный патофизиологический механизм, ответственный за повышение уровня магния в связи с низким рН, все еще неясен. Вероятно, повышение уровня сывороточного магния, который является главным образом внутриклеточным ионом, при ацидозе и гипоксии происходит вследствие повреждения клеток [Olofsson K. et al., 2001; Sarici S.Ü. et al., 2004] или конкуренции ионов водорода и магния за связывание с белками [Wang S. et al., 2002].

Интересным представляется также влияние кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови на маркеры чувствительности/резистентности к инсулину. Н.К. Ziniewicz и соавт. (2015) обнаружили, что новорожденные, имеющие более высокое кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови, демонстрируют более низкие уровни инсулина, соотношение глюкоза/инсулин и, следовательно, более высокую чувствительность к инсулину. Авторами был сделан вывод, что глюкоза увеличивает приток кальция и высвобождение инсулина при рождении. Однако уровень глюкозы в крови, по-видимому, не зависит от концентрации внеклеточного кальция, когда кальций-магниевое соотношение не изменяется [Ziniewicz Н.К. et al., 2015].

Мы обнаружили обратную корреляцию показателя кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови телят через 24 часа после рождения со временем появления у них уверенной позы стояния ($r = -0,374$ при $p < 0,05$) и рефлекса сосания ($r = -0,392$ при $p < 0,05$). Прямая корреляция показателя кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови телят через 24 часа после

рождения выявлена с уровнем общих иммуноглобулинов в сыворотке ($r = +0,410$ при $p < 0,05$) и обратная – с соотношением лактат/пируват в крови ($r = -0,410$ при $p < 0,05$) через 72 часа после рождения, отражающим характер углеводного обмена кислотно-основное состояние крови у новорожденных.

В эксперименте в крови новорожденных группы I концентрация лактата составила $2,9 \pm 0,3$ ммоль/л, что было выше по сравнению с группой II на 51,32% ($p < 0,05$) и с группой III на 83,14% ($p < 0,05$). Соотношение лактат/пируват в крови телят в группе I было выше по сравнению с уровнем ($9,7 \pm 0,6: 1$) в группе III на 90,21% ($p < 0,05$), и свидетельствовало о более интенсивном протекании у них процессов анаэробного окисления глюкозы на фоне кислородного голодания тканей. У особей группы II оно превышало средние значения данного показателя по группе III на 17,23% ($p < 0,05$).

Вопрос влияния кислотно-основного состояния и гипоксии новорожденного на формирование колострального иммунитета активно обсуждается в литературе. Наши данные согласуются с результатами исследования Т.Е. Besser и соавт. (1990), обнаружившими снижение концентрации иммуноглобулина G в сыворотке крови у телят с ацидозом. Н.Н. Каверин (2005) показал, что у телят с уровнем иммуноглобулина G в сыворотке крови через 48 часов после рождения менее 10,0 г/л (иммунодефицитное состояние) на фоне кислородного голодания тканей и довольно низкого содержания кислорода в крови интенсивнее протекают процессы анаэробного окисления. У таких животных было повышено содержание в крови лактата на 49,0% ($p < 0,05$), пирувата на 6,0% ($p < 0,05$) и показателя их соотношения на 40,5% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с группой телят, у которых концентрация иммуноглобулинов G превышала 10,0 г/л [Каверин Н.Н., 2005]. Методом корреляционного анализа установлено, что пониженное содержание в сыворотке крови новорожденных телят иммуноглобулинов в значительной степени связано с концентрацией углекислоты и парциальным давлением

углекислого газа в крови, характеризующими респираторный компонент ацидоза, и в меньшей степени – с дефицитом и общей суммой буферных оснований, характеризующими его метаболический компонент [Каверин Н.Н., 2005]. Прямые зависимости обнаружены также между содержанием иммуноглобулинов в сыворотке крови телят и уровнем рН крови ($r = +0,58$, при $p < 0,05$), бикарбонатным соотношением и насыщением гемоглобина кислородом [Каверин Н.Н., 2005].

Ранее Н. Tyler и соавт. (1991) сообщили, что у телят в состоянии гипоксии в первые 18 часов после рождения происходит замедленное поглощение иммуноглобулина G из кишечника, однако уже после второго кормления молозивом у них наблюдается нормальная абсорбция иммуноглобулина G. За исключением различий во времени абсорбции, интенсивность поглощения иммуноглобулинов G из кишечника и их концентрация в сыворотке крови у нормоксических и гипоксических телят практически не отличались. Время «прерывания» всасывания колостральных иммуноглобулинов из кишечника возрастало с 20 часов у нормоксических телят до 40 часов у животных в состоянии гипоксии.

При выраженном гипоксическом состоянии и ацидозе, на что указывали показатель соотношения лактат/пируват и повышенный уровень лактата в крови телят, создаются условия протекания окислительных реакций по ацидоззависимому механизму, в избыточных количествах образуются и накапливаются в крови токсичные продукты пероксидного окисления липидов [Зинчук В.В. и соавт., 2002; Рецкий М.И. и соавт., 2004]. В эксперименте содержание малонового диальдегида в крови телят группы I (содержание общих иммуноглобулинов в сыворотке крови менее 10,0 г/л) было на 40,18% выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой III (содержание общих иммуноглобулинов более 15,0 г/л). У животных группы II (содержание общих иммуноглобулинов 10,0-15,0 г/л) уровень малонового диальдегида в крови в те же сроки был на 69,64%

выше ($p < 0,05$), чем у особей группы III. В тоже время антиокислительная активность плазмы и активность каталазы в крови у телят группы I были на 23,86 и 25,38% ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой III, а у животных группы II – ниже на 11,13 и 23,55% ($p < 0,05$) соответственно (см. таблицу 10).

Между группами телят обнаружены статистически значимые различия по активности в сыворотке крови гамма-глутамилтрансферазы (см. рисунок 13) – маркера интенсивности транспорта колостральных иммуноглобулинов из кишечника в кровяное русло [Рецкий М.И. и соавт., 2008]. Так, у телят группы I активность данного фермента в сыворотке крови составила $1,65 \pm 0,18$ мккат/л – в 4,39 раза ниже ($p < 0,01$) по сравнению с особями группы II и в 9,04 раза ниже ($p < 0,01$), чем в группе III.

Есть все основания утверждать, что содержание колостральных иммуноглобулинов в сыворотке крови новорожденных телят тесно связано с выраженностью у них оксидативного стресса. Неонатальный ацидоз способен активизировать повреждение мембранных структур клеток, главным образом, за счет супероксид-аниона, который угнетающе действует на активность АТФ-аз и транспорт ионов кальция [Каверин Н.Н., 2005]. При повышенной концентрации протонов в крови образуется гораздо более токсичный гидроксильный радикал, который способен вызывать полное разобщение процессов окислительного фосфорилирования [Каверин Н.Н., 2005]. Переход обратимых окислительных повреждений в необратимые во многом обусловлен изменением спектра свободных радикалов в условиях снижения рН среды со смещением от образования супероксид-аниона к генерации более агрессивных гидроперекисных и гидроксильных радикалов [Каверин Н.Н., 2005].

Наши данные согласуются с результатами исследований Н.Н. Каверина (2005) и М.И. Рецкого и соавт. (2010) и свидетельствуют о том, что состояние колострального иммунодефицита у новорожденных телят ассоциировано с нарушениями компенсации послеродового ацидоза и оксидативного стресса.

Практика показывает, что даже при высоком содержании у матерей специфических антител к антигенам возбудителей респираторных инфекций, циркулирующих в хозяйстве, и своевременной выпойке молозива не все телята получают необходимую степень колостральной защиты, что связано с нарушениями их метаболического и антиоксидантного статуса.

Список работ, опубликованных по результатам подраздела 2.2.3:

1. Черницкий, А. Е. Роль нарушений кальций-магниевого гомеостаза в возникновении и развитии респираторных заболеваний у телят / А. Е. Черницкий, В. И. Шушлебин, С. В. Шабунин, А. И. Золотарев, Л. И. Ефанова // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2013. – № 4. – С. 59–62.

2. Ефанова, Л. И. Противовирусный колостральный иммунитет и респираторные болезни у телят первого месяца жизни / Л. И. Ефанова, А. И. Золотарев, А. Е. Черницкий, О. А. Манжурина, И. В. Парфенова, М. И. Адодина // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2013. – № 3. – С. 30–36.

3. Черницкий, А. Е. Связь колострального иммунитета и биохимического статуса у новорожденных телят в первые дни жизни / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев, Л. И. Ефанова, Э. В. Братченко // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 6. – С. 94–99. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.6.94rus.

4. Chernitskiy, A. E. Calcium-magnesium ratio in the serum of newborn calves correlates with the level of their vitality / A. E. Chernitskiy, S. V. Shabunin, V. A. Safonov // Proceedings of the XIIIth International Symposium on Ruminant Physiology (ISRP 2019), 3–6 September 2019, Leipzig, Germany. – Advances in Animal Biosciences. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 618. – DOI: 10.1017/S2040470019000037.

2.2.4. Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят с разным уровнем жизнеспособности

Жизнеспособность (ЖС) телят оценивали по 10 признакам шкалы VIGOR [Murray С.Ф., 2014], подобной шкале Апгар, используемой у людей. Обследовано 100 телят красно-пестрой породы с массой тела 29-45 кг и гестационным возрастом при рождении 268-284 дней, 5 групп по $n = 20$ каждая: (1) с отличной ЖС 26-27 баллов по шкале VIGOR; (2) с очень хорошей ЖС 23-25 баллов; (3) с хорошей ЖС 21-22 баллов; (4) с маргинальной ЖС 17-20 баллов; (5) с низкой ЖС менее 17 баллов. На 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки жизни у животных определяли частоту дыхания (ЧД) и сердечных сокращений (ЧСС) в минуту, соотношение ЧСС/ЧД (индекс Хильдебрандта), минутный объем дыхания (МОД) и дыхательный объем (ДО).

Установлено, что транзиторная гипервентиляция у телят групп 1 и 2 завершалась к 3-му дню, в группе 3 к 7-му дню жизни и приводила к расправлению легких, что проявлялось увеличением ДО на 34,6-47,8% ($p < 0,01$) по сравнению с уровнем в 1-е сутки, без изменений МОД. У телят групп 4 и 5 транзиторная гипервентиляция была менее выраженной, а значения ДО на 3-7-е сутки существенно не отличались от уровня в 1-е сутки жизни (рисунок 14). Возрастная динамика частоты дыхания у телят разных групп представлена на рисунке 15. ЧСС у телят групп 1, 2 и 3 к 7-му дню снижалась на 31,7; 18,0 и 16,4% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с 1-ми сутками жизни, у животных групп 4 и 5 существенно не изменялась (рисунок 16).

Повышенные по сравнению с группой 1 на 39,9-57,3% ($p < 0,05$) значения индекса Хильдебрандта у телят группы 5 на 7-14-й сутки жизни свидетельствовали о перенапряжении функциональной кардиореспираторной системы и нарушениях вегетативной регуляции (рисунок 17).

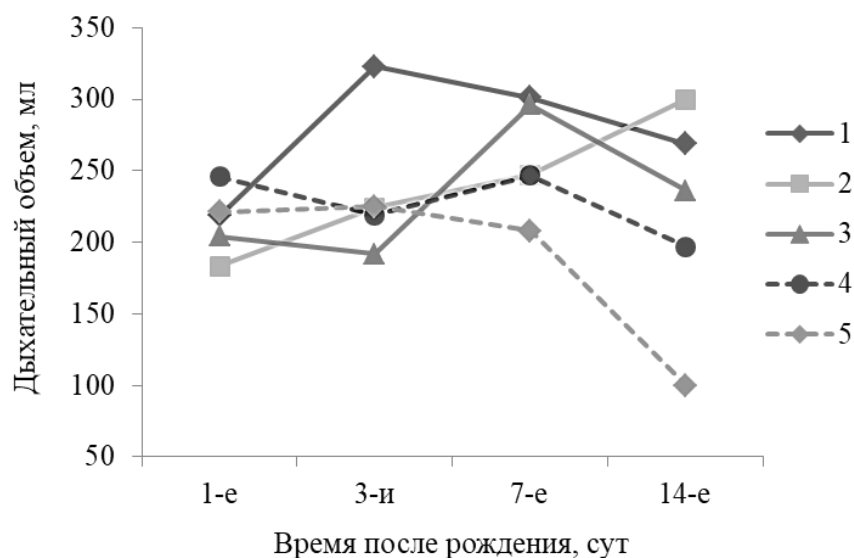


Рисунок 14 – Возрастная динамика ДО у телят с разным уровнем ЖС при рождении: 1, 2, 3, 4 и 5 – соответственно группы 1, 2, 3, 4 и 5.

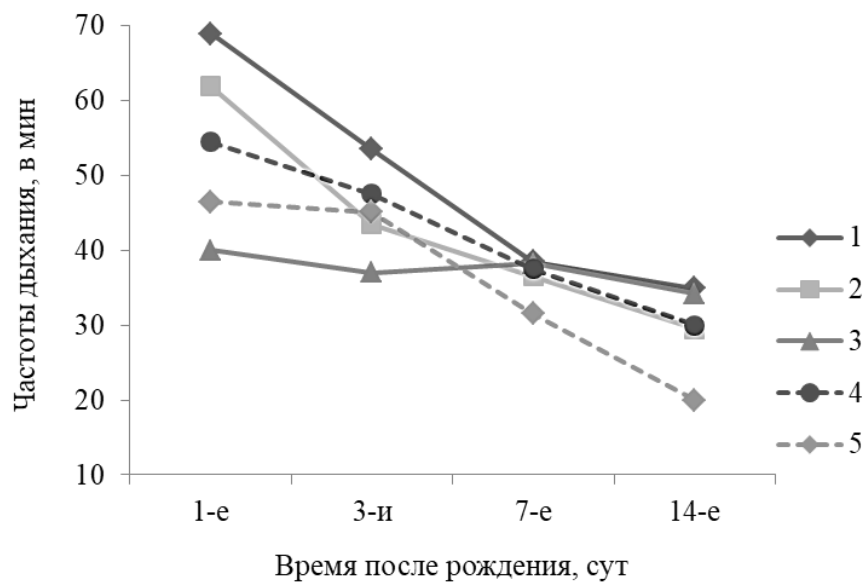


Рисунок 15 – Возрастная динамика ЧД в минуту у телят с разным уровнем ЖС при рождении: 1, 2, 3, 4 и 5 – соответственно группы 1, 2, 3, 4 и 5.

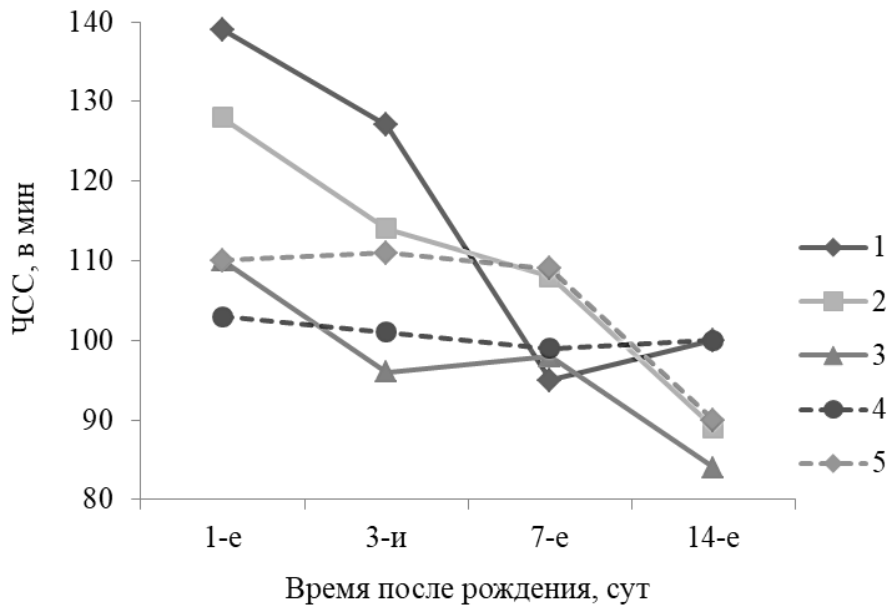


Рисунок 16 – Возрастная динамика ЧСС в минуту у телят с разным уровнем ЖС при рождении: 1, 2, 3, 4 и 5 – соответственно группы 1, 2, 3, 4 и 5.

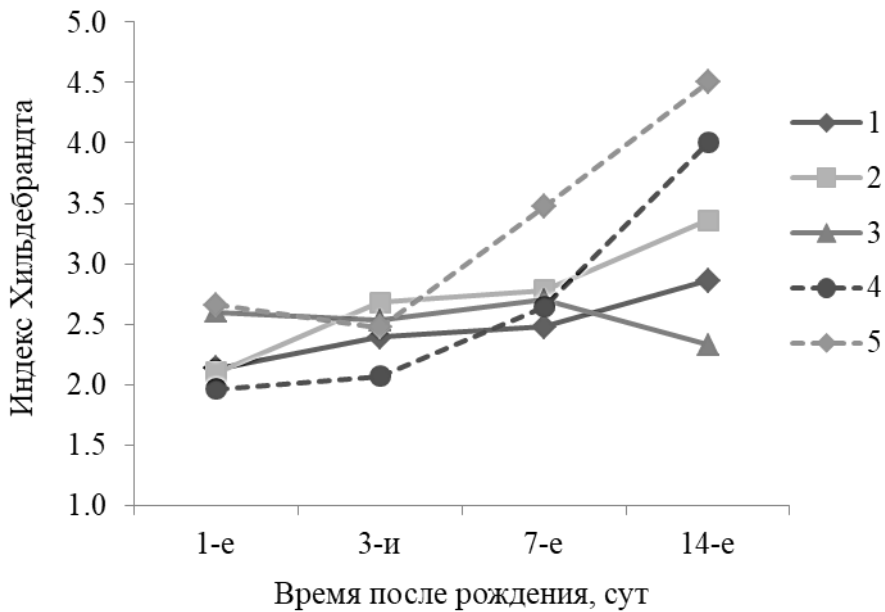


Рисунок 17 – Возрастная динамика индекса Хильдебрандта у телят с разным уровнем ЖС при рождении: 1, 2, 3, 4 и 5 – соответственно группы 1, 2, 3, 4 и 5.

На следующем этапе дополнительно с определением ЧСС и спирометрическими исследованиями у телят ($n = 19$) анализировали

интенсивность респираторного влаговыведения, уровень рН и концентрацию электролитов (калия, натрия, кальция, магния) в КВВ, показатели газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) венозной крови. Данные, представленные в таблице 11, иллюстрируют динамику показателей функции внешнего дыхания у телят в неонатальный период.

Таблица 11 – Показатели функции внешнего дыхания у телят в группах с разным уровнем жизнеспособности при рождении¹²

Возраст, сутки	Показатель		
	ЧД, в мин	МОД, л	ДО, мл
1-е	<u>63,5±3,5</u>	<u>13,19±0,92</u>	<u>209,4±18,2</u>
	51,3±4,9 ^b	8,75±0,73 ^b	172,5±9,4
3-и	<u>50,5±3,5^a</u>	<u>15,40±2,20</u>	<u>302,0±21,0^a</u>
	44,2±1,9 ^b	10,08±0,73 ^b	225,8±9,35 ^{a,b}
7-е	<u>38,5±0,9^a</u>	<u>11,60±0,84</u>	<u>301,0±9,8^a</u>
	36,3±2,3 ^a	6,98±0,50 ^b	195,6±11,7 ^b
14-е	<u>30,7±1,8^a</u>	<u>10,60±1,01</u>	<u>345,0±26,5^a</u>
	52,5±4,0 ^b	11,34±2,13	215,3±25,8 ^b

Примечание: Над чертой – телята с нормальной (21-27 баллов по шкале VIGOR), под чертой – с пониженной (менее 20 баллов по шкале VIGOR) жизнеспособностью при рождении. ^a p < 0,05 по сравнению с аналогичными показателями в суточном возрасте. ^b p < 0,05 по сравнению с телятами с нормальной (21-27 баллов по шкале VIGOR) жизнеспособностью.

Экспериментальные данные позволяют характеризовать кислотно-основное состояние у жизнеспособных телят (24,3±1,9 баллов по шкале VIGOR) через 24 часа после рождения как компенсированный респираторный ацидоз:

¹² Исследования выполнены совместно с М.И. Рецким и А.И. Золотаревым, материалы опубликованы в статье: Черницкий, А. Е. Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят с разной жизнеспособностью / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 4. – С. 99–104. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.4.99rus.

pH крови у них находился на уровне $7,33 \pm 0,01$, парциальное давление углекислого газа соответствовало $50,9 \pm 1,4$ мм рт. ст., избыток буферных оснований в крови $+0,24 \pm 0,17$ ммоль/л сопровождался повышенным содержанием истинных бикарбонатов $26,7 \pm 0,6$ ммоль/л, при парциальном давлении кислорода $24,9 \pm 1,3$ мм рт. ст. и уровне насыщения гемоглобина кислородом $31,7 \pm 3,0\%$.

Кислотно-основное состояние телят с пониженной жизнеспособностью ($17,2 \pm 1,7$ баллов по шкале VIGOR) через 24 часа после рождения характеризовалось как компенсированный респираторно-метаболический ацидоз, поскольку pH их крови ($7,27 \pm 0,01$) и содержание истинных бикарбонатов ($25,3 \pm 0,5$ ммоль/л) находились у нижней границы физиологического интервала, парциальное давление углекислого газа ($57,0 \pm 1,1$ мм рт. ст.) было повышено и наблюдался дефицит буферных оснований ($-2,10 \pm 0,46$ ммоль/л) в крови.

Через 72 часа после рождения на фоне завершения транзиторной гипервентиляции у жизнеспособных телят происходила полная компенсация метаболического компонента послеродового ацидоза, на что указывало достоверное повышение в крови избытка буферных оснований (в 10,4 раза, $p < 0,001$) и суммы буферных оснований (на 6,7%, $p < 0,05$) по сравнению с уровнем в 1-е сутки жизни.

Другие показатели кислотно-основного состояния телят, такие как уровень pH крови, содержание угольной кислоты и актуальных бикарбонатов, а также показатель бикарбонатного соотношения в крови, стабилизировались к концу первых суток жизни. Парциальное давление кислорода в крови телят через 72 часа после рождения повышалось по сравнению с уровнем в 1-суточном возрасте на 16,9% ($p < 0,05$), а показатель насыщения гемоглобина кислородом – на 22,4% ($p < 0,05$).

Таблица 12 – Показатели кислотно-основного состояния и газового состава венозной крови у телят с разным уровнем ЖС на 1-е, 3-и и 7-е сутки жизни¹³

Показатель	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Уровень рН	<u>7,33±0,01</u>	<u>7,34±0,01</u>	<u>7,34±0,01</u>
	7,27±0,01 ^b	7,28±0,01 ^b	7,29±0,01 ^b
Парциальное давление углекислого газа, мм. рт. ст.	<u>50,9±1,42</u>	<u>51,8±2,01</u>	<u>52,5±2,40</u>
	57,0±1,10 ^b	54,6±2,38	55,1±1,63
Концентрация актуальных бикарбонатов, ммоль/л	<u>26,7±0,60</u>	<u>26,5±0,51</u>	<u>26,8±0,86</u>
	25,3±0,48 ^b	24,5±1,71	25,7±0,79
Избыток/дефицит буферных оснований, ммоль/л	<u>+0,24±0,17</u>	<u>+2,50±0,47^a</u>	<u>+2,64±0,76^a</u>
	-2,10±0,46 ^b	-2,93±1,48 ^b	-0,98±1,41 ^b
Концентрация угольной кислоты, ммоль/л	<u>1,53±0,03</u>	<u>1,56±0,06</u>	<u>1,58±0,07</u>
	1,72±0,03 ^b	1,64±0,05	1,66±0,06
Бикарбонатное соотношение	<u>17,5±0,24: 1</u>	<u>17,6±0,98: 1</u>	<u>17,2±0,81: 1</u>
	14,7±0,36: 1 ^b	14,9±0,38: 1 ^b	15,5±0,63: 1 ^b
Парциальное давление кислорода, мм. рт. ст.	<u>24,9±1,29</u>	<u>29,1±0,28^a</u>	<u>38,8±1,17^a</u>
	20,3±1,77 ^b	20,7±3,05 ^b	24,6±1,45 ^{a,b}
Насыщение гемоглобина кислородом, %	<u>31,7±3,04</u>	<u>38,8±0,62^a</u>	<u>40,6±3,17^a</u>
	22,8±5,00 ^b	23,9±7,56 ^b	30,4±2,96 ^{a,b}
Сумма буферных оснований, ммоль/л	<u>41,7±0,24</u>	<u>44,5±0,34^a</u>	<u>44,6±0,42^a</u>
	39,9±0,50	39,1±1,47 ^b	41,0±0,71 ^b

Примечание: Над чертой – телята с нормальной (21-27 баллов по шкале VIGOR), под чертой – с пониженной (менее 20 баллов по шкале VIGOR) жизнеспособностью при рождении. ^a p < 0,05 по сравнению с аналогичными показателями в суточном возрасте. ^b p < 0,05 по сравнению с телятами с нормальной (21-27 баллов по шкале VIGOR) жизнеспособностью.

¹³ Исследования выполнены совместно с М.И. Рецким и А.И. Золотаревым, материалы опубликованы в статье: Черницкий, А. Е. Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят с разной жизнеспособностью / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 4. – С. 99–104. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.4.99rus.

В тоже время парциальное давление углекислого газа в крови телят по сравнению с уровнем через 24 после рождения (когда завершалась его стабилизация) с возрастом уже существенно не изменялось.

В течение первых 72 часов после рождения низкие показатели парциального давления кислорода ($24,6 \pm 1,5$ мм рт. ст.) и насыщения гемоглобина кислородом ($30,4 \pm 3,0\%$) в крови у телят с пониженной жизнеспособностью, свидетельствующие об их гипоксическом состоянии, существенно не изменялись, на 21,2% ($p < 0,05$) и 33,3% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с уровнем их в 1-суточным возрастом они повышались лишь к 7-м суткам жизни. Респираторно-метаболический ацидоз у таких животных сохранялся в течение первых 7-ми суток после рождения, что подтверждалось низкими показателями рН их крови ($7,29 \pm 0,01$), суммы буферных оснований ($41,0 \pm 0,7$ ммоль/л) и дефицитом буферных оснований ($-0,98 \pm 1,41$ ммоль/л).

У жизнеспособных телят объем влаги, выделяемой при дыхании, в течение первых двух недель после рождения существенно не изменялся (рисунок 18). У особей с пониженной жизнеспособностью объем влаги, образующейся из 100 л выдыхаемого воздуха, с возрастом повышался и к 7...14-м суткам жизни превышал средние значения у жизнеспособных животных в 1,57-1,91 раза ($p < 0,01$).

Компенсация послеродового метаболического ацидоза и завершение транзиторной гипервентиляции у жизнеспособных телят сопровождалась достоверным (на 3,0-5,2%, $p < 0,05$) по сравнению со значениями через 24 часа после рождения повышением уровня рН конденсата выдыхаемого воздуха, чего у животных с пониженной жизнеспособностью не наблюдалось (рисунок 19).

У телят с пониженной жизнеспособностью концентрация калия и натрия в конденсате выдыхаемого воздуха в конце первых суток жизни была на 31,2 и

30,3% выше ($p < 0,01$), а магния и кальция на 30,1 и 31,4% ниже ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с жизнеспособными животными.

В эксперименте в течение первых двух недель после рождения у жизнеспособных телят мы не наблюдали существенных изменений концентрации калия, натрия, магния и кальция в конденсате выдыхаемого воздуха (таблица 13).

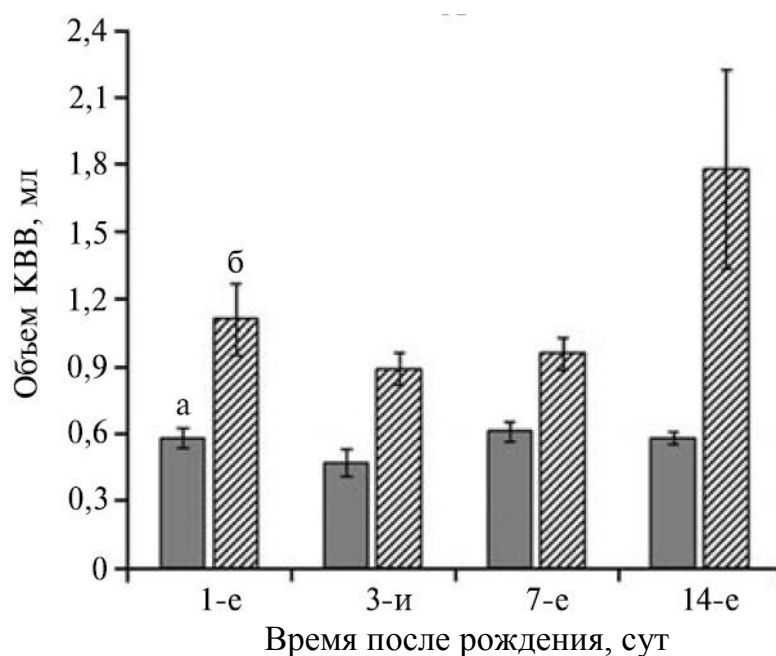


Рисунок 18 – Возрастная динамика объема КВВ, образующегося из 100 л выдыхаемого воздуха, у телят с нормальной (а, 21-27 баллов по шкале VIGOR) и пониженной (б, менее 20 баллов по шкале VIGOR) жизнеспособностью¹⁴

¹⁴ Исследования выполнены совместно с М.И. Рецким и А.И. Золотаревым, материалы опубликованы в статье: Черницкий, А. Е. Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят с разной жизнеспособностью / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 4. – С. 99–104. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.4.99rus.

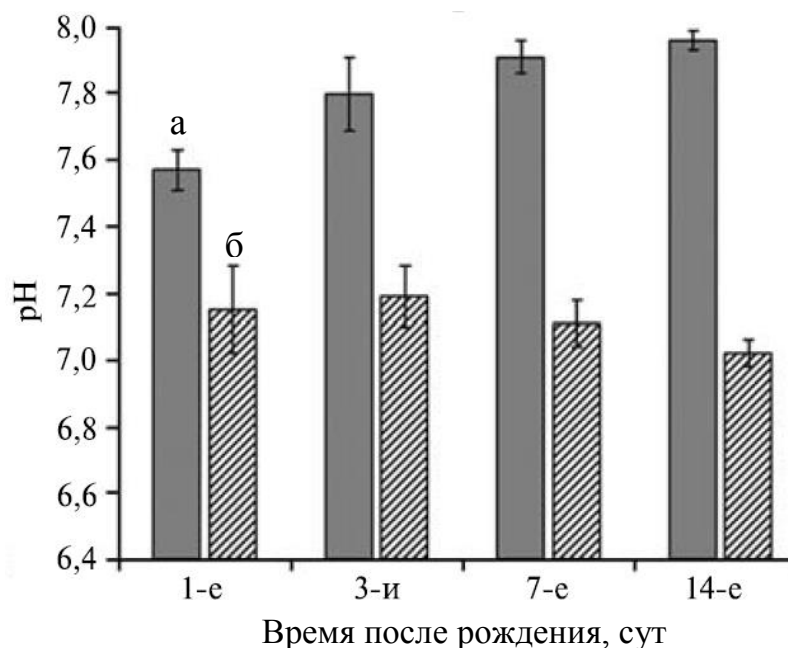


Рисунок 19 – Возрастная динамика рН КВВ у телят с нормальной (а, 21-27 баллов по шкале VIGOR) и пониженной (б, менее 20 баллов по шкале VIGOR) жизнеспособностью¹⁵

В тоже время, у телят с пониженной жизнеспособностью в конденсате выдыхаемого воздуха с возрастом достоверно повышалось содержание калия и натрия, и снижалось – магния и кальция.

Из данных, представленных в таблице 13, видно, что концентрация указанных элементов в конденсате выдыхаемого воздуха у них к 7-м суткам жизни была на 110,3 и 25,8% выше ($p < 0,01$) и на 45,5 и 38,9% ниже ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с аналогичными показателями у жизнеспособных особей.

¹⁵ Исследования выполнены совместно с М.И. Рецким и А.И. Золотаревым, материалы опубликованы в статье: Черницкий, А. Е. Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят с разной жизнеспособностью / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 4. – С. 99–104. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.4.99rus.

Таблица 13 – Концентрация электролитов (ммоль/л) в конденсате выдыхаемого воздуха у телят с разным уровнем жизнеспособности при рождении¹⁶

Возраст, сутки	Натрий	Калий	Кальций	Магний
1-е	<u>3,32±0,16</u>	<u>0,32±0,03</u>	<u>0,16±0,02</u>	<u>0,10±0,01</u>
	4,33±0,30 ^b	0,42±0,04 ^b	0,11±0,02 ^b	0,07±0,01 ^b
3-и	<u>3,53±0,11</u>	<u>0,29±0,04</u>	<u>0,18±0,02</u>	<u>0,11±0,01</u>
	4,37±0,46 ^b	0,56±0,05 ^{a,b}	0,10±0,02 ^b	0,06±0,01 ^b
7-е	<u>3,53±0,08</u>	<u>0,29±0,04</u>	<u>0,18±0,02</u>	<u>0,11±0,01</u>
	4,44±0,27 ^b	0,61±0,03 ^{a,b}	0,11±0,02 ^b	0,06±0,01 ^b
14-е	<u>3,57±0,12</u>	<u>0,36±0,02</u>	<u>0,20±0,03</u>	<u>0,11±0,01</u>
	4,25±0,10 ^b	0,65±0,05 ^{a,b}	0,10±0,01 ^b	0,06±0,01 ^b

Примечание: Над чертой – телята с нормальной (21-27 баллов по шкале VIGOR), под чертой – с пониженной (менее 20 баллов по шкале VIGOR) жизнеспособностью при рождении. ^a $p < 0,05$ по сравнению с аналогичными показателями в суточном возрасте. ^b $p < 0,05$ по сравнению с телятами с нормальной (21-27 баллов по шкале VIGOR) жизнеспособностью.

Обсуждение. С переходом на легочное дыхание у телят происходит расширение грудной клетки, исчезают дистелектазы в легких, между предсердиями зарастает овальное отверстие [Аршавский И.А., 1967; Баймишев Х.Б. и соавт., 2013]. Пренатальное недоразвитие и/или последствия тяжелых родов у телят могут изменять характер и продолжительность неонатальной адаптации [Баймишев Х.Б. и соавт., 2013], что необходимо учитывать при оценке их здоровья и прогнозировании заболеваний.

В эксперименте обнаружено, что транзиторная гипервентиляция в первые 72 часа жизни физиологична для новорожденных телят. Анализ изменений ДО, ЧСС, ЧД и индекса Хильдебрандта у телят с 1-х по 14-е сутки жизни (см.

¹⁶ Исследования выполнены совместно с М.И. Рецким и А.И. Золотаревым, материалы опубликованы в статье: Черницкий, А. Е. Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят с разной жизнеспособностью / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 4. – С. 99–104. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.4.99rus.

рисунки 14-17) позволил выделить два основных динамических паттерна, отражающих продолжительность и характер постнатальной кардиореспираторной адаптации у телят в зависимости от уровня их ЖС при рождении. У животных с отличной (26-27 баллов по шкале VIGOR), очень хорошей (23-25 баллов) и хорошей (21-22 балла) ЖС продолжительность транзиторной гипервентиляции составляет до 3-7-ми суток. Она приводит к расправлению легких и устранению утробных дистелектазов, о чем свидетельствует достоверное (на 34,6-47,8%, $p < 0,01$) увеличение ДО при неизменных значениях МОД по сравнению с уровнем их в 1-е сутки после рождения. У телят с маргинальной (17-20 баллов по шкале VIGOR) и низкой ЖС (менее 17 баллов) транзиторная гипервентиляция менее выражена, а значения ДО на 3-7-е сутки существенно не отличаются от уровня в 1-е сутки жизни. У животных с нормальной ЖС (21-27 баллов по шкале VIGOR) к 7-м суткам ЧСС снижается на 16,4-31,7% по сравнению уровнем с 1-е сутки жизни, при пониженной ЖС она существенно не изменяется. Кроме того, повышенные значения индекса Хильдебрандта у последних свидетельствуют о перенапряжении функциональной кардиореспираторной системы и нарушениях вегетативной регуляции [Фудин Н.А. и соавт., 2011].

Вопрос о том, через какое время у телят полностью расправляются легкие после рождения, остается дискуссионным. И.А. Аршавский (1967) считает, что у физиологически зрелых животных полное расправление легких происходит в первые минуты после рождения. По мнению В.Н. Жеденова (1961) для полного расправления легких требуется от нескольких часов до нескольких дней. Мы считаем, что при ответе на этот вопрос следует учитывать степень физиологической зрелости новорожденного.

Результаты исследований И.А. Аршавского (1967) показали, что физиологически незрелые новорожденные, вследствие антенатальной альтерации у них нервных центров и, в частности, дыхательного центра, имеют

неполноценное апнейстическое дыхание малой амплитуды. Легкие у них расправляются очень медленно (в течение нескольких часов и даже суток), обуславливая длительный переход на пневмотаксическое дыхание. Неполное расправление легких является причиной образования их частичного ателектаза, более или менее выраженного, в зависимости от степени физиологической зрелости новорожденного [Аршавский И.А., 1967].

Физиологический смысл транзиторной гипервентиляции у новорожденных телят заключается в респираторной компенсации послеродового ацидоза [Черницкий А.Е., 2012]. Метаболические компоненты кислотно-основного состояния у телят, по данным Д.О. Мельничук и соавт. (2001), стабилизируются уже в течение первых часов жизни, респираторные – за 1-1,5 суток. Результаты нашего исследования показали, что при соответствии суммы критериев жизнеспособности оптимальному физиологическому уровню (21-27 баллов по шкале VIGOR) транзиторная гипервентиляция у телят завершается к 3-м суткам жизни, компенсация послеродового ацидоза сопровождаются увеличением ДО (на 34,6-47,8%) при неизменной величине МОД и повышением рН КВВ (на 3,0-5,2%) на фоне отсутствия изменений в интенсивности респираторного влаговыведения. При несоответствии суммы критериев жизнеспособности оптимальному физиологическому уровню (менее 20 баллов по шкале VIGOR) у телят транзиторная гипервентиляция продолжается до 7-ми суток при сохранении послеродового ацидоза на фоне повышенной (в 1,6-3,1 раза) интенсивности респираторного влаговыведения.

Наши выводы согласуются с результатами исследований В.В. Лемещенко и соавт. (2017), выявившими морфофункциональную незавершенность паренхимы легких у ягнят в неонатальный период. Авторы показали, что у 1-7-ми дневных ягнят малая величина ДО компенсируется высокой частотой дыхания. Альвеолы в этом возрасте представлены зияющими ячейками с неодинаковой степенью расправленности; обнаруживаются частично или

полностью спавшиеся, не участвующих в газообмене, поперечник которых составляет менее 37,3 мкм. Такие альвеолы имеют вид рассеянных мелких эпителиальных островков – утробных дистелектазов. Наибольшее количество утробных дистелектазов выявлено в верхушечных и добавочной долях легких. Показано, что при спадении альвеол капилляры располагаются более компактно относительно друг друга, их просветы сдавливаются, а не участвующий в газообмене ацинус, либо дистелектатический участок, не имеет достаточного кровоснабжения. Заметные структурные перестройки в паренхиме легких с сокращением участков дистелектазов в верхушечных и добавочной долях и приобретением альвеолами характерной периферической долевого органотопии с четкими границами происходят лишь к 12-м суткам жизни [Лемещенко В.В. и соавт., 2017]. По мнению авторов, адаптивный характер утробных дистелектазов предрасполагает к развитию заболеваний легких и бронхов у животных в неонатальный и молочный периоды онтогенеза.

Очевидно, что чем ниже уровень физиологической зрелости новорожденного, тем больше времени понадобится ему для постнатальной адаптации, функционального становления органов и систем. Однако приемы, позволяющие неинвазивно определять состояние пренатальной зрелости легких у новорожденных и их способность реализовывать дефинитивную функцию в полном объеме, на сегодняшний день не разработаны.

Одним из инструментов для решения этой задачи может стать анализ уровня рН и концентрации электролитов (калия, натрия, магния, кальция) в конденсате выдыхаемого воздуха, а также оценка интенсивности респираторного влаговыделения.

При несоответствии суммы критериев жизнеспособности оптимальному физиологическому уровню (менее 20 баллов по шкале VIGOR) у телят мы наблюдали повышенное выделение воды, калия, натрия и пониженное выделение магния и кальция с выдыхаемым воздухом (см. рисунок 18 и таблицу

13). Известно, что избыточные количества секрета, продуцируемого в бронхах и альвеолах, адсорбируются эпителием верхних дыхательных путей, а также выделяются в виде паров и аэрозоля при дыхании [Мотавкин П.А. и соавт., 1998; Hunt J., 2002]. Интенсивность респираторного влаговыделения у телят определяется динамическим равновесием этих процессов, а также регулируется притоком крови, поскольку обусловлена фильтрацией воды из сосудов малого круга кровообращения через мембраны и цитозоль эндотелия капилляров, базальную мембрану, альвеолярный эпителий, высокоселективный слой гликокаликса и сурфактанта, а также межклеточные щели и контакты [Черницкий А.Е., 2009, 2012]. Наблюдаемые в эксперименте избыточное выделение влаги при дыхании, пониженные значения рН конденсата выдыхаемого воздуха и изменения его электролитного состава у телят с маргинальной и низкой жизнеспособностью при рождении, вероятно, обусловлены повышенной секрецией бронхиальных желез в условиях ацидоза и гипоксии [Лосев Н.И. и соавт., 1981] и нарушением процессов эпителиальной сорбции воды и электролитов [Анаев Э.Х., 2005].

Достоверно, что продолжительность и характер постнатальной кардиореспираторной адаптации у телят с разным уровнем физиологической зрелости при рождении существенно различаются. Этот факт необходимо учитывать, оценивая состояние их здоровья и риски заболевания.

У физиологически зрелых телят транзиторная гипервентиляция завершается в течение 72 часов после рождения. Она приводит к расправлению легких и устранению утробных дистелектазов [Черницкий А.Е., 2012], что сопровождается существенным повышением глубины дыхания при неизменных значениях МОД, устранению послеродового ацидоза и увеличению рН КВВ (на 3,0-5,2%) при отсутствии изменений интенсивности респираторного влаговыделения.

При несоответствии суммы критериев жизнеспособности оптимальному физиологическому уровню (менее 20 баллов по шкале VIGOR) транзиторная гипервентиляция продолжается до 7-ми суток при сохранении послеродового ацидоза, на фоне низких значений рН КВВ, малой глубины дыхания и повышенной (в 1,6-3,1 раза) интенсивности респираторного влаговыделения.

Список работ, опубликованных по результатам подраздела 2.2.4:

1. Черницкий, А. Е. Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят / А. Е. Черницкий // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию Воронежской школы ветеринарных акушеров, 18–19 октября 2012 года, г. Воронеж. – Воронеж: Изд-во «Истоки», 2012. – С. 551–556.

2. Черницкий, А. Е. Патент 134772. Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Устройство для сбора конденсата выдыхаемого воздуха у животных / Черницкий А. Е., Рецкий М. И., Золотарев А. И.; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2013135753/14; заявл. 30.07.2013; опубл. 27.11.2013, Бюл. № 33. – 2 с.

3. Черницкий, А. Е. Роль нарушений кальций-магниевого гомеостаза в возникновении и развитии респираторных заболеваний у телят / А. Е. Черницкий, В. И. Шушлебин, С. В. Шабунин, А. И. Золотарев, Л. И. Ефанова // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2013. – № 4. – С. 59–62.

4. Черницкий, А. Е. Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят с разной жизнеспособностью / А. Е. Черницкий, М. И.

Рецкий, А. И. Золотарев // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 4. – С. 99–104. – DOI: 10.15389/agrobiology.2013.4.99rus.

5. Черницкий, А. Е. Патент 2593793. Российская Федерация, МПК G01N 33/53, A61D 99/00. Способ определения жизнеспособности новорожденных телят / Черницкий А. Е., Шабунин С. В., Рецкий М. И., Золотарев А. И.; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2015138318/15; заявл. 08.09.2015; опубл. 10.08.2016, Бюл. № 22. – 7 с.

6. Черницкий, А. Е. Профилактика респираторных заболеваний у новорожденных телят с пониженной жизнеспособностью / А. Е. Черницкий, С. В. Шабунин // Ветеринария. – 2017. – № 9. – С. 10–16.

7. Черницкий, А. Е. Особенности постнатальной кардиореспираторной адаптации у телят с разным уровнем жизнеспособности / А. Е. Черницкий, С. В. Шабунин, В. А. Сафонов // II Объединенный научный форум, включающий VI Съезд физиологов СНГ, VI Съезд биохимиков России и IX Российский симпозиум «Белки и пептиды», 1–6 октября 2019 г., г. Сочи. Научные труды. Acta Naturae. Спецвыпуск, в 2-х томах. Под ред. Р. И. Сепиашвили, В. А. Ткачука, А. Г. Габибова, А. И. Григорьева, В. Т. Иванова, М. А. Островского. – М.: Издательство «Перо», 2019. – Том 1. – С. 188.

2.2.5. Характеристика кислотно-основного состояния и газового состава венозной крови у телят в норме и при дыхательной недостаточности

Обследовано 48 телят красно-пестрой породы в возрасте 14-28 дней, в том числе 24 – с дыхательной недостаточностью (ДН). Всех животных подвергали функциональной нагрузке – прогону в течение 15 минут и после двухчасового отдыха 30-ти секундной искусственной задержке дыхания (апноэ) на выдохе. Исследовали частоту дыхания (ЧД) в минуту до и после функциональной нагрузки, тип и ритмичность дыхания, а также время, за которое дыхание восстанавливалось после нагрузки. Рассчитывали отношение ЧД в минуту после нагрузки к ЧД в минуту в покое. Спирометрию у телят проводили с помощью маски дыхательной, снабженной клапанами вдоха и выдоха, и спирометра ССП (КПО «Медаппаратура», Украина): определяли минутный и дыхательный объем в покое и после 30-ти секундного апноэ. Образцы венозной крови для лабораторных исследований у животных получали непосредственно перед апноэ, сразу после апноэ и через 1 минуту после апноэ.

Установлено, что у здоровых телят в возрасте 14-28 дней время возвращения дыхательных движений к исходным значениям (в покое) после 15-ти минутного прогона не превышало 4,8 минут, при ДН составляло 4,9-10,5 минут или более (таблица 14).

У здоровых телят ($n = 24$) КОС характеризовался как компенсированный респираторный алкалоз (75,0%) и компенсированный метаболический ацидоз (25,0%). При компенсированном респираторном алкалозе незначительное первичное снижение $p\text{CO}_2$ в венозной крови компенсировалось снижением концентрации буферных оснований ВЕ, вследствие чего рН крови сохранялся в пределах нормы, $p\text{O}_2$ – на оптимальном уровне (таблица 15).

Таблица 14 – Реакция телят в возрасте 14-28 дней на прогон в течение 15 минут

Показатель	Группа телят	
	Здоровые (n = 24)	С признаками ДН (n = 24)
ЧД в покое (исходные значения), в мин	28,3 ± 0,7	24,8 ± 0,6
ЧД после 15-ти мин прогона, в мин	49,0 ± 0,8	39,6 ± 0,4
Время возвращения ЧД после прогона к исходным значениям, мин	7,2 ± 0,4*	3,8 ± 0,2
Продолжительность одышки, мин	3,7 ± 0,2*	0
Телята с кашлевой реакцией на прогон, гол. (%)	22 (91,7)	0 (0)

Примечание: * различия между группами статистически достоверны при $p < 0,05$.

При компенсированном метаболическом ацидозе первичный дефицит актуальных бикарбонатов АВ и буферных оснований ВЕ в крови компенсировался снижением $p\text{CO}_2$, сохраняя величину рН в оптимальных пределах; $p\text{O}_2$ в крови было в пределах нормы.

Основные нарушения КОС, сопровождающие ДН у телят (n = 24), характеризовались как частично компенсированный метаболический алкалоз (45,8%) и декомпенсированный респираторно-метаболический ацидоз (54,2%). В обоих случаях обнаружено значительное снижение $p\text{O}_2$ и повышение $p\text{CO}_2$ в крови (таблица 15).

В эксперименте у всех животных 30-ти секундное апноэ приводило к повышению содержания углекислого газа и дефициту кислорода в крови. Однако у здоровых особей возросшие потребности организма в кислороде и

выведении избытка углекислого газа компенсировалось повышением ДО и ЧД (таблица 16). Содержание кислорода и углекислого газа в венозной крови восстанавливалось до исходных значений в течение 1 минуты после апноэ (рисунок 20). Отношение ЧД после апноэ к ЧД до апноэ у здоровых телят варьировалось от 1,07 до 1,68 и составило в среднем $1,29 \pm 0,03$.

Таблица 15 – Показатели КОС и газового состава венозной крови у здоровых и с признаками дыхательной недостаточности телят в возрасте 14-28 дней

Показатель	Группа телят			
	Здоровые (n = 24)		С признаками ДН (n = 24)	
Тип КОС	A (n = 18)	B (n = 6)	C (n = 11)	D (n = 13)
pH	$7,35 \pm 0,05$	$7,31 \pm 0,02$	$7,43 \pm 0,01$	$7,24 \pm 0,01$
pCO ₂ , мм рт. ст.	$42,2 \pm 0,8$	$41,1 \pm 0,2$	$54,1 \pm 0,4$	$54,0 \pm 0,2$
pO ₂ , мм рт. ст.	$37,2 \pm 0,4$	$35,7 \pm 0,4$	$25,2 \pm 1,4$	$20,3 \pm 0,3$
AB, ммоль/л	$23,9 \pm 0,2$	$20,1 \pm 0,5$	$33,9 \pm 0,8$	$23,1 \pm 0,4$
BE, ммоль/л	$-1,9 \pm 0,4$	$-6,5 \pm 0,3$	$+9,2 \pm 0,8$	$-5,7 \pm 0,2$
H ₂ CO ₃ , ммоль/л	$1,28 \pm 0,02$	$1,23 \pm 0,04$	$1,62 \pm 0,01$	$1,63 \pm 0,04$
AB/H ₂ CO ₃	$19,0 \pm 0,4: 1$	$16,4 \pm 0,6: 1$	$22,3 \pm 0,9: 1$	$13,3 \pm 0,6: 1$
BB, ммоль/л	$40,3 \pm 0,1$	$35,6 \pm 0,2$	$51,2 \pm 0,9$	$36,1 \pm 0,1$

Примечание: КОС – кислотно-основное состояние, ДН – дыхательная недостаточность, А – компенсированный респираторный алкалоз, В – компенсированный метаболический ацидоз, С – частично-компенсированный метаболический алкалоз, D – декомпенсированный респираторно-метаболический ацидоз, pCO₂ – парциальное давление углекислого газа, pO₂ – парциальное давление кислорода, АВ – актуальные бикарбонаты, BE – избыток или дефицит буферных оснований, H₂CO₃ – угольная кислота, BB – сумма бикарбонатов.

У телят с ДН после 30-ти секундного апноэ наблюдалось значительное повышение ЧД и МОД, в то время как ДО существенно не изменялся (таблица 16), появлялась одышка, дыхание становилось поверхностным. Через 1 минуту после апноэ pCO₂ в крови оставалось на 18,7% ($p < 0,05$) выше, а pO₂ на 27,8%

($p < 0,05$) ниже по сравнению с исходными значениями (рисунок 20). Отношение ЧД после апноэ к ЧД до апноэ составило 1,43-3,89, в среднем $2,24 \pm 0,15$.

Таблица 16 – Показатели легочной вентиляции у здоровых и с признаками ДН телят в возрасте 14-28 дней до и после 30-ти секундного апноэ

Показатель	Группа телят					
	Здоровые (n = 24)			С признаками ДН (n = 24)		
	До апноэ	После апноэ	p	До апноэ	После апноэ	p
ЧД в мин	$24,3 \pm 0,7$	$32,1 \pm 2,5$	*	$28,4 \pm 0,6$	$57,9 \pm 3,3$	**
МОД, л	$12,2 \pm 0,6$	$22,3 \pm 0,5$	**	$12,8 \pm 0,4$	$27,3 \pm 1,2$	***
ДО, мл	$496,3 \pm 9,8$	$768,3 \pm 28,9$	**	$458,0 \pm 10,0$	$423,5 \pm 3,8$	NS

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность, ЧД – частота дыхания, МОД – минутный объем дыхания, ДО – дыхательный объем. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, NS статистически достоверные различия отсутствуют.

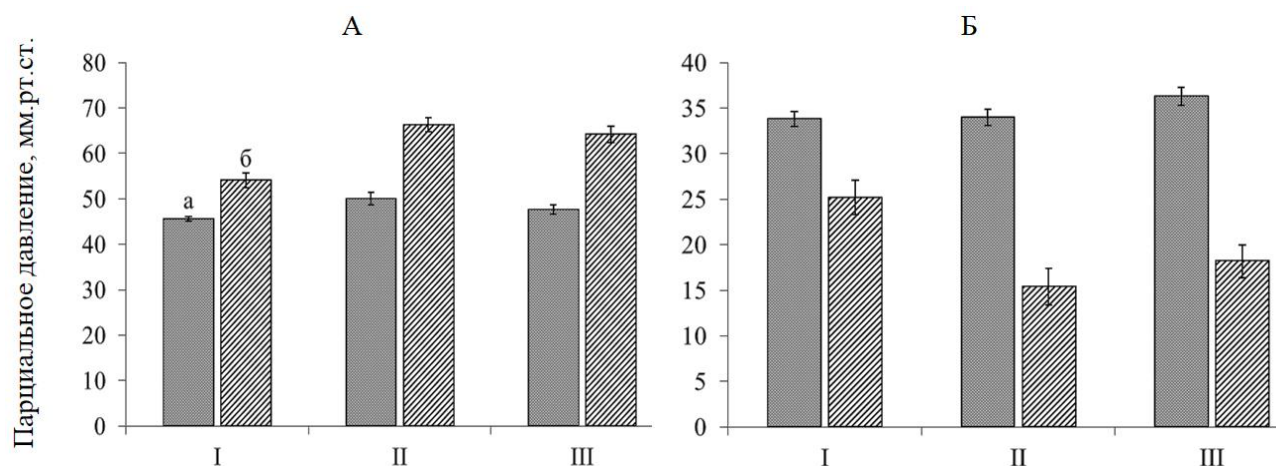


Рисунок 20 – Парциальное давление углекислого газа (А) и кислорода (Б) в венозной крови у здоровых (а) и с признаками дыхательной недостаточности (б) телят в возрасте 14-28 дней: I – до апноэ, II – сразу после апноэ, III – через 1 минуту после апноэ.

Обсуждение. Как в медицине, так и в ветеринарии, дозированные физические нагрузки являются наиболее часто используемым методом выявления ДН у пациентов. При ДН первой степени (скрытой) одышка появляется только после интенсивных физических нагрузок; при ДН второй степени одышка возникает даже при небольшой активности; при ДН третьей степени одышка наблюдается постоянно, как в покое, так и при физических нагрузках [Мухорлямов Ю.И. и соавт., 1970; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2005; Oana S. et al., 2014].

Известно, что у тренированных здоровых рысаков ЧД увеличивается до 20-24-х в минуту после 15-минутного пробега тротом с последующим восстановлением до исходных значений (в покое) в течение 7-10-ти минут. У мало тренированных лошадей она повышается до 28-34-х в минуту и восстанавливается в течение 12-15-ти минут после пробега; увеличение ЧД до 45-ти в минуту и более наблюдается у лошадей с сердечной и (или) дыхательной недостаточностью. У таких животных восстановление ЧД до исходных значений происходит с большой задержкой – через 20-30 и более минут после нагрузки [Смирнов А.М. и соавт., 1981].

Наше исследование показало, что прогон в течение 15 минут позволяет выявлять скрытую ДН у телят, однако, по сравнению с 30-ти секундным апноэ, тяжелее переносится животными. На 8-10 минуте прогона телят с ДН приходилось понуждать к движению. У всех животных с ДН после прогона появлялась выраженная одышка, которая продолжалась от 2,6 до 5,1 минут, ЧД возрастала на 73,1% ($p < 0,01$) и возвращалась к исходным значениям за $7,2 \pm 0,4$ минут, что на 89,5% ($p < 0,05$) дольше по сравнению со здоровыми особями.

У людей пробы с волевой задержкой дыхания на вдохе (тест Штанге) и выдохе (тест Генча) также применяют для выявления ДН первой и второй степени [Мухорлямов Ю.И. и соавт., 1970; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2005]. В

качестве альтернативы этим тестам в настоящем исследовании мы использовали 30-секундную искусственную задержку дыхания (апноэ) на выдохе.

Данные, представленные в таблице 16, показывают, что реакция на 30-секундное апноэ у здоровых и с признаками ДН телят существенно различалась. У здоровых телят 30-секундное апноэ вызывало увеличение ЧД на 32,1% ($p < 0,05$) и ДО на 54,8% ($p < 0,01$), в результате МОД повышался на 82,8% ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем (до апноэ). У животных с ДН компенсаторное увеличение МОД на 113,3% ($p < 0,001$) после апноэ происходило за счет повышения ЧД (на 103,9%, $p < 0,01$), при этом ДО по сравнению с исходным уровнем (до апноэ) существенно не изменялся. Отношение ЧД в минуту после апноэ к ЧД в минуту до апноэ у телят с ДН составило $2,24 \pm 0,15$, что на 73,6% ($p < 0,05$) выше, чем у здоровых животных.

Исследование КОС и газового состава крови позволяет качественно и количественно оценить метаболические и респираторные проблемы, в том числе их связь с вентиляцией, оксигенацией и обменом веществ у животных с признаками ДН [Calderwood H.W., 1972; Eltze K. et al., 1993].

Рисунок 20 показывает, что у всех телят 30-ти секундное апноэ приводило к повышению парциального давления углекислого газа и дефициту кислорода в венозной крови. Однако у здоровых животных pO_2 и pCO_2 восстанавливались до исходных значений в течение 1 минуты после апноэ, в то время как у телят с ДН через 1 минуту после апноэ pCO_2 оставалось на 18,7% ($p < 0,05$) выше, а pO_2 на 27,8% ниже ($p < 0,05$) исходных значений до апноэ.

При ДН легкие не способны обеспечивать нормальное насыщение крови кислородом и выведение углекислого газа, поэтому любая нагрузка (апноэ или прогон) приводит к накоплению углекислого газа, уменьшению насыщения крови кислородом и, как следствие – к учащению дыхания, одышке, увеличению времени возвращения ЧД к исходным значениям. Чем больше

времени требуется на восстановление дыхания после нагрузки до исходных значений, тем более выражена ДН.

Настоящее исследование показало, что оба метода – 15-минутный прогон, и 30-ти секундное апноэ – могут применяться для диагностики скрытой дыхательной недостаточности у телят. У здоровых телят время возвращения дыхательных движений к исходным значениям после 15-ти минутного прогона не превышает 4,8 минут, при скрытой ДН составляет 4,9-10,5 минут или более. Однако, применение 15-ти минутного прогона для выявления скрытой ДН у телят в условиях фермы требует больших временных затрат и подвергает беспокойству животных, расположенных в соседних станках. Предпочтительным методом для диагностики скрытой ДН у телят в условиях фермы является определение ЧД в минуту в покое и после 30-ти секундного апноэ с последующим расчетом отношения ЧД после апноэ к исходной ЧД до апноэ – «индекса дыхательной недостаточности» (ИДН). Результаты ROC-анализа показали превосходную диагностическую ценность этого показателя: $AUC = 0,981$, для точки отсечения $\geq 1,47$ чувствительность составила 95,8%, специфичность 87,5%, с нормальными значениями в диапазоне от 1,07 до 1,46.

В патогенезе респираторных заболеваний у телят нарушения легочной вентиляции, гемодинамики и/или вентиляционно-перфузионного соотношения могут приводить к снижению в крови парциального давления кислорода. Увеличение парциального давления углекислого газа в крови, часто наблюдаемое при дыхательных расстройствах, вызывает респираторный ацидоз. Из-за компенсаторных механизмов систем дыхания (гипервентиляция) и кровообращения (повышение ЧСС и минутного объема сердца) адекватное общее поглощение кислорода у животных может длительно сохраняться, несмотря на ДН [Reinhold P., 1997]. Гипоксическая вазоконстрикция, как регуляторный механизм, может быть направлена на улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения, например, в случае ателектаза. Хотя этот

механизм перераспределения крови полезен при локализованной альвеолярной гипоксии, он может иметь серьезные негативные последствия для сердечной деятельности в случае генерализованной гипоксии, например, у животных с тяжелыми диффузными поражениями легких [Reinhold P. et al., 2005].

Наше исследование показало значительное снижение pO_2 и увеличение pCO_2 в венозной крови у телят с ДН – на 15,7% и 34,1% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению со здоровыми животными.

Ранее Н. Šoltésová и соавт. (2015) обнаружили прямую корреляцию тяжести респираторных заболеваний со значениями парциального давления кислорода и насыщения кислородом гемоглобина в крови. Даже в случаях легкого течения респираторных заболеваний у телят авторы наблюдали достоверное снижение pO_2 в крови. Между тем, повышение pCO_2 отмечалось только у животных с тяжелыми клиническими признаками поражения органов дыхания [Šoltésová H. et al., 2015]. G.E. Vestweber и соавт. (1977) у телят с ДН зафиксировали достоверное по сравнению со здоровыми животными снижение pO_2 и pCO_2 в крови. Авторы связали низкие значения pCO_2 в крови животных с тахипноэ и гипервентиляцией. Другие исследователи [Collie D.D., 1992; Reinhold P. et al., 1993] у телят с симптомами поражения органов дыхания наблюдали снижение pO_2 параллельно с увеличением pCO_2 в крови, как и в нашем случае (таблица 15). Противоречия результатов приведенных выше работ, вполне объяснимы, поскольку их авторы использовали разные модели ДН – респираторно-синцитиальную инфекцию [Lekeux P. et al., 1985; Verhoeff J. et al., 1985], инфекционный ринотрахеит [Kiorpes A.L. et al., 1978], пневмонию, вызванную *Pasteurella haemolytica* [Slocombe R.F. et al., 1984; Alnoor S.A. et al., 1986; Desmecht D.J. et al., 1996]. Гипоксия и повышенные значения pCO_2 при этом были зарегистрированы в случаях обширного поражения паренхимы легких с ателектазом, при экссудативной пневмонии и обструктивном гнойном бронхолите [Slocombe R.F. et al., 1984].

Несмотря на то, что pO_2 не был связан с клинической картиной во всех рассмотренных случаях, он является важным показателем ДН и достаточно надежным критерием тяжести поражения легких [Scholz H. et al., 1987; Ellis J. et al., 2013]. Снижение pO_2 при одновременном увеличении pCO_2 в крови животных, вероятно, указывает на обструктивные изменения и нарушения легочной вентиляции [Schäfer M. et al., 1992]. Обструктивные изменения, в свою очередь, могут приводить к неравномерной вентиляции и несоответствию между вентиляционной и перфузионной системами с негативными последствиями в виде гипоксемии, гипоксической вазоконстрикции, легочной гипертензии и в более тяжелых случаях – гиперкапнии [Lekeux P. et al., 2004].

КОС у телят с симптомами поражения органов дыхания может значительно варьировать в зависимости от фазы и тяжести заболевания [Vestweber G.E. et al., 1977; Šoltésová H. et al., 2015]. Результаты нашего исследования показали, что основные нарушения КОС, сопровождающие ДН у телят, характеризуются как частично компенсированный метаболический алкалоз (45,8%) и декомпенсированный респираторно-метаболический ацидоз (54,2%). Независимо от типа нарушений КОС, наблюдаются значительное снижение pO_2 и повышение pCO_2 в крови, которые усугубляются при апноэ, а отношение ЧД после апноэ к ЧД до апноэ (в покое) составляет 1,47: 1 и более.

Таким образом, КОС у здоровых телят в возрасте 14-28 дней можно охарактеризовать как компенсированный метаболический ацидоз (в 25% случаев) или компенсированный респираторный алкалоз (в 75,0% случаев), при этом содержание углекислого газа и кислорода в венозной крови находятся на оптимальном уровне, а их изменения, вызванные 30-ти секундным апноэ, компенсируются за счет повышения ЧД и объема легочной вентиляции в течение 1 минуты.

Список работ, опубликованных по результатам подраздела 2.2.5:

1. Золотарев, А. И. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови у телят при бронхите / А. И. Золотарев, А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий // Ветеринария. – 2013. – № 7. – С. 47–52.
2. Золотарев, А. И. Диагностика дыхательной недостаточности у телят / А. И. Золотарев, А. Е. Черницкий, А. М. Самотин, М. И. Рецкий // Ветеринария. – 2014. – № 6. – С. 46–50.
3. Черницкий, А. Е. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови у телят при скрытой дыхательной недостаточности / А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев // Организация и регуляция физиолого-биохимических процессов: Межрегиональный сборник научных работ. – Выпуск 16. – ВГУ, 2014. – С. 211–215.
4. Chernitskiy, A. On-farm diagnosis of latent respiratory failure in calves / A. Chernitskiy, S. Shabunin, T. Kuchmenko, V. Safonov // Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences. – 2019. – Vol. 43, № 6. – P. 707–715. – DOI: 10.3906/vet-1810-37 (Web of Science, Scopus Q3).

2.2.6. Разработка методов ранней диагностики респираторных заболеваний у телят

2.2.6.1. Определение концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у телят

Для определения концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у телят разработали способ, включающий конденсирование и охлаждение выдыхаемого воздуха с помощью устройства для сбора КВВ (рисунок 21) с последующей оценкой концентрации пероксида водорода.

Во время процедуры сбора КВВ у телят учитывали объем КВВ, образующийся из 100 л выдыхаемого воздуха. Сразу после процедуры сбора образцы КВВ замораживали и хранили в жидком азоте при -196°C до

проведения исследований. Для измерения концентрации пероксида водорода 50 мкл КВВ добавляли во флуорометрическую кювету, содержащую 1 мл раствора на основе флуоресцентного красителя Amplex Red Ultra («Invitrogen», США), включающего 20 ммоль HEPES (pH 7,4), 1 ммоль ЭДТА, 10 мкмоль Amplex Red Ultra и 4 ед. пероксидазы хрена.

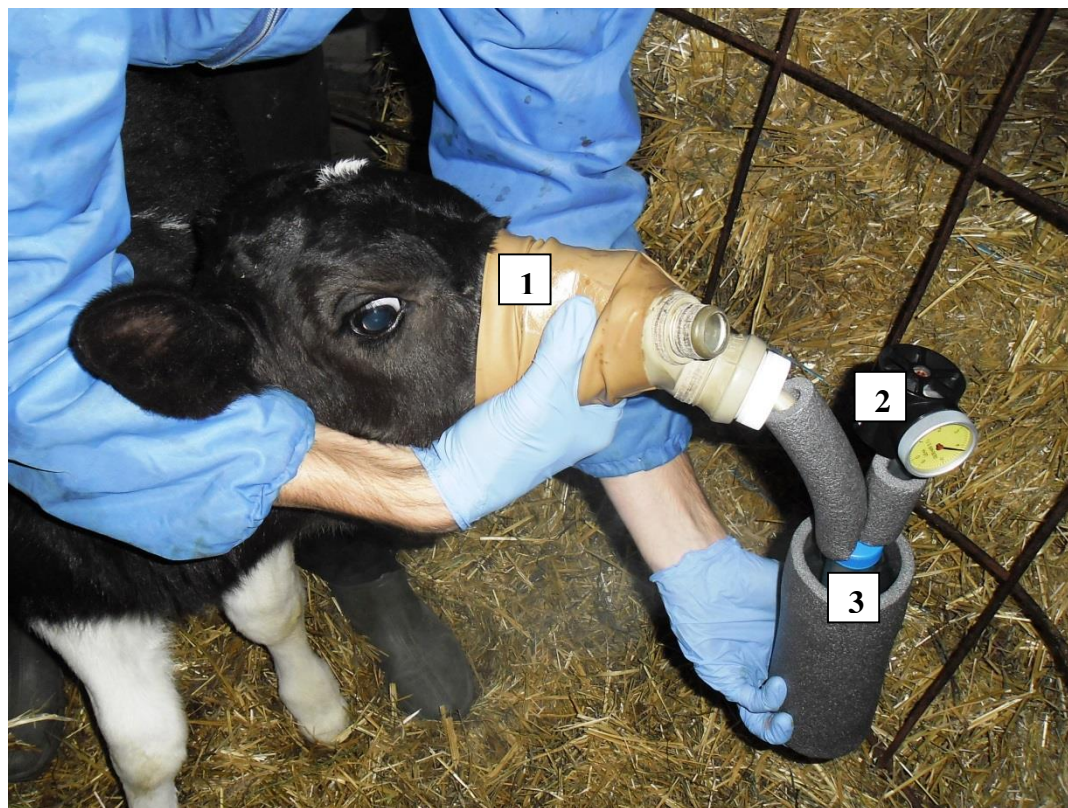


Рисунок 21 – Процедура сбора конденсата выдыхаемого воздуха у теленка с помощью специального устройства (патент РФ 134772), включающего маску дыхательную с клапанами вдоха и выдоха (1), спирометр (2) и конденсатор в виде сменного контейнера-накопителя, установленного в холодильной камере с теплоизоляционным кожухом (3).

Принцип метода основан на способности реагента Amplex Red Ultra вступать в реакцию с пероксидом водорода в соотношении 1:1 с образованием устойчивого флуоресцентного комплекса резорурфина. Измерение выполняли на

спектрофлуорофотометре RF-5301 PC («Shimadzu», Япония) с волной облучения 568 нм и волной эмиссии 581 нм. После измерения проводили калибровочный анализ, используя раствор пероксида водорода известной концентрации. В кювету последовательно добавляли порции пероксида водорода от 10 до 100 нмоль и регистрировали соответствующие уровни флуоресценции. Далее строили калибровочную прямую (на оси абсцисс откладывали концентрацию пероксида водорода, на оси ординат – интенсивность флуоресценции) и, учитывая разбавление КВВ в кювете с раствором, находили искомые концентрации пероксида водорода в КВВ. Зная объем КВВ, образующийся из 100 л выдыхаемого воздуха, и концентрацию пероксида водорода в КВВ, рассчитывали содержание пероксида водорода в 100 л выдыхаемого воздуха (таблица 17).

Установлено, что у здоровых телят ($n = 15$) концентрация пероксида водорода в выдыхаемом воздухе в утренние часы до кормления варьировала от 0,146 до 0,435 (в среднем $0,270 \pm 0,099$, медиана 0,235) нмоль/100 л и существенно не изменялась в течение первого месяца жизни (рисунок 22).

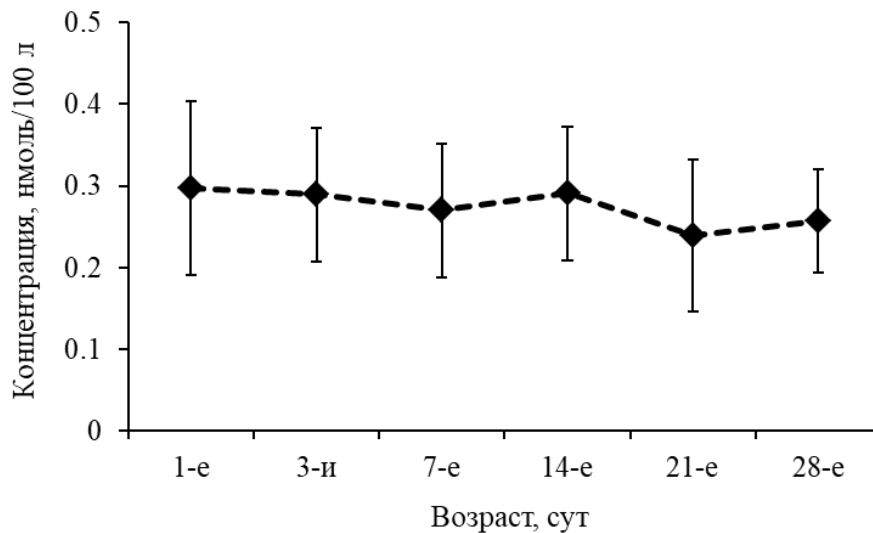


Рисунок 22 – Динамика концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у здоровых телят с 1-х по 28-е сутки жизни.

Таблица 17 – Результаты определения концентрации пероксида водорода в конденсате выдыхаемого воздуха и выдыхаемом воздухе у телят¹⁷

№ телёнка	Объем КВВ, образующийся из 100 л выдыхаемого воздуха, мл	Концентрация пероксида водорода в КВВ, мкмоль/л	Концентрация пероксида водорода в выдыхаемом воздухе, нмоль/100 л
1	1,324	1,020	1,350
2	2,919	0,044	0,128
3	1,287	0,385	0,496
4	1,260	0,141	0,178
5	0,645	0,139	0,090
6	0,903	0,046	0,042
7	0,912	0,404	0,369
8	0,936	0,135	0,126
9	1,175	0,222	0,260
10	1,169	0,481	0,562
11	0,991	0,167	0,165
12	1,434	0,102	0,146

Примечание: КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха.

¹⁷ Исследования выполнены совместно с М.Ю. Сыромятниковым и В.Н. Поповым, материалы опубликованы в патенте: Патент 2614621 Российская Федерация, МПК А61D 99/00. Способ определения концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у животных / Черницкий А. Е., Сыромятников М. Ю., Попов В. Н. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет» (RU). – № 2015127178; заявл. 06.07.2015; опубл. 28.03.2017, Бюл. № 10. – 6 с.

У животных, больных бронхитом ($n = 15$), она повышалась до $0,834 \pm 0,217$ ($0,549-1,214$, медиана $0,822$) нмоль/100 л, бронхопневмонией ($n = 12$) – до $1,127 \pm 0,197$ ($0,903-1,377$, медиана $1,178$) нмоль/100 л (рисунок 23).

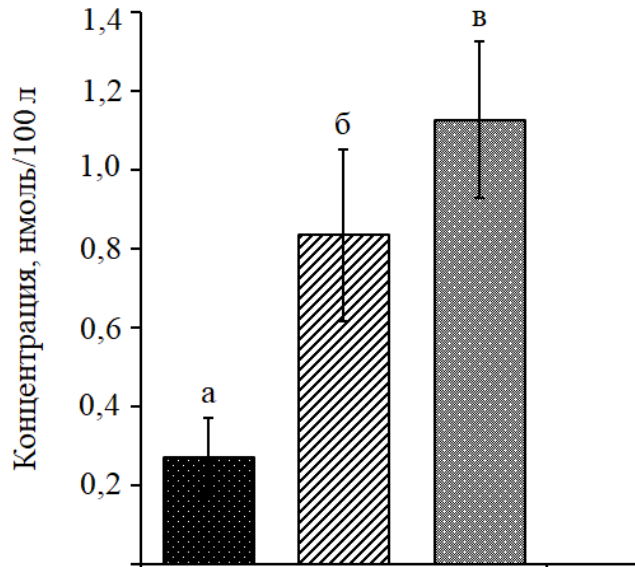


Рисунок 23 – Концентрация пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у здоровых (а) и больных бронхитом (б) и бронхопневмонией (в) телят.

Обсуждение. Выдыхаемый воздух насыщен водяными парами, которые могут быть конденсированы при охлаждении [Анаев Э.Х., 2005]. Помимо водяных паров, у телят он содержит более 200 летучих и нелетучих веществ, в том числе и малые концентрации пероксида водорода (H_2O_2) [Черницкий А.Е., 2009; Schröder C., 2006; Reinhold P. et al., 2010].

Пероксид водорода – один из наиболее изученных медиаторов воспаления и оксидативного стресса, обнаруживаемых в КВВ человека и животных при респираторных заболеваниях. Активация нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов при воспалении дыхательных путей приводит к повышенной продукции супероксид-аниона, и далее под влиянием супероксиддисмутазы – пероксида водорода [Зенков Н.К. и соавт., 2001; Babior V.M., 2000; Paredi P. et al., 2002; Wood L.G. et al., 2003]. H_2O_2 довольно стабильное соединение, не

имеющее заряда, которое путем диффузии может мигрировать в клетки и ткани [Зенков Н.К. и соавт., 2001; Freeman В.А. et al., 1982]. Благодаря высокой растворимости, концентрация пероксида водорода в КВВ отражает его содержание в дыхательных путях, что может быть использовано для оценки активности воспаления и эффективности противовоспалительной терапии [Анаев Э.Х. и соавт., 2006; Dohlman A.W. et al., 1993; Skiecko R. et al., 2006; Aldakheel F.M. et al., 2016].

Для сбора КВВ у людей сегодня используются, главным образом, коммерческие системы ECoScreen[®] (Viasys Healthcare, Höchberg, Германия) и RTube[®] (Respiratory Research, Charlottesville, США). В этих системах выдыхаемый испытуемым воздух поступает в конденсор, где охлаждается таящим льдом или рефрижераторным устройством. Сбор КВВ у животных имеет ряд особенностей. Во-первых, КВВ у них возможно собирать только при спонтанном дыхании. Во-вторых, животные, в отличие от человека, чаще всего дышат через нос и не могут использовать ротовой мундштук при сборе КВВ. Для сбора КВВ у телят Р. Reinhold и соавт. (2000) использовали систему ECoScreen[®] (Viasys Healthcare, Höchberg, Германия) в сочетании с маской для дачи животным ингаляционного наркоза. Необходимость использования дорогостоящего оборудования и фиксации животного в специальном станке мы считаем основными недостатками, ограничивающими применение данного способа в условиях производства.

Спектрофотометрические методы измерения H_2O_2 имеют сравнительно низкую чувствительность к пероксиду водорода: минимальная концентрация пероксида водорода в КВВ для точного определения должна составлять не менее 100 нмоль H_2O_2 [Reinhold P. et al., 2010; Zhang Q. et al., 2013]. Известен способ оценки концентрации пероксида водорода в образцах с помощью электрода на основе берлинской лазури (ферроцианид трехвалентного железа), являющейся высокоэффективным электрокатализатором восстановления

пероксида водорода [Анаев Э.Х., 2005]. Недостатком данного метода является сложность анализа и низкий (по отношению к флуорометрическим методам) порог чувствительности к пероксиду водорода [Ricci F. et al., 2005; Reinhold P. et al., 2010].

Для определения концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у телят нами разработан способ, включающий конденсирование и охлаждение выдыхаемого воздуха с помощью устройства (патент РФ 134772), включающего маску дыхательную с клапанами вдоха и выдоха, спирометр и конденсатор, выполненный в виде сменного контейнера-накопителя, установленного в холодильной камере с теплоизоляционным кожухом, с последующим флуорометрическим измерением концентрации H_2O_2 с волной облучения 568 нм и волной эмиссии 581 нм в растворе на основе флуоресцентного красителя Amplex Red Ultra («Invitrogen», США), содержащем в 1 мл 20 ммоль HEPES (pH 7,4), 1 ммоль ЭДТА, 10 мкмоль Amplex Red Ultra и 4 ед. пероксидазы хрена (патент РФ 2614621).

В нашем исследовании КВВ собирался у телят натошак, перед утренним кормлением, чтобы нивелировать влияние приема корма и циркадной изменчивости на результаты определения H_2O_2 в образцах.

Н. Knobloch и соавт. (2008) обнаружили, что на концентрацию пероксида водорода в КВВ телят значительно влияют потребление корма и уровень H_2O_2 во вдыхаемом воздухе. Установлено также наличие циркадной изменчивости, в то время как концентрация H_2O_2 в КВВ телят не зависела от переменных спонтанного дыхания [Knobloch H. et al., 2008] и возраста животных [Ranade R. et al., 2014]. Самые низкие концентрации H_2O_2 в КВВ у клинически здоровых телят ($0,39 \pm 0,15$ мкмоль/л) были зарегистрированы авторами в 6 часов утра перед первым кормлением. Уже через 1 час после утреннего кормления наблюдалось удвоение концентрации пероксида водорода в КВВ телят, что указывало на значительное влияние первого приема корма на исследуемый

показатель. Постоянно повышаясь в течение дня, к вечеру (20:00, через 5 часов после последнего приема корма) концентрация H_2O_2 в КВВ телят достигала $0,85 \pm 0,51$ мкмоль/л, что почти в 2,2 раза выше по сравнению с результатами, полученными ранним утром [Knobloch H. et al., 2008].

Известно, что концентрация пероксида водорода в атмосферном воздухе сильно коррелирует с интенсивностью ультрафиолетового излучения и значительно изменяется в течение суток (от минимума рано утром до максимума во второй половине дня) и года (более высокие уровни летом и низкие зимой) [Jacob P. et al., 1990; Dommen J. et al., 1995; Pehnes G., 2007]. Необходимо учитывать эту вариабельность, поскольку содержание пероксида водорода в воздухе даже очень чистой и пустой комнаты (и тем более помещения, где содержатся животные) может достигать 30% от концентрации H_2O_2 в выдыхаемом воздухе здоровых телят [Knobloch H. et al., 2008; Reinhold P. et al., 2010]. Для стандартизации преаналитического этапа исследований концентрации H_2O_2 в КВВ у животных P. Reinhold и соавт. (2010) рекомендуют: 1 – учитывать время сбора образца КВВ относительно суток, сезона года, кормления; 2 – проводить пересчет содержания H_2O_2 в единице объема КВВ на объем выдыхаемого воздуха, из которого образовался КВВ; 3 – контролировать концентрацию H_2O_2 в воздухе помещения и не допускать смешения вдыхаемого и выдыхаемого воздуха во время процедуры сбора КВВ. В нашем исследовании все эти рекомендации были учтены.

Мы обнаружили, что у здоровых телят концентрация пероксида водорода в выдыхаемом воздухе в утренние часы до кормления варьирует от 0,146 до 0,435 (в среднем $0,270 \pm 0,099$, медиана 0,235) нмоль/100 л и существенно не изменяется в течение первого месяца жизни (см. рисунок 22). Наши данные сопоставимы с результатами Н. Knobloch и соавт. (2008), показавшими у клинически здоровых телят 2-3-х месячного возраста в 6 часов утра перед

первым кормлением содержание пероксида водорода в выдыхаемом воздухе $0,50 \pm 0,24$ нмоль/100 л.

Мы также впервые провели анализ концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у телят, больных бронхитом и бронхопневмонией. При бронхите концентрация H_2O_2 в выдыхаемом воздухе повышалась до $0,834 \pm 0,217$ ($0,549-1,214$, медиана $0,822$) нмоль/100 л, при бронхопневмонии – до $1,127 \pm 0,197$ ($0,903-1,377$, медиана $1,178$) нмоль/100 л (см. рисунок 23).

Литературные данные о характере изменений концентрации H_2O_2 в КВВ у животных с воспалительными заболеваниями органов дыхания довольно противоречивы. С.М. Deaton и соавт. (2004) обнаружили достоверное повышение концентрации H_2O_2 в КВВ у лошадей с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей ($2,0 \pm 0,5$ мкмоль против $0,4 \pm 0,2$ мкмоль/л у здоровых животных, $p < 0,0001$), а также связь показателя с цитологическими маркерами воспаления (общим числом клеток и содержанием нейтрофилов) в мокроте ($r = +0,76$, $p < 0,0001$) и БАЛЖ ($r = +0,80$, $p < 0,0001$). К сожалению, полученные результаты не нашли подтверждения в более поздних исследованиях [Deaton С.М. et al., 2005; Wyse С.А. et al., 2005]. М. Duz (2009) также не обнаружил достоверного повышения уровня пероксида водорода в КВВ у лошадей с воспалением нижних дыхательных путей по сравнению со здоровыми животными. В тоже время N. Kirschvink и соавт. (2005) сообщили о наличии достоверной корреляции между содержанием H_2O_2 в КВВ и числом нейтрофилов в БАЛЖ у здоровых кошек ($r = +0,55$, $p < 0,001$), а также эозинофилов в БАЛЖ у кошек, сенсibilизированных *Ascaris suum* соответственно ($r = +0,61$, $p < 0,005$).

Медицинские исследования показали, что концентрации H_2O_2 в КВВ у пациентов с бронхиальной астмой [Loukides S. et al., 2002; Teng Y. et al., 2011], вирусными заболеваниями дыхательных путей [Jöbsis R.Q. et al., 2001], ХОБЛ [Nowak D. et al., 1999; Murata K. et al., 2014], бронхоэктазами [Loukides S. et al.,

1998; Nagaraja S. et al., 2012] и пневмонией [Анаев Э.Х. и соавт., 2006; Majewska E. et al., 2004; Urbaniak A. et al., 2011] достоверно выше, чем у здоровых людей. Высокая вариабельность показателя, наблюдаемая в этих исследованиях, вероятно, была связана с циркадной изменчивостью.

Таким образом, анализ результатов собственных исследований и литературных данных позволяет считать повышение уровня H_2O_2 в выдыхаемом воздухе (и КВВ) одним из перспективных маркеров воспалительных заболеваний органов дыхания. Разработанный нами способ определения концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у животных (патент РФ 2614621) и экспериментальные данные позволили впервые описать динамику этого показателя у телят с 1-х по 28-е сутки жизни в норме и при развитии респираторных заболеваний. Установлено, что у здоровых телят концентрация пероксида водорода в выдыхаемом воздухе в утренние часы до кормления составляет 0,146-0,435 (в среднем $0,270 \pm 0,099$) нмоль/100 л и существенно не изменяется в течение первого месяца жизни, при бронхите и бронхопневмонии повышается в 3,50 ($p < 0,001$) и 5,01 раза ($p < 0,001$) соответственно.

2.2.6.2. Индуцированный кашель в ранней диагностики респираторных заболеваний у телят

Обследовано 60 телят красно-пестрой породы в возрасте 7-14 дней с клинической оценкой по шкале WI [McGuirk S.M., 2008] от 0 до 3 баллов, без самопроизвольного кашля, 3 группы по $n = 20$ каждая. У животных исследовали число лейкоцитов в крови, лейкограмму, концентрацию гаптоглобина в сыворотке крови, пероксида водорода в выдыхаемом воздухе и уровень рН КВВ. С целью провокации кашля у телят проводили их 15-ти минутный прогон, 30-ти секундную искусственную задержку дыхания (апноэ) на выдохе,

пальпацию трахеи в области её последнего кольца (у бифуркации) [Золотарев А.И. и соавт., 2008], а также инфузию 0,6%-ного раствора пероксида водорода на 0,9%-ном растворе хлорида натрия в дозе 0,4 мл на кг массы тела *tardius intravenously* [Черницкий А.Е., 2009]. У животных группы I кашель не удавалось вызвать ни одним из описанных выше способов его искусственного воспроизведения. У особей группы II пальпация трахеи в области её последнего кольца кашля не вызывала. Однако другие три способа – 15-ти минутный прогон, 30-ти секундное апноэ и внутривенное введение 0,6%-ного раствора пероксида водорода на 0,9%-ном растворе хлорида натрия – провоцировали кашель. У животных группы III кашель наблюдали при всех использованных в эксперименте способах его искусственного воспроизведения. За телятами в течение 2-х недель ежедневно вели клиническое наблюдение: оценивали их состояние по шкале WI [McGuirk S.M., 2008], учитывали сроки проявления симптомов, характер, тяжесть и длительность течения респираторных заболеваний, проводили спирометрические исследования.

У телят группы I гематологические и биохимические признаки воспаления отсутствовали (таблица 18), на всём протяжении эксперимента температура тела, частота дыхания и сердечных сокращений, глубина и минутный объем дыхания у них находились в пределах физиологических границ, клиническая оценка по шкале WI не превышала 3-х баллов. Пальпация трахеи в области её последнего кольца, верхней и средней трети, прогон в течение 15-ти минут, 30-ти секундное апноэ на выдохе, а также внутривенное введение 0,6%-ного раствора пероксида водорода на 0,9%-ном растворе хлорида натрия в дозе 0,4 мл на кг массы тела кашля не вызывали.

У животных группы II обнаружили лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снижение рН КВВ, повышенное содержание гаптоглобина в сыворотке крови и пероксида водорода в выдыхаемом воздухе (таблица 18). Через 6...12 суток у них наблюдали развитие симптомокомплекса (разгар)

бронхита. Клинически это проявлялось смешанной одышкой, самопроизвольным кашлем с выбросом мокроты, сухими или влажными крупно- и мелкопузырчатыми хрипами при аускультации грудной клетки и серозными носовыми истечениями, температура тела была повышена (до 40 °С).

Таблица 18 – Некоторые маркеры воспаления, определяемые в крови и конденсате выдыхаемого воздуха у телят

Показатель	Группа телят		
	I (n = 20)	II (n = 20)	III (n = 20)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,29±0,61	9,48±2,50*	10,98±2,45*
ПЯН, %	6,0±2,2	7,8±1,3	8,6±1,8*
СЯН, %	26,0±2,5	23,8±6,1	24,2±7,3
ЯИС	0,21±0,08	0,36±0,06*	0,42±0,07*
ЛНО	2,46±0,60	1,76±0,26	1,70±0,47
Гаптоглобин, г/л	2,42±0,92	4,27±0,76*	4,76±0,97*
pH КВВ	7,54±0,11	6,59±0,18*	6,38±0,13*
H ₂ O ₂ , нмоль/100 л ВВ	0,25±0,08	0,72±0,12*	0,78±0,14*

Примечание: ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы, СЯН – сегментоядерные нейтрофилы, ЯИС – ядерный индекс сдвига, ЛНО – лимфоцитарно-нейтрофильное соотношение, КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха, H₂O₂ – пероксид водорода, ВВ – выдыхаемый воздух. Описание групп см. в тексте. * p < 0,05 по сравнению с показателем в группе I.

Результаты лабораторных исследований крови и конденсата выдыхаемого воздуха у телят группы III также свидетельствовали о наличии воспалительного процесса в органах дыхания (таблица 18). Трахеобронхит у них проявлялся в течение 8,2±0,9 суток. Разгар болезни характеризовался самопроизвольным звонким и болезненным кашлем, серозно-катаральными носовыми истечениями, повышенной чувствительностью трахеи при пальпации на всём её протяжении, влажными либо сухими крупнопузырчатыми хрипами в трахее и бронхах,

тахипноэ (до 48-ми дыхательных движений в минуту) и тахикардией (до 100 сердечных сокращений в минуту).

Обсуждение. Одним из важнейших клинических признаков поражения органов дыхания является кашель. Его продолжительность, болезненность, частота, сила и характер проявления (сухой или влажный, глухой или звонкий) позволяют судить о силе мышц-экспираторов, эластичности тканей легких, локализации патологического процесса в органах дыхания и характере течения болезни. В зависимости от длительности принято различать острый, подострый и хронический кашель, от экспекторации – продуктивный, сопровождающийся отхождением мокроты, и непродуктивный (сухой). По данным R.S. Irwin и соавт. (2000) до 86% случаев острого кашля связано с респираторными инфекциями. При подостром течении болезни чаще всего говорят о «постинфекционном» кашле (англ. *postinfectious cough*), который может сохраняться после перенесенных вирусных и бактериальных инфекций, проявляющихся поражением органов дыхания [Braman S.S., 2006], при персистенции микоплазм или хламидий [Davis S.F. et al., 1995]. Однако он может быть вызван и снижением порога чувствительности кашлевых рецепторов при остром процессе [Аверьянов А.В., 2007]. В таком случае частота и интенсивность кашля со временем будут снижаться [Аверьянов А.В., 2007].

Результаты исследования W.J. Love и соавт. (2014) показали, что среди всех симптомов поражения органов дыхания у телят кашель обладает наибольшей чувствительностью (72,8%) и специфичность (90,9%) для выявления респираторных заболеваний. На 2030 телятах голштинской породы в возрасте 23-69 дней авторы изучали взаимосвязи между выделением потенциальных возбудителей респираторных инфекций (ИРТ, РСИ, ВД-БС, анаэробные бактериальные патогены, *Mycoplasma spp.*) из носоглоточных смывов и оценкой клинического состояния животных по системе WI [McGuirk

S.M., 2008]. Телята, которые отвечали любому из следующих трех критериев, были классифицированы как «животные с респираторными заболеваниями» (первая группа): 1 – положительный результат ПЦР-исследований носоглоточных смывов на РСИ, ИРТ или ВД-БС; 2 – обнаружен любой бактериальный аэробный патоген и суммарная оценка по системе WI \geq 5; 3 – выделены *Mycoplasma spp.* и оценка клинического состояния по системе WI \geq 5; остальные животные определены как «отрицательный контроль» (вторая группа). Геном вируса РСИ был обнаружен в верхних дыхательных путях 169 (8,3%) телят, ИРТ и ВД-БС – не выделен. Патогенные аэробы выделены из носоглоточных смывов 911 (44,9%) телят, *Mycoplasma spp.* – 1234 (60,8%) животных. По крайней мере, один патоген (вирус РСИ, *Mycoplasma spp.*, *Histophilus somni*, *Pasteurella multocida*, *Bibersteinia trehalosi* или *Mannheimia haemolytica*) был обнаружен у 811 (40,0%) телят. В общей сложности 932 (45,9%) телят имели суммарную оценку по системе WI 5 баллов или выше. 869 телят были классифицированы как «животные с респираторными заболеваниями», 1161 – как «отрицательный контроль». Кашель (1-3 балла) регистрировали у 633 (72,8%) больных и 107 (9,1%) телят контрольной группы, в том числе самопроизвольный кашель (2-3 балла) – у 373 (42,9%) и 49 (4,2%) животных первой и второй групп соответственно. Другие симптомы поражения органов дыхания обладали меньшей чувствительностью и специфичностью. Тахипноэ было отмечено у 455 (52,4%) больных и 51 (4,4%) телят контрольной (второй) группы, одышка – у 172 (19,8%) и 12 (1,0%) животных первой и второй групп соответственно. Носовые истечения (1-3 балла) наблюдали у 629 (72,4%) и 180 (15,5%), выделения из глаз – у 283 (32,6%) и 103 (8,9%) телят первой и второй групп соответственно. Повышенную температуру тела (39,5°C и выше) отмечали у 475 (54,7%) больных и 46 (4,0%) телят контрольной группы.

При отсутствии самопроизвольного кашля его вызывают искусственно: задержкой дыхания (апноэ) до появления беспокойства животного, пальпацией

первого и последнего колец трахеи, H_2O_2 -индуцированной бронхоконстрикцией, применением аэрозолей раздражающих веществ (однохлористый йод, трийод-этиленгликоль, йодистый алюминий и др.) или прогоном [Беляков И.М., 1975; Сноз Г.В., 2006; Черницкий А.Е., 2009; Уша Б.В., с соавт., 2013]. Реже кашель может быть вызван перкуссией грудной клетки, собиранием в складку кожи в области холки с одновременным давлением на спину животного [Беляков И.М., 1975; Сноз Г.В., 2006].

Как показали результаты исследований А.Е. Черницкого (2009) для ранней диагностики респираторных болезней у телят наибольшей информативностью обладают пальпация трахеи в области её последнего кольца (у бифуркации) и провокация кашля внутривенной инфузией 0,6%-ного раствора пероксида водорода на 0,9%-ном растворе хлорида натрия в дозе 0,4 мл на кг массы тела. В случаях, когда самопроизвольный кашель отсутствует, а через 1-7 минут после внутривенной инфузии раствора пероксида водорода в указанных дозах у животных наблюдаются единичные или повторяющиеся кашлевые толчки, диагностируют субклинический трахеобронхит [Черницкий А.Е., 2009]. Указанный способ [Черницкий А.Е. и соавт., 2009] позволяет диагностировать повышение чувствительности слизистой оболочки дыхательных путей на начальных стадиях развития воспалительного процесса, за 6...9 суток до разгара болезни [Черницкий А.Е., 2009]. К.Р. Poulsen и соавт. (2009) обнаружили высокую информативность индуцированного кашля для ранней диагностики пневмонии у телят.

Поскольку чувствительность слизистой оболочки дыхательных путей (bronхов, трахеи, гортани) у телят при воспалительном процессе повышается, любое раздражение последней будет провоцировать кашлевую реакцию [Беляков И.М., 1975; Сноз Г.В., 2006; McGuirk S.M., 2008].

В эксперименте 30-ти секундное апноэ на выдохе и внутривенная инфузия 0,6%-ного раствора пероксида водорода на 0,9%-ном растворе хлорида натрия в

дозе 0,4 мл на кг массы тела телятам позволяли диагностировать ранние проявления бронхита, за 6...12 суток до развития его симптомокомплекса (разгара), когда другие признаки болезни ещё отсутствовали, и согласно оценке по шкале WI (0-3 балла) животных можно было считать здоровыми со стороны дыхательной системы. Кашлевой рефлекс при этом проявлялся вследствие механического раздражения ирритантных рецепторов (в трахее и крупных бронхах), а также стимуляции С-рецепторов (в трахее, бронхах и лёгких) медиаторами воспаления, нейропептидами и изменениями рН среды [Аверьянов А.В., 2007; Undem B.J. et al., 2004; Canning B.J., 2006].

Наше исследование показало, что пальпация трахеи в области её последнего кольца (у бифуркации) эффективна диагностики ранних проявлений трахеобронхита у телят. За $8,2 \pm 0,9$ суток до развития симптомокомплекса болезни у особей с индуцированным кашлем мы наблюдали лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снижение рН конденсата выдыхаемого воздуха, повышенное содержание гаптоглобина в сыворотке крови и пероксида водорода в выдыхаемом воздухе (см. таблицу 18), свидетельствующие о наличии воспаления. Кашель при пальпации трахеи в области её верхней и средней трети проявлялся у животных на поздних стадиях развития трахеита и трахеобронхита. Последовательное выполнение пальпации трахеи в области её последнего хрящевого кольца и 30-ти секундного апноэ с целью провокации кашля у телят позволяло проводить у них дифференциальную диагностику ранних проявлений бронхита и трахеобронхита.

2.2.6.3. Применение «электронного носа» для оценки функционального состояния дыхательной системы и диагностики респираторных заболеваний у телят по составу равновесной газовой фазы над пробами конденсата выдыхаемого воздуха

Объектом исследования служили 32 пробы конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) объемом 1,0 мл от телят красно-пестрой породы в возрасте 7-28 дней. Состав равновесной газовой фазы (РГФ) над пробами КВВ исследовали в статическом режиме на анализаторе газов «МАГ-8» (ООО «Сенсорика-Новые технологии», Россия) с методологией «электронный нос» (рисунок 24).

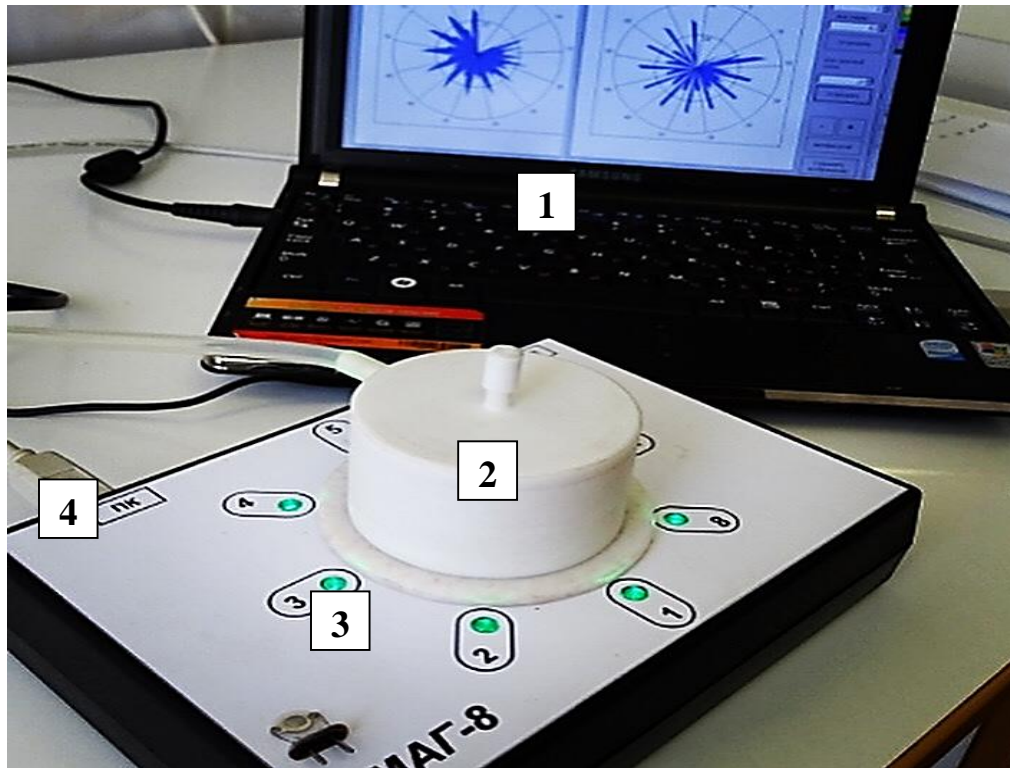


Рисунок 24 – Анализатор газов «МАГ-8» с методологией «электронный нос»: устройство с программным обеспечением для фиксирования и обработки выходных данных сенсоров (1), ячейка детектирования с пьезокварцевыми резонаторами – сенсорами (2), индикатор работы сенсоров (3), USB-соединение с устройством для фиксирования и обработки выходных данных сенсоров (4).

В качестве селективных покрытий пьезокварцевых резонаторов для создания сенсоров были выбраны стандартные хроматографические фазы, а также универсальные и специфические сорбенты (таблица 19).

Таблица 19 – Сорбционные покрытия пьезокварцевых резонаторов (сенсоров) в анализаторе газов «МАГ-8» и преимущественно сорбируемые ими соединения

№ сенсора в массиве	Сорбционное покрытие	Преимущественно сорбируемые соединения
1	ПЭГ-2000	Спирты, альдегиды, кетоны
2	ДЦГ18К6	Гидрокси- и карбоновые кислоты
3	МО	Карбоновые кислоты
4	ТХ-100	Амины, азотсодержащие гетероатомные, серусодержащие соединения
5	БКЗ/ БКС	Амины, амиды, нитросоединения
6	МУНТ	Легкие амины, аммиак, NO, CO, этан
7	ПЭГС/ ПДЭГС	Ароматические соединения, амины
8	Tween	Карбоновые кислоты, аминокспирты, ацетокислоты

Примечание: ПЭГ-2000 – полиэтиленгликоль 2000, ДЦГ18К6 – дициклогексано-18-краун-6, МО – метиловый оранжевый, ТХ-100 – тритон X-100, БКЗ – бромкрезоловый зеленый, БКС – бромкрезоловый синий, МУНТ – многослойные углеродные нанотрубки, карбоксилированные азотной кислотой, ПЭГС – полиэтиленгликоль себацинат, ПДЭГС – полидиэтиленгликоль сукцинат, Tween – полиоксиэтилен сорбитан-моноолеат Tween 40.

Всех телят подвергали детальному клиническому исследованию с обязательным лабораторным контролем: определяли традиционные гематологические и биохимических показатели воспаления в крови и КВВ, для выявления возбудителей инфекций, сопровождающихся поражением органов дыхания, проводили бактериологические и ПЦР-исследования трахеальных смывов на инфекционный ринотрахеит, парагрипп-3, вирусную диарею-болезнь

слизистых крупного рогатого скота, аденовироз, ротавирусную инфекцию, хламидиоз и микоплазмоз (*M. bovis*).

По результатам исследований животных ранжировали на 3 группы: I – «здоровые со стороны дыхательной системы» (n = 7); II – «с субклиническим течением респираторных заболеваний» (n = 15); III – «с симптомами поражения органов дыхания» (n = 10).

У телят группы I температура тела находилась в пределах нормы (37,5-39,5 °C), самопроизвольный, индуцированный кашель и другие симптомы поражения органов дыхания отсутствовали, в 57,1% случаев регистрировали одышку при физической нагрузке, обусловленную наличием анемии, в 42,9% – лейкоцитоз, связанный с воспалительным процессом в кишечнике; оценка по шкале WI не превышала 3 и составила в среднем $2,8 \pm 0,3$ баллов. У животных группы II в 60,0% случаев регистрировали индуцированный кашель, в 13,3% одышку, в 26,6% повышение температуры более 39,5 °C, при этом оценка по шкале WI не превышала 4 баллов, в среднем $3,9 \pm 0,3$ баллов. У всех телят группы III регистрировали спонтанный и (или) индуцированный кашель, в 50,0% одышку, в 80,0% хрипы при аускультации грудной клетки, в 40,0% случаев – повышение температуры более 39,5 °C, оценка по шкале WI составила $6,2 \pm 0,9$ баллов; у 4-х животных диагностировали бронхопневмонию, у 6-ти – трахеобронхит. Концентрация пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у телят группы I составила $0,24 \pm 0,09$ нмоль/100 л, у животных групп II и III была повышенной – $0,74 \pm 0,18$ и $1,02 \pm 0,35$ нмоль/100 л соответственно, и указывала на наличие воспалительного процесса в органах дыхания. Гематологические признаки воспаления (лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево) регистрировали у 42,9% телят в группе I, у 66,7% и 80,0% животных в группах II и III соответственно. Бактериальное обсеменение трахеального смыва у телят группы I варьировалось от 36 до 365 (в среднем $215,3 \pm 96,1$) КОЕ/мл, у животных группы II в 73,3% случаев составляло от 79,5 до 410 КОЕ/мл, в 26,7%

было повышенным (8850-10000 КОЕ/мл), в группе III варьировалось от 8100 до 72000 КОЕ/мл. Частота выделения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов из трахеальных смывов телят показана в таблице 20.

Таблица 20 – Частота выделения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов из трахеальных смывов телят, %

Микроорганизмы	Группа телят		
	I (n = 7)	II (n = 15)	III (n = 10)
<i>Escherichia coli</i> (сероварианты O8 и O26)	14,3	53,3	90,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	14,3	66,7	40,0
<i>Enterococcus faecium</i>	42,9	46,7	60,0
<i>Enterococcus aerogenes</i>	н/в	13,3	н/в
Дрожжеподобные грибы	14,3	53,3	60,0
<i>Penicillium spp.</i>	н/в	13,3	10,0
<i>Mucor spp.</i>	28,6	20,0	60,0
<i>Aspergillus flavus</i>	14,3	53,3	40,0
<i>Cladosporium spp.</i>	н/в	33,3	н/в

Примечание: н/в – не выделены.

У 80,0% телят группы III из трахеальных смывов выделен геном *M. bovis*. Инфицированность телят группы II *M. bovis* составила 53,3%; из трахеальных смывов 20,0% животных выделен геном ротавируса, у 13,3% – аденовируса. Из трахеальных смывов телят группы I геном рота- и аденовируса не выделен, геном *M. bovis* обнаружен в 42,9% проб.

На первом уровне обработки данных были получены «визуальные отпечатки» максимальных сигналов сенсоров в РФФ над пробами КВВ (рисунок 25). Установлено, что «визуальные отпечатки» максимальных сигналов

сенсоров отличались для разных возрастных групп животных. Для телят в возрасте до 10 дней из всех диагностических групп были характерны максимальные сигналы сенсоров с пленками МО и ТХ-100, что указывало на большое число аминов и кислот в РГФ над пробами КВВ.

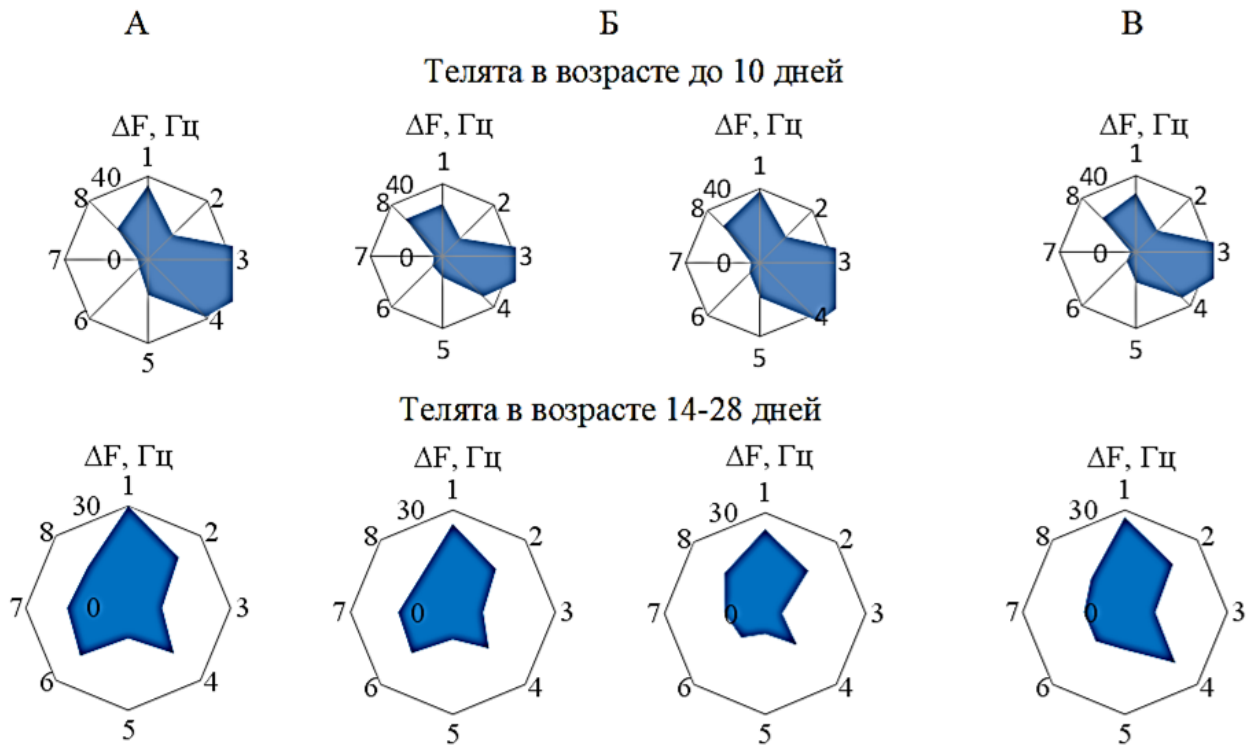


Рисунок 25 – Типичные «визуальные отпечатки» максимальных сигналов сенсоров при анализе равновесной газовой фазы над пробами конденсата выдыхаемого воздуха телят: А, Б, В – группы I, II и III соответственно. По кругу цифрами указаны номера сенсоров в массиве.

По мере развития симптомов поражения органов дыхания увеличивался сигнал сенсора с пленкой Tween и уменьшался сигнал сенсора с пленкой ПЭГ-2000, что указывало на появление в РГФ аминоспиртов, ацетокислот, как продуктов неправильного окисления аминокислот, в том числе микробного происхождения. Для телят в возрасте 14-28 дней здоровых со стороны дыхательной системы максимальные значения откликов характерны для

сенсоров с пленками ПЭГ-2000, МУНТ и ДЦГ18К6, что свидетельствовало о наличии в РГФ над пробами КВВ животных паров воды, легких газов и полярных кислородсодержащих веществ. В группе телят с симптомами поражения органов дыхания в этом возрасте отмечали значительное увеличение сигналов для сенсора с пленкой ТХ-100, что указывало на увеличение в пробах общего содержания летучих веществ, особенно гетероатомных. При этом уменьшались сигналы сенсоров с пленками БКС и ПДЭГС, что указывало на снижение содержания летучих аминов в пробах КВВ и преобладание метаболитов патогенной микрофлоры. Последнее доказывается присутствием в пробах, по результатам бактериологических исследований, энтерококков и патогенных микроскопических грибов. Для проб КВВ от телят 14-28 дней с субклиническим течением респираторных заболеваний были характерны сильные различия в форме «визуальных отпечатков» максимальных сигналов сенсоров, так, что пробы могли быть отнесены как к группе условно-здоровых, так и к группе больных животных.

Для более детальной оценки постоянства состава РГФ над пробами КВВ и идентификации веществ-маркеров респираторных заболеваний рассчитывали дополнительные параметры сорбции (A_{ij}^{\max} , m_{ijn} , α_{ijn} – второй уровень обработки данных) (таблицы 21-23). Параметр эффективности сорбции A_{ij}^{\max} определяли как соотношение $\Delta F_{\max,i}/\Delta F_{\max,j}$ [Кучменко Т.А. и соавт., 2012].

Таблица 21 – Идентификационные значения параметра сорбции массива сенсоров A_{ij}^{\max} для веществ-маркеров респираторных заболеваний

Параметр	Значение	Идентифицируемое вещество
A_{13}^{\max}	0,40±0,10	Триэтиламин
A_{13}^{\max}	2,40±0,40	Изомасляная кислота
A_{14}^{\max}	0,30±0,05	Аммиак, алкиламины
A_{14}^{\max}	1,60±0,10	Уксусная кислота, масляная кислота, изомасляная кислота
A_{15}^{\max}	1,30±0,05	Этилацетат, этанол
A_{15}^{\max}	2,50±0,30	Уксусная кислота, масляная кислота
A_{16}^{\max}	0,20±0,05	Аммиак, алкиламины
A_{17}^{\max}	0,30±0,05	Алифатические амины
A_{34}^{\max}	0,70±0,05	Ацетон, этилацетат
A_{35}^{\max}	0,30±0,05	Валериановая кислота, изовалериановая кислота
A_{35}^{\max}	1,80±0,20	Этанол, бутанол
A_{37}^{\max}	0,60±0,10	Уксусная кислота, масляная кислота, валериановая кислота, изовалериановая кислота
A_{37}^{\max}	4,50±0,60	Пиперидин
A_{45}^{\max}	0,30±0,05	Диметилацеталь
A_{47}^{\max}	0,60±0,10	Этанол, бутанол, ацетон
A_{56}^{\max}	0,20±0,05	Аммиак
A_{57}^{\max}	0,60±0,05	Этанол, бутанол, ацетон
A_{78}^{\max}	0,30±0,05	Аммиак, алкиламины

Примечание: В индексах параметра A_{ij}^{\max} указаны номера сенсоров в массиве.

Таблица 22 – Идентификационные значения параметра сорбции массива сенсоров m_{ijn} для веществ-маркеров респираторных заболеваний

Параметр	Идентификационное значение	Идентифицируемое вещество
m_{197}	0,50±0,10	Триэтиламин
m_{134}	0,30±0,05	Аммиак
m_{135}	0,30±0,05	Диэтиламин
m_{136}	1,50±0,05	Этилацетат
m_{137}	0,30±0,05	Диэтиламин
m_{139}	0,30±0,05	Диэтиламин
m_{178}	5,60±0,60	Фенол
m_{345}	1,50±0,20	Этанол, бутанол, ацетон
m_{346}	0,20±0,05	Диэтиламин
m_{348}	1,30±0,20	Этанол, бутанол, уксусная кислота, масляная кислота
m_{349}	1,40±0,05	Этанол
m_{356}	0,60±0,05	Уксусная кислота, изовалериановая кислота
m_{356}	2,00±0,40	Ацетон
m_{459}	2,30±0,20	Аммиак
m_{678}	6,80±0,20	Аммиак

Примечание: В индексах параметра m_{ijn} указаны номера сенсоров в массиве.

Таблица 23 – Идентификационные значения параметра сорбции массива сенсоров α_{ijn} для веществ-маркеров респираторных заболеваний

Параметр	Идентификационное значение	Идентифицируемое вещество
α_{134}	1,40±0,10	Этанол, бутанол, ацетон
α_{135}	1,20±0,20	Этанол, бутанол, ацетон
α_{138}	2,30±0,20	Уксусная кислота, масляная кислота, изомасляная кислота
α_{145}	0,60±0,10	Аммиак, триэтиламин
α_{147}	0,60±0,10	Аммиак, триэтиламин
α_{149}	0,70±0,10	Аммиак
α_{158}	2,80±0,10	Этанол
α_{167}	2,10±0,10	Масляная кислота
α_{168}	2,20±0,10	Масляная кислота
α_{178}	0,60±0,10	Сероводород
α_{345}	0,70±0,10	Аммиак
α_{349}	0,80±0,10	Аммиак
α_{458}	1,00±0,10	Фенол
α_{478}	0,50±0,20	Сероводород
α_{497}	3,00±0,30	Этанол, бутанол
α_{567}	0,30±0,05	Аммиак
α_{597}	0,80±0,10	Уксусная кислота
α_{978}	0,70±0,10	Сероводород

Примечание: В индексах параметра α_{ijn} указаны номера сенсоров в массиве.

Параметр m_{inj} , характеризовал соотношение проекций сигналов сенсоров с пленками i и n на сигнал сенсора с пленкой j , а параметр α_{inj} – угол между этими

проекциями, выраженный в радианах [Кучменко Т.А. и соавт., 2017]. Их рассчитывали по формулам:

$$m_{inj} = \frac{\sqrt{\Delta F_{\max,i}^2 + \Delta F_{\max,j}^2 - \Delta F_{\max,i} \cdot \Delta F_{\max,j} \cdot \sqrt{2}}}{\sqrt{\Delta F_{\max,j}^2 + \Delta F_{\max,n}^2 - \Delta F_{\max,j} \cdot \Delta F_{\max,n} \cdot \sqrt{2}}}, \quad (1)$$

$$\alpha_{inj} = \arcsin\left(\frac{\Delta F_{\max,i} \cdot \sqrt{2}}{2 \cdot \sqrt{\Delta F_{\max,i}^2 + \Delta F_{\max,j}^2 - \Delta F_{\max,i} \cdot \Delta F_{\max,j} \cdot \sqrt{2}}}\right) +$$

$$+ \arcsin\left(\frac{\Delta F_{\max,n} \cdot \sqrt{2}}{2 \cdot \sqrt{\Delta F_{\max,j}^2 + \Delta F_{\max,n}^2 - \Delta F_{\max,j} \cdot \Delta F_{\max,n} \cdot \sqrt{2}}}\right), \quad (2)$$

где i, j, n – номера сенсоров в массиве, j -ный сенсор находится между i -тым и n -тым.

С помощью параметров A_{ij}^{\max} , m_{ijn} и α_{ijn} установлены особенности состава РГФ для биопроб в зависимости от возраста телят (таблицы 24 и 25).

Таблица 24 – Соединения, идентифицируемые в равновесной газовой фазе над пробами конденсата выдыхаемого воздуха телят в возрасте до 10 дней

Здоровые со стороны дыхательной системы	С субклиническим течением респираторных заболеваний	С симптомами поражения органов дыхания
Этанол, бутанол, масляная кислота, этандиаль, триэтиламин, C ₁ -C ₃ алкиламин		
Уксусная кислота	Бензальдегид, метилбензальдегид	Сероводород, сульфиды
Аммиак, алкиламины		
	ИМК, ВК, фенол, этилацетат, аминоспирты	

Примечание: ИМК – изомасляная кислота, ВК – валериановая кислота.

Таблица 25 – Соединения, идентифицируемые в равновесной газовой фазе над пробами конденсата выдыхаемого воздуха телят в возрасте 14-28 дней

Здоровые со стороны дыхательной системы	С субклиническим течением респираторных заболеваний	С симптомами поражения органов дыхания
Уксусная, масляная, изомаляновая кислоты		
Этанол, бутанол		Ацетон, СВ, сульфиды
Изовалериановая кислота, фенол, этилацетат		

Примечание: СВ – сероводород.

Применение хемометрических методов (третий уровень обработки данных), позволило получить максимальную диагностическую информацию и прогнозировать клиническое состояние животного. Для ранжирования проб на группы рассчитан параметр подобия δ [Иванов М.Г., 2013], который оценивает степень идентичности двух наборов измеренных и рассчитанных переменных для РФФ КВВ (таблица 26). По параметру подобия все пробы ранжируются на две группы: «здоровые со стороны дыхательной системы» и «с субклиническим или острым течением респираторных заболеваний» с чувствительностью 93%.

Для скрининговой оценки состояния телят («здоровый со стороны дыхательной системы» / «с воспалительными заболеваниями органов дыхания») предложен показатель воспаления (ПВ), рассчитываемый по формуле:

$$ПВ = \frac{\sqrt{\Delta F_{ТХ-100}^2 + \Delta F_{БКС}^2 - \Delta F_{ТХ-100} \cdot \Delta F_{БКС} \cdot \sqrt{2}}}{\sqrt{\Delta F_{БКС}^2 + \Delta F_{МУНТ}^2 - \Delta F_{БКС} \cdot \Delta F_{МУНТ} \cdot \sqrt{2}}}, \quad (3)$$

где $\Delta F_{БКС}$, $\Delta F_{ТХ-100}$ и $\Delta F_{МУНТ}$ – наибольшее изменение частоты колебания пьезосенсора с пленкой БКС, ТХ-100 и МУНТ соответственно.

Таблица 26 – Параметры подобия наборов выходных данных массива сенсоров для РГФ над пробами конденсата выдыхаемого воздуха телят (n = 6)

Номер пробы, группа телят	$\delta_{AF} \pm 0,056$	Правильность ранжирования	δ_A	Правильность ранжирования
1, I - Стандарт	0	-*	0	-
2, I	0,028	+ (группа I)	~0	+ (группа I)
5, II	0,032	- (группа I)	0,075	± (группа I, II)
4, III	0,104	- (группа II)	0,025	- (группа I)
3, III	0,118	- (группа II)	0,162	+ (группа III)
6, II	0,264	- (группа III)	0,137	- (группа III)
Номер пробы, группа телят	δ_m	Правильность ранжирования	δ_α	Правильность ранжирования
1, I - Стандарт	0	-	0	-
2, I	0,015	+ (группа I)	0,004	+ (группа I)
5, II	0,049	± (группа I, II)	0,006	- (группа I)
4, III	0,129	+ (группа III)	0,036	+ (группа III)
3, III	0,139	+ (группа III)	0,038	+ (группа III)
6, II	0,294	- (группа III)	0,013	+ (группа II)

Примечание: * – «-» неверное распределение в группу, «±» неоднозначное решение, «+» правильное распределение в группу.

Установлено, что для животных, здоровых со стороны дыхательной системы, ПВ принимает минимальные значения, что свидетельствует о равном соотношении легких газов основной природы и общего количества летучих веществ в РГФ над пробами КВВ, при значениях ПВ больше $1,2 \pm 0,1$ у телят диагностируют наличие воспалительных заболеваний органов дыхания.

Обнаружена статистически значимая взаимосвязь ($r_{\text{расч.}} > r_{0,05;26} = 0,37$) между клинической оценкой по шкале WI телят в возрасте до 10 дней и двадцатью тремя расчетными параметрами массива сенсоров, при этом сильная корреляция характерна для параметров m_{136} , α_{135} , α_{137} , α_{168} (таблица 27). С клинико-лабораторными маркерами респираторных заболеваний коррелируют сигналы сенсоров с пленками МО и МУНТ, а также параметры m_{358} , m_{368} , m_{378} , α_{138} , α_{168} . Для оценки дыхательной недостаточности также важны параметры m_{248} , m_{234} , α_{234} , α_{246} .

При исследовании взаимосвязей клинических и лабораторных показателей с выходными данными массива сенсоров для группы телят в возрасте 14-28 дней обнаружена статистически значимая и достоверная связь ($r_{\text{расч.}} > r_{0,05;46} = 0,29$) для параметров, отличных от животных раннего возраста (до 10 дней).

С клиническими (температура тела, кашель, хрипы при аускультации грудной клетки) показателями коррелировали параметры m_{275} , m_{476} , m_{256} , α_{265} , α_{457} (таблица 28).

Установлено, что сигналы всех сенсоров, кроме сенсоров с покрытиями TX-100 и Tween, а также параметры m_{138} , α_{126} , A_{18}^{max} коррелировали с концентрацией пероксида водорода в выдыхаемом воздухе. Установлена корреляция четырнадцати параметров массива сенсоров с наличием патогенных и условно-патогенных бактерий и микроскопических грибов в трахеальных смывах телят, наиболее значимыми из которых являются α_{185} , α_{457} , α_{145} , A_{45}^{max} . Также установлена значимая взаимосвязь между семью параметрами массива сенсоров и бактериальным обсеменением (КОЕ/мл) трахеальных смывов телят (таблица 28).

Таблица 27 – Коэффициенты корреляции между сигналами массива сенсоров при анализе РГФ над пробами КВВ и результатами клинико-лабораторных исследований телят в возрасте до 10 дней ($r_{\text{расч.}} > r_{0,05;26} = 0,37$)

Показатель	Параметр массива сенсоров	$r_{\text{расч.}}$
Индуцированный кашель	F_3	0,541
	A_{38}^{max}	0,381
	m_{358}	0,385
	m_{368}	0,378
	m_{378}	0,389
	α_{138}	0,395
Самопроизвольный кашель	F_6	0,445
	α_{168}	0,382
Индекс дыхательной недостаточности	m_{248}	0,385
Оценка по шкале WI	A_{13}^{max}	0,453
	A_{16}^{max}	0,481
	A_{26}^{max}	0,477
	A_{56}^{max}	0,488
	A_{67}^{max}	0,406
	A_{68}^{max}	0,452
	m_{123}	0,433
	m_{136}	0,592
	m_{246}	0,452
	α_{135}	0,528
	α_{137}	0,563
	α_{245}	0,444
	α_{138}	0,464
	α_{168}	0,509
	α_{235}	0,429
	α_{268}	0,484
	α_{345}	0,436
	α_{468}	0,437
	α_{567}	0,496
	α_{678}	0,423
Содержание лейкоцитов в крови	m_{345}	0,423
	m_{348}	0,370

Примечание: В индексах параметров указаны номера сенсоров в массиве.

Таблица 28 – Коэффициенты корреляции между сигналами массива сенсоров при анализе РГФ над пробами КВВ и результатами клинико-лабораторных исследований телят в возрасте 14-28 дней ($r_{\text{расч.}} > r_{0,05;46} = 0,29$)

Показатель	Параметр массива сенсоров	$r_{\text{расч.}}$
Ректальная температура	m_{275}	0,295
Индуцированный кашель	m_{256}	0,291
	m_{275}	0,317
Хрипы	m_{476}	0,324
Оценка по шкале WI	m_{236}	0,291
	α_{275}	0,298
Бактериальное обсеменение трахеального смыва	A_{27}^{max}	0,334
	m_{237}	0,316
	m_{275}	0,341
	m_{267}	0,308
	α_{127}	0,341
	α_{138}	0,334
	α_{278}	0,316
Дыхательный объем	F_5	0,340
	α_{457}	0,317
Концентрация пероксида водорода в выдыхаемом воздухе	F_1	0,708
	F_2	0,359
	F_3	0,292
	F_5	0,618
	F_6	0,400
	F_7	0,561
	A_{18}^{max}	0,355
	m_{138}	0,334
	α_{126}	0,345

Примечание: В индексах параметров указаны номера сенсоров в массиве.

На основании этих данных построена регрессионная ПЛС-модель, позволяющая прогнозировать бактериальное обсеменение трахеального смыва (КОЕ/мл) у телят (рисунок 26) с ошибкой не более 20%, при этом наиболее важными являются параметры m_{237} , m_{267} , α_{275} , α_{427} , α_{276} , A_{27}^{max} .

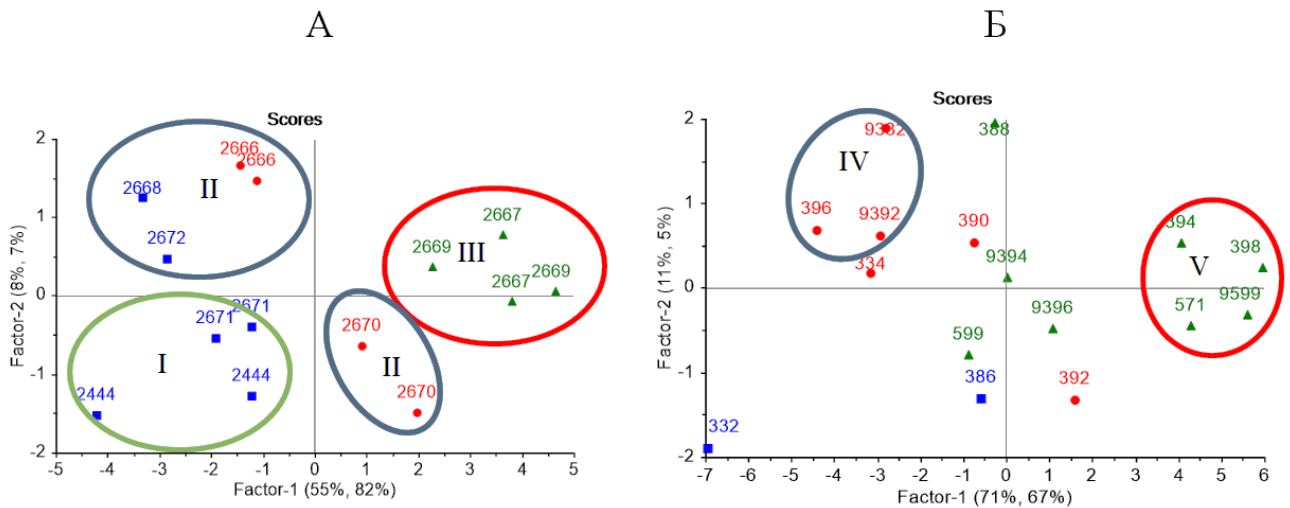


Рисунок 26 – Графики счетов ПЛС-моделей для прогнозирования оценки по шкале WI и бактериального обсеменения трахеального смыва (БОС) по выходным данным массива сенсоров при анализе равновесной газовой фазы над пробами конденсата выдыхаемого воздуха у телят в возрасте до 10 дней (А) и 14-28 дней (Б): I, II, III – группы I, II и III соответственно, IV – БОС менее 100 КОЕ/мл, V – БОС более 10000 КОЕ/мл.

Методом проекции на латентные структуры также построена регрессионная модель, прогнозирующая клиническую оценку животного по шкале WI, которая позволяет выделять все диагностические группы (рисунок 26) с погрешностью менее 4%. При этом из 15 параметров наиболее важными являются m_{136} , α_{137} , α_{138} , α_{168} , A_{16}^{\max} .

С применением самоорганизующихся нейронных сетей установлено, что для дифференциальной диагностики бронхита и бронхопневмонии у телят наиболее информативными являются параметры α_{128} , α_{278} .

Обсуждение. Первым важным этапом при разработке подхода для анализа различных биопроб химическими пьезокварцевыми сенсорами является выбор чувствительных пленок измерительных элементов, позволяющих количественно увидеть различия в составе и малых

концентрациях легколетучих соединений в РГФ над образцами [Кучменко Т.А., 2009; Шуба А.А., 2013]. На основании литературных данных нами были определены вещества-маркеры в выдыхаемом воздухе и его конденсате, характерные для патологических процессов в органах дыхания (таблица 29).

Данные маркеры не являются строго специфичными для дыхательной системы, однако заметное повышение их концентрации в выдыхаемом воздухе (до уровня 10-100 ppb) связано, главным образом, с патологией органов дыхания. Накопленные научной группой проф. Т.А. Кучменко результаты по сорбции различных классов легколетучих соединений на тонких пленках и покрытиях сорбционных фаз разной природы [Кучменко Т.А. и соавт., 1999, 2007, 2011, 2012, 2013, 2014; Коренман Я.И. и соавт., 2007, 2008; Шуба А.А., 2013], позволили рекомендовать следующие сорбенты для создания химических пьезосенсоров: полиэтиленгликоль 2000, дициклогексано-18-краун-6, метиловый оранжевый, тритон X-100, бромкрезоловый зеленый, бромкрезоловый синий, многослойные углеродные нанотрубки, карбоксилированные азотной кислотой, полиэтиленгликоль себацинат, полидиэтиленгликоль сукцинат и полиоксиэтилен сорбитан-моноолеат Tween 40 (см. таблицу 19). Полученный массив сенсоров позволяет с высокой чувствительностью сорбировать различные классы летучих веществ, в том числе маркеры респираторных заболеваний.

Первичной аналитической информацией, получаемой при анализе РГФ над пробой КВВ с применением массива сенсоров, являются максимальные сигналы сенсоров и «визуальные отпечатки», построенные по ним (см. рисунок 25). Известно, что форма «визуального отпечатка» определяется качественным составом летучей фракции пробы и соотношением концентраций различных классов соединений, а сравнение абсолютных сигналов сенсоров позволяет оценить долю различных веществ в пробе [Шуба А.А., 2013; Кучменко Т.А. и соавт., 2017]. Установлено, что форма «визуальных отпечатков» максимальных

сигналов сенсоров отличается незначительно для всех проб, однако можно выделить особенности, характерные для каждой диагностической группы.

Таблица 29 – Вещества-маркеры в выдыхаемом воздухе и его конденсате при патологических процессах в органах дыхания и рекомендованные для анализа покрытия сенсоров

Патологический процесс / заболевание	Вещества-маркеры в выдыхаемом воздухе или его конденсате	Рекомендованные покрытия для анализа покрытия сенсоров
Воспалительный процесс	Этан, пентан, СО, NO, H ₂ O ₂ , этилен, изопрен, альдегиды [Cathcart M.P. et al., 2012; Kim K.H. et al., 2012; Zhou M. et al., 2012]	УНТ, ПЭГ-2000 [Кучменко Т.А. и соавт., 1999, 2012]
Усиленный рост патогенной микрофлоры	Этанол, метанол, ароматические соединения, цианиды, карбоновые кислоты [Miekisch W. et al., 2004; Zhou M. et al., 2012; Mazzatenta A. et al., 2013]	ПЭГ-2000, ПДЭГС, МО [Кучменко Т.А. и соавт., 1999, 2013; Коренман Я.И. и соавт., 2007]
Деструктивные процессы в тканях	CS ₂ , серусодержащие соединения, алкиламины [Cathcart M.P. et al., 2012; Zhou M. et al., 2012; Mazzatenta A. et al., 2013]	ТХ-100, ПДЭГС, БКЗ [Коренман Я.И. и соавт., 2007; Кучменко Т.А. и соавт., 2007, 2011, 2013, 2014]
ХОБЛ	2-гидроксиизомаляновая кислота, ацетогидроксипропановая кислота, пиридин [Bregy L. et al., 2018]	Tween, ДЦГ18К6 [Коренман Я.И. и соавт., 2008]

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, УНТ – углеродные нанотрубки, ПЭГ-2000 – полиэтиленгликоль 2000, ПДЭГС – полиэтиленгликоль сукцинат, МО – метиловый орнажевый, ТХ-100 – тритон Х-100, БКЗ – бромкрезоловый зеленый, Tween – полиоксиэтилен сорбитан-моноолеат Tween 40, ДЦГ18К6 – дициклогексано-18-краун-6.

Для телят, здоровых со стороны дыхательной системы, максимальные значения откликов характерны для сенсоров с пленками ПЭГ-2000 и ДЦГ18К6,

что свидетельствует о наличии в РГФ над пробами КВВ паров воды и легких полярных кислородсодержащих веществ. Также для этой группы характерны наибольшие значения для сенсора с покрытием из МУНТ, что связано с большим содержанием легких газов. Для животных с симптомами поражения органов дыхания характерно значительное увеличение сигналов для сенсора с пленкой ТХ-100, что указывает на увеличение в РГФ общего содержания летучих веществ, особенно гетероатомных.

Согласно исследованиям W. Miekisch и соавт. (2004), при респираторных заболеваниях повышается выделение с выдыхаемым воздухом альдегидов, насыщенных углеводородов и тиолов, что отражает изменение откликов сенсора с пленкой ТХ-100. При этом уменьшаются сигналы сенсоров с пленками БКС и ПДЭГС, что указывает на снижение содержания летучих аминов в РГФ над пробами КВВ телят с острым течением респираторных заболеваний. Косвенно это свидетельствует о преобладании в РГФ метаболитов патогенной микрофлоры, что подтверждается результатами бактериологических исследований трахеальных смывов животных (см. таблицу 20).

Для проб КВВ от телят с субклиническим течением респираторных заболеваний характерны более сильные различия по форме «визуальных отпечатков» максимальных сигналов сенсоров, при этом они могут быть отнесены как к группе здоровых, так и к группе больных.

Для более детальной оценки постоянства состава РГФ над пробами КВВ и соотношения в них отдельных групп соединений рассчитывали параметры сорбции A_{ij}^{\max} , m_{ijn} и α_{ijn} (второй уровень обработки данных).

Установлено, что для параметра A_{14}^{\max} наибольшие значения характерны для проб от телят с субклиническим течением респираторных заболеваний, что указывает на преобладание в РГФ полярных кислородсодержащих веществ над полярными гетероатомными соединениями. По параметрам A_{16}^{\max} , A_{17}^{\max}

обнаружили, что у телят с симптомами поражения органов дыхания в РГФ спирты, альдегиды и кетоны преобладают над легкими газами и летучими аминами. Также для этой группы характерно меньшее содержание ароматических и алифатических аминов, аммиака, чем летучих органических кислот (выявлено по параметрам A_{35}^{\max} и A_{68}^{\max}).

По установленным ранее идентификационным параметрам A_{ij}^{\max} [Кучменко Т.А. и соавт., 2017] в РГФ над пробами КВВ телят с симптомами поражения органов дыхания обнаружены диэтиламин и этанол, которые являются биомаркерами патогенных микроорганизмов и деструктивных процессов в тканях [Miekisch W. et al., 2004; Zhou M. et al., 2012; Mazzatenta A. et al., 2013].

Результаты исследования показали, что ранжировать телят на диагностические группы только по параметрам A_{ij}^{\max} ненадежно, поэтому были предложены дополнительные параметры сорбции m_{inj} и α_{inj} , отражающие особенности геометрии «визуальных отпечатков» максимальных сигналов сенсоров. Данные параметры отражают особенности взаимодействия газов и паров с тремя различными пленками сорбентов одновременно, что позволяет, в зависимости от природы пленок, использовать их как более специфические интегральные характеристики взаимодействия, выраженные в числовой форме.

Установлено, что параметры m_{136} , m_{137} для животных, здоровых со стороны дыхательной системы, принимают наименьшие значения, поэтому можно предположить незначительное преобладание в РГФ полярных соединений не кислотной природы над аминами и легкими газами. Для группы телят с симптомами поражения органов дыхания параметр m_{157} имел наибольшие значения, что связано со значительным преобладанием в РГФ над пробами КВВ спиртов, альдегидов, по сравнению с легкими летучими аминами. Увеличение содержания полярных гетероатомных соединений основной

природы в РФ над пробами КВВ отражается в наибольших значениях параметра m_{145} и позволяет говорить о субклиническом течение респираторных заболеваний. По максимальным значениям параметров α_{134} и α_{234} , указывающим на равное содержание в РФ над пробами КВВ полярных веществ кислотной природы и гетероатомных соединений, можно выделить группу телят, здоровых со стороны дыхательной системы. По минимальным значениям параметров α_{346} , α_{347} , α_{356} , α_{357} и α_{358} , указывающим на преобладание в РФ над пробами КВВ тяжелых полярных гетероатомных соединений, включая ароматические амины, можно выделить группу телят с симптомами поражения органов дыхания. При этом значимое разделение всех диагностических групп возможно только по параметрам m_{136} и α_{346} , следовательно, сигналы сенсоров с пленками ПЭГ-2000, МО, ТХ-100 и МУНТ характеризуются максимальной дифференцирующей способностью при диагностике заболеваний органов дыхания у телят.

Однако ранжирование проб по одному из выделенных параметров ненадежно. Поэтому для разделения проб на диагностические группы по совокупности рассчитанных параметров применили параметр подобия δ [Иванов М.Г., 2013], который оценивает степень идентичности двух наборов переменных и характеризует в случае откликов пьезосенсоров близость химического качественного и количественного состава смесей легколетучих соединений (см. таблицу 26). Чем меньше δ , тем более близки исследуемые образцы по составу смеси [Иванов М.Г., 2013]. При этом главным ограничением применения параметра подобия для ранжирования проб КВВ по качественным характеристикам состава смесей биомаркеров в РФ является то, что пьезосенсорами детектируются не все соединения из смеси, а лишь те, которые взаимодействуют с пленками сорбентов. Результаты анализа показали, что по параметрам подобия δ правильность ранжирования проб составляет 83%, а чувствительность определения наличия респираторных заболеваний у телят – 93%.

Наше исследование показало, что оценка состояния телят на основании всех регистрируемых и расчетных параметров, получаемых при анализе РГФ над пробами КВВ заданным массивом пьезосенсоров «МАГ-8» с методологией «электронный нос» больше связана с маркерами респираторных заболеваний, определяемыми в крови, КВВ и трахеальных смывах, нежели с клиническими данными, что особенно ценно, так как клинические проявления болезни, как правило, наступают лишь при значительном повреждении органов и тканей.

Нами впервые установлены особенности состава РГФ над пробами КВВ телят в зависимости от их возраста и функционального состояния органов дыхания. Показано, что у неонатальных здоровых телят в РГФ над пробами КВВ присутствуют спирты (этанол, бутанол), кислоты (масляная, уксусная), альдегиды, амины, аммиак. Спирты и кислоты продуцируются микроорганизмами, заселяющими слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Наличие ацетона в РГФ над пробами КВВ физиологично для животных этого возраста и, вероятно, связано с быстрым истощением запасов питательных веществ, в то время как у телят старше 10 дней ассоциировано с воспалительными заболеваниями органов дыхания. Наличие аминов (ароматических, циклических, алифатических) и альдегидов в составе РГФ над пробами КВВ у телят в неонатальный период, вероятно, отражает неполное расщепление грубых и концентрированных кормов, вводимых в рацион, и не характерно для животных старшего возраста с развитыми преджелудками. С началом функционирования рубца на 10-14-й дни жизни в составе РГФ над пробами КВВ у здоровых телят преобладают спирты (этанол, бутанол) и кислоты (уксусная, масляная, изомасляная). Сероводород, сульфиды и фенол обнаруживаются в РГФ над пробами КВВ у телят при воспалительных заболеваниях органов дыхания (трахеит, бронхит, бронхопневмония) и не связаны с возрастом.

Ранее J. Viegas и соавт. (2019) показали информативность определения сероводорода в биопробах (сыворотке крови, мокроте и выдыхаемом воздухе) для диагностики и контроля респираторных заболеваний у людей. Наши данные согласуются с результатами исследования P. Sukul и соавт. (2017), обнаруживших зависимость содержания легколетучих соединений в выдыхаемом воздухе у людей от параметров легочной вентиляции и гемодинамики. Так, параметры сорбции F_5 и α_{457} в нашем эксперименте коррелировали с показателями функции внешнего дыхания у телят.

Таким образом, установлены параметры массива сенсоров «электронного носа», которые могут быть представлены в визуальной форме в виде диаграмм или графиков математических моделей, и позволяют надежно ранжировать пробы конденсата выдыхаемого воздуха телят на диагностические группы «здоровые со стороны дыхательной системы», «с субклиническим течением респираторных заболеваний», «с симптомами поражения органов дыхания».

Разработан способ, позволяющий проводить раннюю диагностику респираторных заболеваний у телят с применением устройства для сбора конденсата выдыхаемого воздуха и «электронного носа» в условиях фермы (патент РФ 2564877).

Список работ, опубликованных по результатам подраздела 2.2.6:

1. Черницкий, А. Конденсат выдыхаемого воздуха. Использование в диагностике и прогнозировании респираторных болезней телят / А. Черницкий, М. Рецкий. – Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2010. – 188 с. – Библиогр.: с. 143–178. – ISBN 978-3-8433-0025-4.
2. Золотарев, А. И. Ранняя диагностика бронхита у новорожденных телят / А. И. Золотарев, А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, Л. И. Ефанова // Ветеринария. – 2013. – № 3. – С. 43–47.

3. Золотарев, А. И. Респираторные болезни телят в профилакторный период / А. И. Золотарев, А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, Л. И. Ефанова // Ветеринария. – 2013. – № 5. – С. 46–49.

4. Черницкий, А. Е. Диагностическое значение исследований конденсата выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания у животных / А. Е. Черницкий // Материалы международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны», 22–23 ноября 2013 г. – СПб: Издательство ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ», 2013. – С. 147–148.

5. Черницкий, А. Е. Патент 134772. Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Устройство для сбора конденсата выдыхаемого воздуха у животных / Черницкий А. Е., Рецкий М. И., Золотарев А. И.; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2013135753/14; заявл. 30.07.2013; опубл. 27.11.2013, Бюл. № 33. – 2 с.

6. Черницкий, А. Е. Методическое пособие по прогнозированию и ранней диагностике респираторных болезней у телят / А. Е. Черницкий, Л. И. Ефанова, А. И. Золотарев, А. Г. Шахов, С. В. Шабунин, М. И. Рецкий. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2013. – 48 с.: ил. – 1000 экз. – ISBN 978-5-88242-993-4.

7. Черницкий, А. Е. Патент 2564877. Российская Федерация, МПК А61D 99/00, В82В 1/00. Способ неинвазивной экспресс-диагностики воспалительного процесса в органах дыхания у телят / Черницкий А. Е., Кучменко Т. А., Шуба А. А., Рецкий М. И.; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2014131430/13; заявл. 29.07.2014; опубл. 10.10.2015, Бюл. № 28. – 8 с.

8. Черницкий, А. Е. Индуцированный кашель в ранней диагностике воспалительных заболеваний органов дыхания у телят / А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 2. – С. 169–171.

9. Черницкий, А. Е. Диагностика воспалительных заболеваний органов дыхания у телят по составу равновесной газовой фазы над пробами конденсата выдыхаемого воздуха / А. Е. Черницкий, А. А. Шуба, Т. А. Кучменко, С. В. Шабунин // Сборник тезисов I Всероссийской конференции с международным участием «Химический анализ и медицина», 9–12 ноября 2015, г. Москва – М.: Печатный дом «Каскон», 2015. – С. 59–60.

10. Черницкий, А. Е. Патент 2599377. Российская Федерация, МПК А61В 1/267; А61D 99/00. Способ ранней диагностики бронхита у телят / Черницкий А. Е., Золотарев А. И., Рецкий М. И.; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2015124687/14; заявл. 23.06.2015; опубл. 10.10.2016, Бюл. № 28. – 8 с.

11. Черницкий, А. Е. Патент 2614621. Российская Федерация, МПК А61D 99/00. Способ определения концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у животных / Черницкий А. Е., Сыромятников М. Ю., Попов В. Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет» (RU). – № 2015127178; заявл. 06.07.2015; опубл. 28.03.2017, Бюл. № 10. – 6 с.

12. Шуба, А. А. Применение мультисенсорного детектора для идентификации воспаления органов дыхания у телят / А. А. Шуба, Т. А. Кучменко, А. Е. Черницкий // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной

химии, 9–13 сентября 2019 г., г. Санкт-Петербург: тезисы докладов, в 6-ти томах. – СПб, 2019. – Том 4. – С. 328.

13. Черницкий, А. Е. Особенности состава равновесной газовой фазы над пробами конденсата выдыхаемого воздуха у телят разного возраста / А. Е. Черницкий, Т. А. Кучменко, А. А. Шуба, Р. У. Умарханов // II Объединенный научный форум, включающий VI Съезд физиологов СНГ, VI Съезд биохимиков России и IX Российский симпозиум «Белки и пептиды», 1–6 октября 2019 г., г. Сочи. Научные труды. Acta Naturae. Спецвыпуск, в 2-х томах. Под ред. Р. И. Сепиашвили, В. А. Ткачука, А. Г. Габимова, А. И. Григорьева, В. Т. Иванова, М. А. Островского. – М.: Издательство «Перо», 2019. – Том 1. – С. 188.

14. Кучменко, Т. А. Оценка корреляции сигналов «электронного носа» для носовой слизи и конденсата выдыхаемого воздуха телят с клиническими и лабораторными показателями / Т. А. Кучменко, А. А. Шуба, Р. У. Умарханов, А. Е. Черницкий // Аналитика и контроль. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 557–562. [Kuchmenko, T. A. Evaluation of correlation of signals of "electronic nose" for nasal mucus and exhaled breath condensate of calves with clinical and laboratory indicators / T. A. Kuchmenko, A. A. Shuba, R. U. Umarkhanov, A. E. Chernitskii // Analitika i kontrol. – 2019. – Vol. 23, № 4. – P. 557–562.] – DOI: 10.15826/analitika.2019.23.4.014 (Web of Science, Scopus Q4).

2.2.7. Изменения биохимического профиля новорожденных телят при развитии респираторных заболеваний и в саногенезе

2.2.7.1. Динамика показателей оксидативного стресса и эндогенной интоксикации у телят при развитии бронхита и бронхопневмонии

Обследовано 45 телят красно-пестрой породы в возрасте 7-14 дней: 15 здоровых животных и 30 особей с первыми признаками бронхита – кашлем после 30-секундного апноэ и 15-минутного прогона. Самопроизвольный

кашель, хрипы, одышка и носовые истечения у животных отсутствовали, клиническая оценка по шкале WI [McGuirk S.M., 2008] не превышала 3 баллов. В течение двух недель за телятами вели ежедневное клиническое наблюдение. Животные, оставшиеся здоровыми, служили контролем (группа I). Больных ретроспективно разделили на две группы. У телят группы II ($n = 18$) регистрировали бронхит легкой и средней тяжести, у животных группы III ($n = 12$) – тяжелое течение бронхита с осложнением в виде бронхопневмонии. Отбор проб крови и КВВ у здоровых телят проводили однократно, у больных животных дважды – при первых симптомах и разгаре болезни. Дополнительно в начале опыта у всех телят получали образцы волос кисти хвоста для оценки их микроэлементного статуса.

При появлении индуцированного кашля у телят обнаружено снижение функциональной активности системы АОЗ и повышенное содержание вторичных продуктов ПОЛ в крови и КВВ, свидетельствующее о наличии оксидативного стресса. При этом активность основных антиоксидантных ферментов в крови у телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией, была достоверно ниже как по сравнению с группой здоровых животных, так и с группой телят с неосложненным бронхитом (таблица 31). У особей из группы III активность каталазы в крови была ниже на 17,6% ($p < 0,05$), ГПО на 14,3% ($p < 0,05$), СОД на 37,1% ($p < 0,01$) по сравнению с животными из группы II.

Различия между группами II и III выявлены также по содержанию в волосе микроэлементов, участвующих в регуляции активности ферментативного звена системы АОЗ (таблица 32). Так, у телят из группы III содержание селена в волосе кисти хвоста было ниже на 35,4% ($p < 0,001$), цинка на 18,9% ($p < 0,01$), меди на 30,2% ($p < 0,001$), марганца на 8,7% ($p < 0,05$) и кобальта на 37,6% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с животными из группы II.

Таблица 31 – Показатели оксидативного стресса и эндогенной интоксикации, определяемые в крови телят

Показатель	Группа телят		
	I (n = 15)	II (n = 18)	III (n = 12)
МДА, мкмоль/л	0,99±0,09	<u>1,39±0,17*</u> 1,67±0,31*	<u>1,33±0,29*</u> 2,36±0,40**
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /(л×мин)	34,9±3,1	<u>30,1±2,4</u> 23,2±1,1*	<u>24,8±3,0**</u> 16,9±3,3**
ГПО, ммоль GSH/(л×мин)	14,5±1,9	<u>9,1±0,7*</u> 7,8±0,6*	<u>7,8±0,2**</u> 7,2±0,4*
СОД, усл. ед.	0,99±0,18	<u>0,70±0,12</u> 0,50±0,13*	<u>0,44±0,11**</u> 0,29±0,04**
Витамин А, мкмоль/л	1,15±0,23	<u>0,61±0,05*</u> 0,36±0,07*	<u>0,56±0,22*</u> 0,34±0,08*
А-токоферол, мкмоль/л	7,3±1,0	<u>7,1±0,8</u> 4,2±0,7*	<u>7,6±0,8</u> 4,2±0,6*
L-аскорбиновая кислота, мкмоль/л	31,2±2,9	<u>23,0±2,2*</u> 16,6±1,5*	<u>26,3±2,9*</u> 11,4±1,2**
АОА плазмы, %	57,3±6,7	<u>44,5±5,4*</u> 29,7±4,6*	<u>38,5±4,4*</u> 21,0±1,9**
СМП, усл. ед.	0,21±0,03	<u>0,28±0,03*</u> 0,36±0,02*	<u>0,38±0,05**</u> 0,50±0,07**
ИЭИ, усл. ед.	14,2±0,7	<u>17,0±0,9*</u> 18,8±1,3*	<u>21,0±1,0**</u> 24,6±2,0**

Примечание: МДА – малоновый диальдегид, H₂O₂ – пероксид водорода, ГПО – глутатионпероксидаза, GSH – восстановленный глутатион, СОД – супероксиддисмутаза, АОА – антиокислительная активность, СМП – среднемолекулярные пептиды, ИЭИ – индекс эндогенной интоксикации. Над чертой – показатели при первых симптомах болезни, под чертой – показатели при разгаре болезни. * и ** Различия статистически значимы по сравнению с группами I и II соответственно при p < 0,05.

Содержание в крови телят неферментативных антиоксидантов (витамина А, α -токоферола и L-аскорбиновой кислоты) на этой стадии развития болезни между группами II и III достоверно не различалось. При этом концентрация L-аскорбиновой кислоты в плазме крови животных из групп II и III была на 26,3 и 15,7% ($p < 0,05$), а АОА плазмы на 22,3 и 32,8% ($p < 0,01$) соответственно ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых особей.

Таблица 32 – Содержание микроэлементов в волосе кисти хвоста у телят

Показатель	Группа телят		
	I (n = 15)	II (n = 18)	III (n = 12)
Железо, мг/кг	56,7±10,7	60,2±6,1	47,9±6,3
Цинк, мг/кг	120,1±14,1	96,2±5,3*	78,0±7,8**
Медь, мг/кг	8,96±0,78	8,45±0,99	5,90±0,37**
Марганец, мг/кг	9,63±0,36	8,64±0,34*	7,89±0,86**
Селен, мкг/кг	432,2±29,1	385,9±44,5	249,3±57,6**
Кобальт, мкг/кг	93,4±6,8	76,4±8,5*	47,7±3,5**

Примечание: * и ** Различия статистически значимы по сравнению с группами I и II соответственно при $p < 0,05$.

Развитие эндогенной интоксикации (ЭИ) у телят из групп II и III сопровождалось повышением ИЭИ на 19,7 и 47,9% ($p < 0,01$) и содержания в сыворотке их крови СМП на 33,3 и 81,0% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с показателями в группе I. При этом у особей из группы III ИЭИ был выше на 23,5% ($p < 0,05$), а уровень СМП в сыворотке крови на 35,7% ($p < 0,01$) по сравнению с животными из группы II. Ещё в большей степени эти показатели возрастали при разгаре болезни (таблица 31).

Содержание восстановленного глутатиона в КВВ (в пересчете на 1 мг белка) у телят из групп II и III было на 51,9 и 61,5% соответственно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с животными из группы I (рисунок 28).

При появлении индуцированного кашля концентрация МДА в выдыхаемом воздухе у телят из групп II и III возрастала в 3,88 и 4,60 раза ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с уровнем у здоровых животных. При этом содержание МДА и пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией, было на 18,5% ($p < 0,05$) и 32,3% ($p < 0,01$) выше соответственно по сравнению с животными с неосложненным бронхитом (таблица 33). Различий по концентрации МДА в крови между группами телят II и III на этой стадии развития болезни не выявлено.

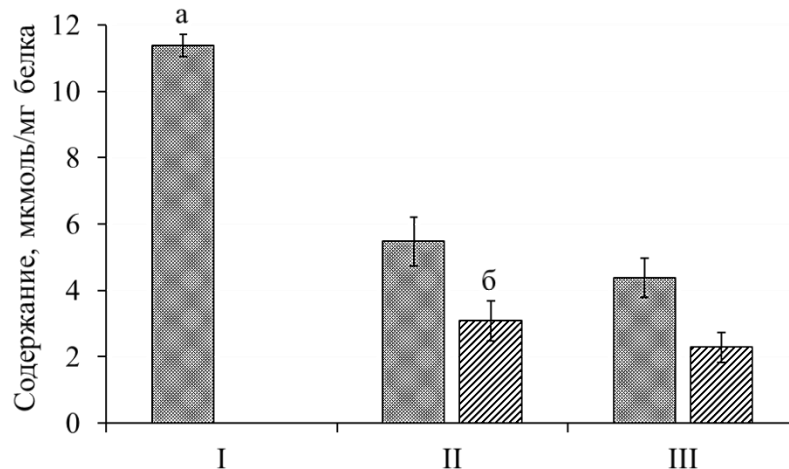


Рисунок 28 – Содержание восстановленного глутатиона в КВВ телят на начало опыта (а) и при разгаре болезни (б): I, II и III – группы I, II и III соответственно

Развитие оксидативного стресса сопровождалось повышением NO-реактивности дыхательных путей у телят, на что указывало увеличение содержания NOx в выдыхаемом воздухе (таблица 33). При этом уровень NOx в выдыхаемом воздухе у животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, был достоверно выше как по сравнению с группой

здоровых телят (в 3,67 раза, $p < 0,001$), так и с группой животных с неосложненным бронхитом (в 1,52 раза, $p < 0,01$).

У телят из групп II и III обнаружено повышение экспирации с выдыхаемым воздухом ГГТ в 6,78 и 9,08 раза ($p < 0,001$), АлАТ в 2,62 и 3,23 раза ($p < 0,01$) и АсАТ в 2,43 и 2,73 раза ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с группой I.

Усиление ПОЛ и повышение продукции органических перекисей в очаге воспаления приводило к закислению БАЖ и снижению рН КВВ телят (рисунок 29). У здоровых телят в этом возрасте рН КВВ составил в среднем $7,96 \pm 0,04$, у телят из групп II и III был соответственно на 4,1 и 7,4% ниже ($p < 0,05$). Причем уровень рН КВВ у телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией, был достоверно ниже (на 3,4%, $p < 0,05$), чем у животных, заболевших бронхитом легкой и средней тяжести.

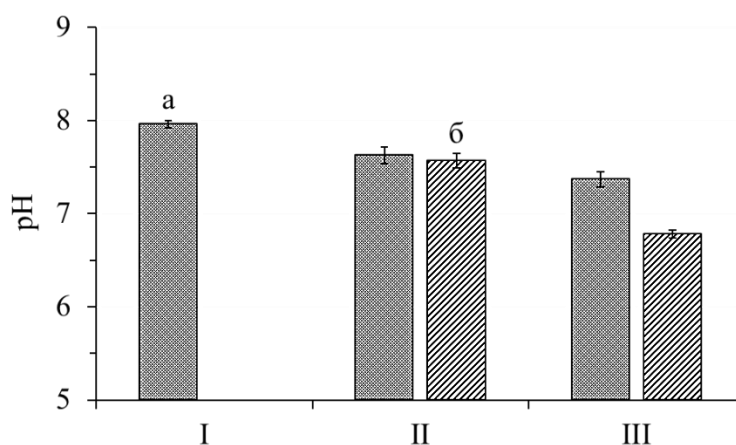


Рисунок 29 – рН КВВ телят на начало опыта (а) и при разгаре болезни (б): I, II и III – группы I, II и III соответственно.

При появлении индуцированного кашля у телят также изменялся элементный состав КВВ: по сравнению со здоровыми животными достоверно повышалось содержание в КВВ натрия и калия и снижалось – кальция, магния, цинка и меди (таблица 34).

Таблица 33 – Биохимические показатели, определяемые в КВВ телят, в пересчете на 100 л выдыхаемого воздуха

Показатель	Группа телят		
	I (n = 15)	II (n = 18)	III (n = 12)
H ₂ O ₂ , нмоль/100 л ВВ	0,26±0,09	<u>0,65±0,07*</u> 0,83±0,16*	<u>0,86±0,08**</u> 1,13±0,20**
МДА, пмоль/100 л ВВ	20,4±4,9	<u>79,1±4,9*</u> 127,3±26,5*	<u>93,7±4,8**</u> 207,3±30,3**
NO _x , нмоль/100 л ВВ	2,0±0,3	<u>4,8±0,3*</u> 11,2±2,3*	<u>7,2±0,7**</u> 20,1±3,2**
ГГТ, пкат/100 л ВВ	1,5±0,3	<u>10,4±2,6*</u> 16,8±2,2*	<u>13,9±1,6**</u> 21,7±5,6**
АлАТ, пкат/100 л ВВ	5,9±0,6	<u>15,4±1,5*</u> 29,5±7,1*	<u>19,2±1,5**</u> 41,3±6,4**
АсАТ, пкат/100 л ВВ	17,3±1,9	<u>41,9±3,5*</u> 59,7±7,4*	<u>47,2±5,5**</u> 67,2±8,2**

Примечание: H₂O₂ – пероксид водорода, МДА – малоновый диальдегид, NO_x – стабильные метаболиты оксида азота (NO₂⁻ + NO₃⁻), ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, ВВ – выдыхаемый воздух. Над чертой – показатели при первых симптомах болезни, под чертой – показатели при разгаре болезни. * и ** Различия статистически значимы по сравнению с группами I и II соответственно при p < 0,05.

При этом возрастало железо-медное и железо-цинковое соотношение в КВВ. Так, железо-медное соотношение в КВВ у телят из групп II и III при первых симптомах бронхита было в 2,02 и 2,90 раза (p < 0,001), а железо-цинковое соотношение в КВВ – в 1,35 и 1,44 раза (p < 0,01) соответственно выше по сравнению с телятами из группы I (рисунок 30).

Таблица 34 – Содержание макро- и микроэлементов в КВВ телят

Показатель	Группа телят		
	I (n = 15)	II (n = 18)	III (n = 12)
Натрий, мг/л	8,18±0,21	<u>9,49±0,24*</u> 9,69±0,23*	<u>9,71±0,42*</u> 9,70±0,24*
Калий, мг/л	1,97±0,18	<u>2,15±0,13</u> 2,35±0,08*	<u>2,20±0,09*</u> 2,77±0,06**
Кальций, мг/л	7,62±0,82	<u>5,63±0,34*</u> 4,60±0,26*	<u>4,42±0,54**</u> 4,02±0,32*
Магний, мг/л	2,67±0,27	<u>2,07±0,07*</u> 1,70±0,09*	<u>1,58±0,10**</u> 1,46±0,13**
Железо, мкг/л	169,8±7,3	<u>159,8±10,6</u> 130,2±8,0	<u>140,2±12,0*</u> 59,8±9,2**
Цинк, мкг/л	120,1±3,4	<u>90,3±6,3*</u> 89,6±3,8*	<u>80,5±8,0*</u> 59,7±5,6**
Медь, мкг/л	89,8±3,2	<u>40,1±6,4*</u> 38,2±4,3*	<u>32,0±4,8*</u> 10,2±2,0**

Примечание: Над чертой – показатели при первых симптомах болезни, под чертой – показатели при разгаре болезни. * и ** Различия статистически значимы по сравнению с группами I и II соответственно при $p < 0,05$.

При разгаре болезни железо-медное соотношение в КВВ у животных из групп II и III возрастало в 3,41 и 4,48 раза ($p < 0,001$), а железо-цинковое соотношение в КВВ – в 1,60 и 1,74 раза ($p < 0,001$) соответственно по сравнению со здоровыми особями. Обнаружена прямая зависимость между экспирацией МДА и содержанием железа ($r = +0,80$, $p < 0,05$), а также железо-цинковым соотношением ($r = +0,61$, $p < 0,05$) в КВВ.

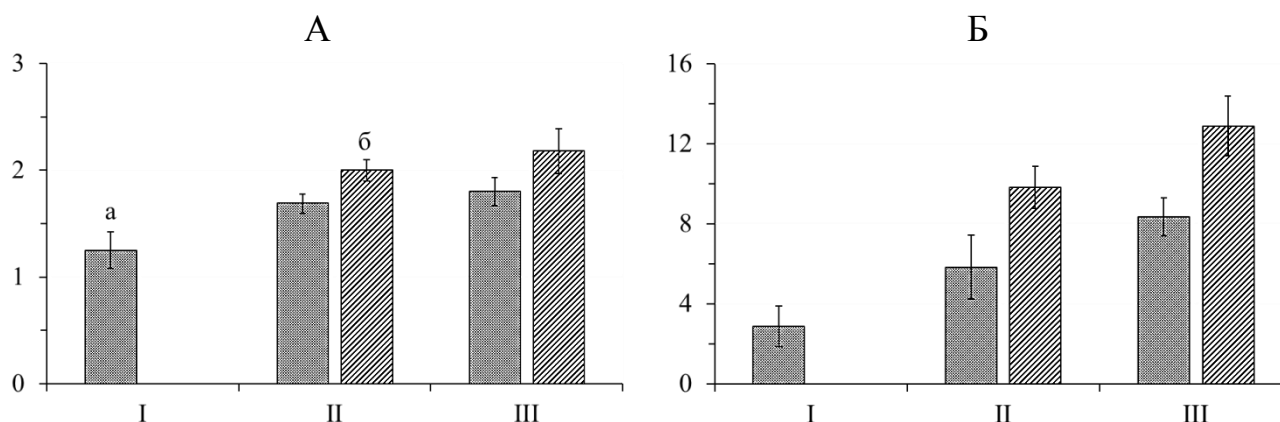


Рисунок 30 – Железо-цинковое (А) и железо-медное (Б) соотношение в КВВ телят на начало опыта (а) и при разгаре болезни (б): I, II и III – группы I, II и III соответственно.

Разгар болезни у телят из групп II и III сопровождался глубокими нарушениями в системе ПОЛ-АОЗ: в крови животных снижалась не только активность ферментов АОЗ (таблица 31), но и содержание неферментативных антиоксидантов – α -токоферола на 42,6 и 42,4% ($p < 0,05$), витамина А на 68,1 и 70,4% ($p < 0,01$) и L-аскорбиновой кислоты на 46,8 и 63,5% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению со здоровыми животными. При этом АОА плазмы крови у животных, больных бронхопневмонией, была на 29,3% ниже ($p < 0,05$), а содержание МДА в крови на 41,3% выше ($p < 0,01$), чем у особей, больных бронхитом легкой и средней тяжести. У телят из групп II и III содержание в выдыхаемом воздухе МДА возрастало в 6,24 и 10,17 раза ($p < 0,001$), NOx – в 5,70 и 10,21 раза ($p < 0,001$), пероксида водорода – в 3,19 и 4,34 раза ($p < 0,001$) соответственно по сравнению со здоровыми особями. Уровень рН КВВ у животных из групп II и III был на 4,9 и 14,8% соответственно ниже ($p < 0,05$), чем в группе I. По сравнению с началом болезни при разгаре бронхита и бронхопневмонии экспирация с выдыхаемым воздухом ГГТ у телят повышалась соответственно на 61,4 и 56,2% ($p < 0,01$), АлАТ – на 92,0 и 115,1% ($p < 0,001$),

АсАТ – на 42,4 и 42,2% ($p < 0,01$); в сыворотке крови возросло содержание СМП на 28,6 и 31,6% ($p < 0,01$), ИЭИ повышался на 10,6 и 17,1% ($p < 0,05$).

Обсуждение. При появлении индуцированного кашля у телят в группах II и III мы обнаружили снижение функциональной активности системы АОЗ и повышенное содержание вторичных продуктов ПОЛ в крови и КВВ, свидетельствующее о наличии оксидативного стресса (см. таблицу 31). Ранее сообщалось, что у телят с субклиническим трахеобронхитом происходит незначительное компенсаторное увеличение активности ферментов АОЗ при повышенном накоплении продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, МДА, оснований Шиффа) в крови [Черницкий А.Е., 2009; Близнецова Г.Н., 2010]. При этом А.Е. Черницкий (2009) наблюдал увеличении в крови активности, главным образом, каталазы и ГПО, а Г.Н. Близнецова (2010) – каталазы, СОД, ГПО и ГР; с развитием симптомов болезни активность ферментов снижалась, а концентрация первичных и вторичных молекулярных продуктов ПОЛ в крови повышалась еще в большей степени [Близнецова Г.Н., 2010].

Наше исследование выявило значительную вариабельность активности основных антиоксидантных ферментов в крови у телят с ранними признаками бронхита. Так, у животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией (группа III), в крови обнаружена пониженная активность каталазы (на 28,9%, $p < 0,05$), ГПО (на 46,2%, $p < 0,05$) и СОД (на 55,6%, $p < 0,01$), а у телят с неосложненным бронхитом (группа II) – только ГПО (на 37,2%, $p < 0,05$), в то время как активность каталазы и СОД по сравнению со здоровым контролем достоверно не изменялась. Интересно, что у особей из группы III активность каталазы в крови была ниже на 17,6% ($p < 0,05$), ГПО на 14,3% ($p < 0,05$), СОД на 37,1% ($p < 0,01$) по сравнению с животными из группы II. При этом содержание в крови телят неферментативных антиоксидантов (витамина А, α -токоферола и L-аскорбиновой кислоты) на этой стадии развития болезни между группами II и III достоверно не различалось (см. таблицу 31).

Известно, что клетки респираторного тракта от повреждения АФК защищают антиоксидантные ферменты бронхоальвеолярной жидкости – каталаза, ГПО, СОД [McElroy M.C. et al., 1992; Wright D.T. et al., 1994], аскорбиновая кислота, жирорастворимые фенольные антиоксиданты [White C.W. et al., 1985; Forman H.J., 1990; Wright D.T. et al., 1994] и соединения, содержащие SH-группы [Patterson C.E. et al., 1988]. При этом в защите пневмоцитов II типа от АФК главная роль принадлежит каталазе и СОД [White C.W. et al., 1987; Engstrom P.C. et al., 1990; Tsan M.F. et al., 1990; Kinnula V.L. et al., 1992; Duan X. et al., 1993]. Вероятно, пониженная активность каталазы и СОД в крови и бронхоальвеолярной жидкости у телят предрасполагали к развитию бронхопневмонии. Наши результаты позволяют говорить о том, что состояние системы ПОЛ-АОЗ у животных, впоследствии заболевших бронхитом легкой и средней тяжести (группа II), является метаболически более предпочтительным, чем у особей группы III, поскольку у них сохраняется эффективный контроль со стороны системы АОЗ.

Элементный статус телят группы III характеризовался более низким содержанием микроэлементов, участвующих в регуляции ферментативного звена системы АОЗ и антиоксидантной защите легких, по сравнению с группой II (см. таблицу 32). Так, у животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией (группа III), содержание селена в волосе кисти хвоста было ниже на 35,4% ($p < 0,001$), цинка на 18,9% ($p < 0,01$), меди на 30,2% ($p < 0,001$), марганца на 8,7% ($p < 0,05$) и кобальта на 37,6% ($p < 0,001$), чем у особей, заболевших бронхитом легкой и средней тяжести (группа II). Результаты исследования D. Shukla и соавт. (2009) доказали важную роль кобальта в антиоксидантной защите легких, поэтому его дефицит, наряду с недостаточностью меди, цинка, марганца и селена, регулирующих активность СОД, каталазы и ГПО [Зенков Н.К. и соавт., 2001], можно рассматривать как фактор риска развития бронхопневмонии у телят.

Известно, что у млекопитающих основными неферментативными антиоксидантами бронхоальвеолярной жидкости являются L-аскорбиновая кислота и глутатион, причем концентрация последнего в бронхах в 70 раз выше, чем в сыворотке крови [Cantin A.M. et al., 1987; Cross C.T. et al., 1994; Черницкий А.Е., 2009]. Показано, что при воспалительных заболеваниях органов дыхания у телят концентрация восстановленного глутатиона в КВВ достоверно снижается [Черницкий А.Е., 2009]. Наше исследование обнаружило, что содержание восстановленного глутатиона в КВВ (в пересчете на 1 мг белка) у телят из групп II и III при первых симптомах бронхита было на 51,9 и 61,5% соответственно ниже ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми животными группы I (см. рисунок 28). Снижение содержания восстановленного глутатиона в КВВ (а, следовательно, и в бронхоальвеолярной жидкости) у телят при первых симптомах бронхита сопровождалось повышением интенсивности ПОЛ (см. таблицу 33). Так, концентрация МДА в выдыхаемом воздухе у особей из групп II и III возрастала в 3,88 и 4,60 раза ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с уровнем у здоровых животных. При этом содержание МДА и пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией, было на 18,5% ($p < 0,05$) и 32,3% ($p < 0,01$) выше соответственно по сравнению с особями с неосложненным бронхитом. Различий по содержанию МДА в крови между группами телят II и III на этой стадии развития болезни не выявлено.

Развитие оксидативного стресса сопровождалось повышением NO-реактивности дыхательных путей у телят, на что указывало увеличение содержания NOx в выдыхаемом воздухе. Известно, что выдыхаемый оксид азота имеет преимущественно эпителиальное происхождение, и наибольшее его количество производится в дыхательных путях, а не в альвеолах [Мотавкин П.А. и соавт., 1998; Kharitonov S.A. et al., 2001]. Выявлено, что уровень NOx в выдыхаемом воздухе у животных, впоследствии заболевших

бронхопневмонией, был достоверно выше как по сравнению с группой здоровых телят (в 3,67 раза, $p < 0,001$), так и с группой животных с неосложненным бронхитом (в 1,52 раза, $p < 0,01$) (см. таблицу 33). Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными [Черницкий А.Е., 2009], показавшими, что повышение уровня стабильных метаболитов оксида азота в КВВ у телят с симптомами поражения органов дыхания находится в прямой зависимости от тяжести заболевания.

У телят из групп II и III обнаружено повышение экспирации с выдыхаемым воздухом ГГТ в 6,78 и 9,08 раза ($p < 0,001$), АлАТ в 2,62 и 3,23 раза ($p < 0,01$) и АсАТ в 2,43 и 2,73 раза ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с группой I (см. таблицу 33). Известно, что повышение в КВВ активности мембраносвязанной ГГТ, цитоплазматической АлАТ и митохондриальной АсАТ связано выходом этих ферментов в бронхоальвеолярную жидкость и отражает степень повреждения клеток респираторного тракта (от нарушения проницаемости биомембран до цитолиза) [Васькова Н.А., 1995; Хасина М.А. и соавт., 2004; Черницкий А.Е., 2009].

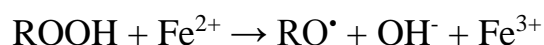
Усиление ПОЛ и повышение продукции органических перекисей в очаге воспаления приводило к закислению бронхоальвеолярной жидкости и снижению рН КВВ телят (см. рисунок 29). У здоровых телят в этом возрасте рН КВВ составил в среднем $7,96 \pm 0,04$, у телят из групп II и III был соответственно на 4,1 и 7,4% ниже ($p < 0,05$). Причем уровень рН КВВ у телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией, был достоверно ниже (на 3,4%, $p < 0,05$), чем у животных, заболевших бронхитом легкой и средней тяжести.

Об изменении рН КВВ при респираторных заболеваниях у животных имеется ограниченная информация [Reinhold P. et al., 2010; Cathcart M.P. et al., 2012]. M. Duz и соавт. (2009) не обнаружили достоверных различий между уровнем рН КВВ у лошадей с воспалительными заболеваниями дыхательных путей и здоровым контролем, лишь тенденцию к его снижению. В тоже время

результаты исследований С. Schröder (2006) по экспериментальному заражению телят *Mycoplasma bovis* показали, что снижение рН КВВ может быть ранним маркером даже субклинического воспаления легких.

Установлено, что при первых симптомах бронхита у телят изменяется элементный состав КВВ: по сравнению со здоровыми животными достоверно повышается содержание в КВВ натрия и калия и снижается – кальция, магния, цинка и меди, в то время как железа – остается практически без изменений (см. таблицу 34). Полученные данные согласуются с результатами исследований Э.Х. Анаева (2005), показавшими, что повышенное выделение натрия и калия, и пониженное кальция с выдыхаемым воздухом при заболеваниях органов дыхания у людей отражает нарушения секреции бронхиальных желез, а также с процессов эпителиальной абсорбции воды и электролитов. Содержание железа, цинка и меди в КВВ телят исследовано нами впервые. Мы полагаем, что повышение железо-цинкового и железо-медного соотношения в КВВ у животных при развитии респираторных заболеваний связано с состоянием оксидативного стресса.

Известно, что цинк и медь, входя в состав экстрацеллюлярной СОД, церулоплазмина и металлотионеинов, обладают выраженными антиоксидантными свойствами [Зенков Н.К. и соавт., 2001; Willson R.L., 1987]. Железо, напротив, проявляет прооксидантные свойства и участвует в интенсификации процессов ПОЛ [Willson R.L., 1987; Kell D.B., 2010]. В присутствии свободного железа усиливается образование высокорекреакционных гидроксильного и алкоксильного радикалов [Зенков Н.К. и соавт., 2001]:



Учитывая антагонизм железа и цинка, железа и меди в регуляции свободно-радикального гомеостаза, по соотношению содержания этих микроэлементов в КВВ в определенной степени можно судить о

сбалансированности оксидантно-антиоксидантных процессов [Зенков Н.К. и соавт., 2001; Юдина Т.В. и соавт., 2003]. Установлено, что железо-медное соотношение в КВВ у телят из групп II и III при первых симптомах бронхита было в 2,02 и 2,90 раза ($p < 0,001$), а железо-цинковое соотношение в КВВ в 1,35 и 1,44 раза ($p < 0,01$) соответственно выше по сравнению с телятами из группы I (см. рисунок 30). При разгаре болезни железо-медное соотношение в КВВ у животных из групп II и III возрастало в 3,41 и 4,48 раза ($p < 0,001$), а железо-цинковое соотношение в КВВ в 1,60 и 1,74 раза ($p < 0,001$) соответственно по сравнению со здоровыми особями. Обнаружена прямая зависимость между экспирацией МДА и содержанием железа ($r = +0,80$, $p < 0,05$), а также железо-цинковым соотношением ($r = +0,61$, $p < 0,05$) в КВВ телят.

Наши данные (см. таблицы 31 и 33) согласуются с результатами исследований Н.К. Зенкова и соавт. (2001), обнаруживших в исследованиях *in vivo* и *in vitro* при заболеваниях органов дыхания повышение интенсивности процессов свободнорадикального окисления в легочной ткани и ПОЛ в крови, а также снижение АОА сыворотки крови. При экспериментальном воспроизведении бактериальной пневмонии у крыс У.Р. Фархутдинов (2003) наблюдал двукратное повышение содержания МДА в гомогенате легкого по сравнению со здоровым контролем.

М.Ю. Хасина (2004) показала, что в разгар пневмонии у людей в КВВ достоверно снижается содержание практически всех биоэлементов: кальция, бора, хрома, меди, цинка, железа, марганца, стронция. А. Mutti и соавт. (2006) также обнаружили достоверное снижение в КВВ содержания железа и меди у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Однако об изменении соотношения исследуемых элементов в КВВ авторы ничего не сообщали.

Другой аспект патогенеза респираторных заболеваний у телят – развитие эндогенной интоксикации. Появление индуцированного кашля у животных из групп II и III сопровождалось повышением ИЭИ на 19,7 и 47,9% ($p < 0,01$) и

содержания в сыворотке их крови СМП на 33,3 и 81,0% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с показателями в группе I. При этом у особей из группы III ИЭИ был выше на 23,5% ($p < 0,05$), а уровень СМП в сыворотке крови – на 35,7% ($p < 0,01$) по сравнению с животными из группы II. Ещё в большей степени эти показатели возрастали при разгаре болезни (см. таблицу 31). Полученные данные согласуются с результатами исследований У.Р. Фархутдинова (2003), А.Е. Черницкого (2009) и М.С. Жукова (2017), показавшими достоверное повышение веществ низкой и средней молекулярной массы в сыворотке крови и КВВ у больных пневмонией животных и человека по сравнению со здоровыми донорами. Продукты свободнорадикального окисления белков и липидов в избыточных количествах накапливаются в крови при респираторных заболеваниях [Зенков Н.К. и соавт., 2001; Фархутдинов У.Р., 2003]. Чаще всего их рассматривают в качестве маркеров оксидативного стресса, но не эндогенной интоксикации. Однако многочисленные продукты ПОЛ, белки и нуклеиновые кислоты, денатурированные в результате окисления, являются тем, биохимическим «мусором», который загрязняет внутреннюю среду организма и создает избыточную нагрузку на естественные системы детоксикации.

Наше исследование показало, что разгар болезни у телят из групп II и III сопровождался глубокими нарушениями в системе ПОЛ-АОЗ (см. таблицу 31). В крови животных снижалась не только активность ферментов АОЗ, но и содержание неферментативных антиоксидантов – α -токоферола на 42,6 и 42,4% ($p < 0,05$), витамина А на 68,1 и 70,4% ($p < 0,01$) и L-аскорбиновой кислоты на 46,8 и 63,5% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению со здоровыми особями. При этом АОА плазмы крови у животных, больных бронхопневмонией, была на 29,3% ниже ($p < 0,05$), а содержание МДА в крови на 41,3% выше ($p < 0,01$), чем у особей, больных бронхитом легкой и средней тяжести. Ранее сообщалось, что у телят, больных бронхопневмонией, в крови снижена активность каталазы,

СОД, ГПО, ГР, витамина Е и восстановленного глутатиона [Близнецова Г.Н. и соавт., 2008; Улько Л. Г. и соавт., 2014].

У телят из групп II и III содержание в выдыхаемом воздухе пероксида водорода возрастало в 3,19 и 4,34 раза ($p < 0,001$), МДА – в 6,24 и 10,17 раза ($p < 0,001$), NOx – в 5,70 и 10,21 раза ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с животными из группы I (см. таблицу 33). Ранее было показано, что повышение уровня NOx в КВВ у телят с симптомами поражения органов дыхания находится в прямой зависимости от тяжести заболевания [Черницкий А.Е., 2009]. Уровень рН КВВ у животных из групп II и III был на 4,9 и 14,8% соответственно ниже ($p < 0,05$), чем в группе I (см. рисунок 29). По сравнению с началом болезни при разгаре бронхита и бронхопневмонии экспирация с выдыхаемым воздухом ГГТ у телят повышалась соответственно на 61,4 и 56,2% ($p < 0,01$), АлАТ – на 92,0 и 115,1% ($p < 0,001$), АсАТ – на 42,4 и 42,2% ($p < 0,01$); в сыворотке крови возрастало содержание СМП на 28,6 и 31,6% ($p < 0,01$), ИЭИ повышался на 10,6 и 17,1% ($p < 0,05$). Наши данные дополняют с результаты более ранних исследований [Черницкий А.Е., 2009], обнаруживших достоверное по сравнению со здоровым контролем повышение ГГТ, АлАТ и АсАТ в КВВ и ИЭИ у телят, больных трахеобронхитом и бронхопневмонией.

В заключение следует отметить, что среди телят с первыми признаками бронхита (индуцированный кашель) выявлены значительные межиндивидуальные различия по содержанию микроэлементов в волосе, активности антиоксидантных ферментов в крови, концентрации МДА и пероксида водорода в выдыхаемом воздухе, показателям эндогенной интоксикации, определяющие прогноз течения и исхода болезни. У животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, в волосе обнаружено пониженное (по сравнению с особями с неосложненным бронхитом) содержание селена, меди, цинка, марганца и кобальта, в крови – каталазы, ГПО и СОД, в КВВ – восстановленного глутатиона. При разгаре бронхита и бронхопневмонии у телят

достоверно снижалось содержание крови витамина А, α -токоферола, L-аскорбиновой кислоты, АОА плазмы, ещё в большей степени, чем в начале болезни – активности ферментов АОЗ, повышалось содержание МДА, СМП и ИЭИ, возрастала экспирация МДА, пероксида водорода, ГГТ, АлАТ, АсАТ и стабильных метаболитов оксида азота с выдыхаемым воздухом – маркеров оксидативного и нитрозивного стресса, эндогенной интоксикации, воспаления.

2.2.7.2. Изменения некоторых биохимических показателей КВВ и крови у телят, больных бронхопневмонией, в саногенезе

Объектом исследования служили 36 телят красно-пестрой породы в возрасте 14-28 дней: 24 больных острой катаральной бронхопневмонией (группы II и III) и 12 здоровых особей (группа I). При бактериологическом исследовании носовых смывов от больных животных были выделены стрептококки группы D, культуры *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*, а также *E. coli* сероварианта O 126. Телят группы II (n = 12) лечили по общепринятой схеме, включающей: антибактериальный препарат «Тилоколин-АФ», эффективный в отношении выделенных микроорганизмов, внутримышечно 1 раз в сут в дозе 0,05 мл/кг массы тела в течение 5 дней, препарат «Тривит[®]», содержащий в 1 мл витамин А 30000 МЕ, витамин Е 20 мг и витамин D₃ 40000 МЕ, внутримышечно в 1-е и 5-е сутки в разовой дозе 2 мл, и новокаиновую блокаду грудных внутренностных нервов и симпатических стволов [Шакуров М.Ш. и соавт., 2007] 0,5% раствором новокаина в дозе 0,3 мл/кг массы тела в 1-е, 4-е и 7-е сутки лечения. Животным группы III (n = 12) дополнительно в 1-е сутки вводили 0,6%-ный раствор пероксида водорода на 0,9%-ном растворе хлорида натрия внутривенно в дозе 0,4 мл/кг массы тела и препарат «Антимиопатик», содержащий в 1 мл витамин А 30000 МЕ, витамин Е 40 мг, селен 0,8 мг, марганец 0,4 мг, цинк 0,2 мг, медь 0,1 мг и кобальт 0,02 мг,

внутримышечно в дозе 4 мл, «Тривит[®]» не применяли. Здоровым телятам никакие препараты не применяли, они служили контролем. Пробы крови и КВВ для лабораторных исследований у здоровых особей получали в начале опыта, у больных – до лечения (фон) и при выздоровлении.

При выздоровлении у телят повышались активность в крови каталазы, ГПО и СОД, АОА плазмы: однако, если в группе III они восстанавливались до уровня здоровых животных, то в группе II – оставались существенно ниже (таблица 35). У животных из группы II концентрация МДА в крови, ССЭ, уровень СМП в сыворотке и ИЭИ, несмотря на существенное снижение относительно исходных значений, оставались на 55,4% ($p < 0,01$), 17,0% ($p < 0,05$), 48,0% ($p < 0,01$) и 31,7% ($p < 0,01$) соответственно выше, чем у здоровых особей. Различий между группой III (после лечения) и группой I по этим показателям не обнаружили.

Выздоровление телят сопровождалось снижением в выдыхаемом воздухе содержания пероксида водорода, МДА, NOx, активности ГГТ, АлАТ и АсАТ (таблица 36). При этом в группе III концентрации МДА и NOx восстанавливались до уровня здоровых животных, а в группе II оставались выше соответственно в 3,26 ($p < 0,001$) и 1,91 раза ($p < 0,01$). При отсутствии гематологических и биохимических признаков воспаления (рисунок 31) у телят из обеих групп сохранялись повышенная активность ГГТ и низкий уровень рН в КВВ (рисунок 32).

Анализ РФФ над пробами КВВ телят с помощью «электронного носа» показал, что выздоровление животных сопровождалось увеличением сигналов сенсоров с пленками ПЭГ-2000 и ДЦГ18К6, и уменьшением – ТХ-100 и БКС.

Таблица 35 – Показатели оксидативного стресса и эндогенной интоксикации, определяемые в крови телят

Показатель	Группа телят		
	I (n = 12)	II (n = 12)	III (n = 12)
МДА, мкмоль/л	0,92±0,08	<u>2,04±0,27*</u>	<u>2,17±0,40*</u>
		1,43±0,16*	0,87±0,09
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /(л×мин)	36,1±2,4	<u>18,9±1,4*</u>	<u>20,5±2,3*</u>
		24,3±1,1*	35,7±3,3
ГПО, ммоль GSH/(л×мин)	15,2±0,9	<u>7,0±0,4*</u>	<u>7,6±0,6*</u>
		11,8±1,6*	15,3±0,8
СОД, усл. ед.	0,88±0,12	<u>0,27±0,06*</u>	<u>0,31±0,04*</u>
		0,44±0,08*	0,71±0,13
АОА плазмы, %	55,6±4,4	<u>19,0±1,4*</u>	<u>23,6±2,6*</u>
		25,7±3,6*	50,7±2,9
ССЭ, %	45,2±4,1	<u>61,3±4,6*</u>	<u>64,6±2,9*</u>
		52,9±2,8*	40,7±1,3
СМП, усл. ед.	0,25±0,04	<u>0,50±0,06*</u>	<u>0,61±0,08*</u>
		0,37±0,05*	0,24±0,07
ИЭИ, усл. ед.	14,5±0,9	<u>21,7±2,0*</u>	<u>24,8±2,3*</u>
		19,1±1,4*	15,3±1,2

Примечание: МДА – малоновый диальдегид, H₂O₂ – пероксид водорода, ГПО – глутатионпероксидаза, GSH – восстановленный глутатион, СОД – супероксиддисмутаза, АОА – антиокислительная активность, ССЭ – сорбционная способность эритроцитов, СМП – среднемолекулярные пептиды, ИЭИ – индекс эндогенной интоксикации. Над чертой – показатели до лечения (фон), под чертой – показатели при выздоровлении животных.

* Различия статистически значимы по сравнению с группой I при $p < 0,05$.

Таблица 36 – Биохимические показатели, определяемые в конденсате выдыхаемого воздуха телят, в пересчете на 100 л выдыхаемого воздуха

Показатель	Группа телят		
	I (n = 15)	II (n = 18)	III (n = 12)
H ₂ O ₂ , нмоль/100 л ВВ	0,23±0,07	<u>1,18±0,20*</u> 0,31±0,10	<u>1,21±0,16*</u> 0,26±0,08
МДА, пмоль/100 л ВВ	23,4±4,6	<u>193,0±26,5*</u> 76,4±8,5*	<u>218,5±20,3*</u> 37,7±9,3
NO _x , нмоль/100 л ВВ	2,2±0,3	<u>20,0±2,3*</u> 4,2±0,8*	<u>19,3±2,7*</u> 2,5±0,3
ГГТ, пкат/100 л ВВ	2,1±0,6	<u>20,1±3,6*</u> 9,3±1,0*	<u>26,5±2,2*</u> 6,0±0,8*
АлАТ, пкат/100 л ВВ	6,3±0,8	<u>40,4±6,5*</u> 11,0±2,8	<u>43,7±7,1*</u> 9,5±3,4
АсАТ, пкат/100 л ВВ	16,5±2,1	<u>69,4±7,2*</u> 19,7±2,4	<u>72,8±8,4*</u> 15,9±3,2

Примечание: H₂O₂ – пероксид водорода, МДА – малоновый диальдегид, NO_x – стабильные метаболиты оксида азота (NO₂⁻ + NO₃⁻), ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаргатаминотрансфераза, ВВ – выдыхаемый воздух. Над чертой – показатели до лечения (фон), под чертой – показатели при выздоровлении животных. * Различия статистически значимы по сравнению с группой I при p < 0,05.

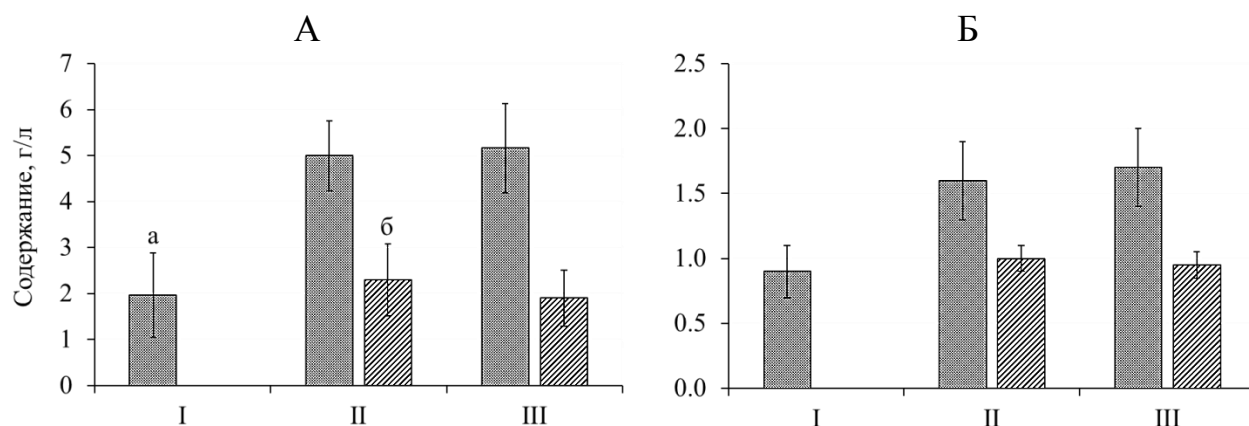


Рисунок 31 – Содержание гаптоглобина в сыворотке крови (А) и показатель воспаления (Б), определяемый по составу равновесной газовой фазы над пробами конденсата выдыхаемого воздуха, у телят на начало опыта (а) и при выздоровлении (б): I, II и III – группы I, II и III соответственно

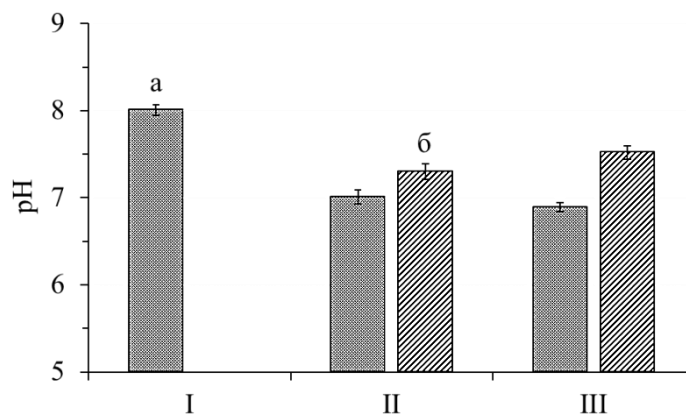


Рисунок 32 – pH КВВ телят на начало опыта (а) и при выздоровлении (б): I, II и III – группы I, II и III соответственно

Обсуждение. При выздоровлении у телят, больных бронхопневмонией, мы наблюдали повышение активности основных антиоксидантных ферментов (каталазы, ГПО, СОД) в крови: однако, если в группе III она восстанавливалась до уровня здоровых животных, то в группе II – оставалась существенно ниже (см. таблицу 35). Та же динамика была характерна и для АОА плазмы крови, отражающей состояние неферментативного звена системы АОЗ.

У животных из группы II концентрация МДА в крови, ССЭ, уровень СМП в сыворотке и ИЭИ, несмотря на существенное снижение относительно исходных значений (до лечения), оставались на 55,4% ($p < 0,01$), 17,0% ($p < 0,05$), 48,0% ($p < 0,01$) и 31,7% ($p < 0,01$) соответственно выше, чем у здоровых особей. При этом достоверные различия между группой III (после лечения) и группой I по этим показателям отсутствовали.

Наши данные согласуются с результатами исследований Л.Г. Улько и соавт. (2014), обнаружившими у телят после лечения бронхопневмонии с применением только антибиотиков более низкую по сравнению со здоровыми особями активность ГПО и ГР, а также повышенный уровень диеновых конъюгатов и МДА в крови, и восстановление их при дополнении схемы лечения антиоксидантным препаратом «ЕвитСел». М.С. Жуков (2015), в свою очередь, показал, что у 64,5% телят, переболевших бронхопневмонией, после клинического выздоровления сохраняются явления эндогенной интоксикации.

Выздоровление телят сопровождалось снижением в выдыхаемом воздухе содержания пероксида водорода, МДА, NOx, активности ГГТ, АлАТ и АсАТ (см. таблицу 36). При этом в группе III концентрации МДА и NOx восстанавливались до уровня здоровых животных, а в группе II оставались выше соответственно в 3,26 ($p < 0,001$) и 1,91 раза ($p < 0,01$). Рисунки 31 и 32 показывают, что при отсутствии гематологических и биохимических признаков воспаления у телят из обеих групп сохранялись повышенная активность ГГТ и низкий уровень рН в КВВ. Низкий уровень рН КВВ у переболевших животных, вероятно, был связан с нарушениями кислотно-основного состояния [Анаев Э.Х. и соавт., 2005], а повышенная активность ГГТ в КВВ – с усилением пролиферации и роста клеток в поврежденной легочной ткани [Васькова Н.А., 1995].

Анализ РФФ над пробами КВВ телят с помощью «электронного носа» показал, что выздоровление животных сопровождалось увеличением сигналов

сенсоров с пленками ПЭГ-2000 и ДЦГ18К6, и уменьшением – ТХ-100 и БКС, что указывало на увеличение содержания в РГФ паров воды и летучих полярных кислородсодержащих соединений (спиртов, карбоновых кислот, альдегидов), а также уменьшение концентрации паров алифатических аминов и гетероциклических соединений.

Таким образом, при клиническом выздоровлении показатели системы ПОЛ-АОЗ не у всех телят восстанавливались до уровня здоровых животных. После общепринятой терапии у переболевших животных сохранялись повышенное содержание МДА в крови и выдыхаемом воздухе, эндогенная интоксикация и низкие значения рН КВВ, свидетельствующие о функциональной недостаточности системы АОЗ и нарушении кислотно-основного состояния. Дополнение общепринятой терапии внутривенной инфузией 0,6%-ного раствора пероксида водорода на 0,9%-ном растворе хлорида натрия в дозе 0,4 мл/кг и внутримышечной инъекцией витаминно-минерального препарата «Антимиопатик» в дозе 4 мл в 1-е сутки лечения способствовало устранению этих явлений. Установлено, что в саногенезе у телят, больных бронхопневмонией, снижается экспирация пероксида водорода, МДА, NOx, ГГТ, АлАТ и АсАТ, в РГФ над пробами КВВ увеличивается содержания паров воды и летучих полярных кислородсодержащих соединений, уменьшается концентрация паров алифатических аминов и гетероциклических соединений.

Список работ, опубликованных по результатам подраздела 2.2.7:

1. Черницкий, А. Е. Конденсат выдыхаемого воздуха. Использование в диагностике и прогнозировании респираторных болезней телят / А. Черницкий, М. Рецкий. – Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2010. – 188 с. – Библиогр.: с. 143–178. – ISBN 978-3-8433-0025-4.

2. Черницкий, А. Е. Биохимические показатели конденсата выдыхаемого воздуха у клинически здоровых телят и телят с респираторной патологией / А. Е. Черницкий, Г. Г. Чусова, А. И. Золотарев // Актуальные проблемы болезней обмена веществ у сельскохозяйственных животных в современных условиях: Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию ГНУ ВНИВИПФиТ. 30 сентября–2 октября 2010 г., г. Воронеж. – Воронеж: издательство «Истоки», 2010. – С. 253–256.

3. Черницкий, А. Е. Внутривенное применение пероксида водорода для коррекции оксидантно-антиоксидантного статуса телят, больных бронхопневмонией / А. Е. Черницкий, Т. Г. Ермолова, А. И. Золотарев // Актуальные проблемы болезней обмена веществ у сельскохозяйственных животных в современных условиях: Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию ГНУ ВНИВИПФиТ. 30 сентября–2 октября 2010 г., г. Воронеж. – Воронеж: издательство «Истоки», 2010. – С. 256–259.

4. Черницкий, А. Е. Определение стабильных метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха как способ оценки NO-реактивности дыхательных путей при бронхолегочной патологии у телят / А. Е. Черницкий, Г. Н. Блиднецова, М. И. Рецкий // «Современные проблемы, перспективы и инновационные тенденции развития аграрной науки»: Сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения члена-корреспондента РАСХН, д.в.н., профессора М.М. Джамбулатова, 25–26 ноября 2010 г. Часть 1. – Махачкала, 2010.– С. 353–355.

5. Черницкий, А. Е. Фармакотерапия бронхопневмонии телят / А. Е. Черницкий // Материалы III Съезда фармакологов и токсикологов России «Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации», 9–10 июня 2011 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Издательство СПбГАВМ, 2011. – С. 480–482.

6. Черницкий, А. Е. Эндогенная интоксикация у телят, больных бронхопневмонией, и её фармакокоррекция / А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев // Материалы III Съезда фармакологов и токсикологов России «Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации», 9–10 июня 2011 г., Санкт-Петербург. – СПб.: издательство СПбГАВМ, 2011. – С. 482–484.

7. Черницкий, А. Е. Состояние эндогенной интоксикации у телят при субклиническом трахеобронхите / А. Е. Черницкий, Т. Г. Ермолова // Научное обеспечение инновационного развития отечественного животноводства: Материалы Всероссийской науч.-практ. конф., 16–17 июня 2011 г., г. Новочеркасск, ГНУ СКЗНИВИ Россельхозакадемии. – Новочеркасск, 2011. – С. 130–133.

8. Черницкий, А. Е. Экспирация веществ низкой и средней молекулярной массы у телят в норме и при респираторной патологии / А. Е. Черницкий // Актуальные проблемы современной ветеринарии: Материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию ветеринарной науки Кубани, 6–7, 11–13 июля 2011 г. Часть 1. – Краснодар, 2011. – С. 104–107.

9. Черницкий, А. Е. Применение перекиси водорода при бронхопневмонии телят / А. Е. Черницкий, Т. Г. Ермолова, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев // Ветеринария. – 2011. – № 10. – С. 44–47.

10. Черницкий, А. Е. Применение новокаиновой блокады грудных внутренностных нервов и симпатических стволов в комплексной терапии бронхопневмонии телят / А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев // Достижения науки и техники АПК. – 2012. – № 1. – С. 48–51.

11. Черницкий, А. Е. Применение тилоколина-АФ при бронхопневмонии телят / А. Е. Черницкий, Г. Н. Блинецова // Ветеринария. – 2012. – № 2. – С. 55–57.

12. Рецкий, М. И. Патент 2441650. Российская Федерация, МПК А61К 31/00. Способ лечения бронхопневмонии у телят / Рецкий М. И., Шахов А. Г.,

Черницкий А. Е., Золотарёв А. И., Шабунин С. В., Ермолова Т. Г.; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2010151736/15; заявл. 16.12.2010; опубл. 10.02.2012, Бюл. № 4. – 12 с.

13. Черницкий, А. Е. Конденсат выдыхаемого воздуха как объект исследований в клинической ветеринарной фармакологии / А. Е. Черницкий // Материалы IV съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации», 16–17 мая 2013 г. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2013. – С. 621–623.

14. Черницкий, А. Е. Критерии оценки эффективности фармакотерапии при респираторных болезнях телят / А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев // Материалы IV съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации», 16–17 мая 2013 г. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2013. – С. 623–626.

15. Черницкий, А. Е. Роль нарушений кальций-магниевого гомеостаза в возникновении и развитии респираторных заболеваний у телят / А. Е. Черницкий, В. И. Шушлебин, С. В. Шабунин, А. И. Золотарев, Л. И. Ефанова // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2013. – № 4. – С. 59–62.

16. Черницкий, А. Е. Методическое пособие по прогнозированию и ранней диагностике респираторных болезней у телят / А. Е. Черницкий, Л. И. Ефанова, А. И. Золотарев, А. Г. Шахов, С. В. Шабунин, М. И. Рецкий. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2013. – 48 с.: ил. – 1000 экз. – ISBN 978-5-88242-993-4.

17. Черницкий, А. Е. Модифицированный метод определения среднемолекулярных пептидов в биологических жидкостях / А. Е. Черницкий, В. И. Сидельникова, М. И. Рецкий // Ветеринария. – 2014. – № 4. – С. 56–58.

18. Черницкий, А. Е. Состояние системы оксида азота у телят при бронхите / А. Е. Черницкий // Организация и регуляция физиолого-биохимических процессов: Межрегиональный сборник научных работ. – Выпуск 16. – ВГУ, 2014. – С. 206–211.

19. Черницкий, А. Е. Диагностика воспалительных заболеваний органов дыхания у телят по составу равновесной газовой фазы над пробами конденсата выдыхаемого воздуха / А. Е. Черницкий, А. А. Шуба, Т. А. Кучменко, С. В. Шабунин // Сборник тезисов I Всероссийской конференции с международным участием «Химический анализ и медицина», 9–12 ноября 2015, г. Москва – М.: Печатный дом «Каскон», 2015. – С. 59–60.

20. Шабунин, С. В. Респираторные болезни телят: современный взгляд на проблему / С. В. Шабунин, А. Г. Шахов, А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий // Ветеринария. – 2015. – № 5. – С. 3–13.

2.2.8. Прогнозирование развития респираторных заболеваний по биохимическому и гематологическому профилю новорожденных телят и их матерей

Объектом исследования служили коровы ($n = 31$) красно-пестрой породы с одноплодной беременностью сроком 246-254 дней, отобранные случайным образом, и полученные от них телята ($n = 31$). У коров в указанные сроки получали образцы крови, мочи и волос кисти хвоста для гематологических и биохимических исследований, у телят через 24 часа после рождения – пробы крови, волос и КВВ. В течение месяца за телятами вели ежедневное клиническое наблюдение. Здоровыми со стороны дыхательной системы считали телят с клинической оценкой по шкале WI [McGuirk S.M., 2008] от 0 до 3 баллов на протяжении всего периода исследования. Респираторные заболевания диагностировали при наличии симптомов поражения органов дыхания и

клинической оценке по шкале WI 5 баллов и более (нуждающиеся в лечении) [Poulsen K.P. et al., 2009].

Для первоначальной оценки линейных зависимостей клинических показателей телят (оценка по шкале WI на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки жизни, время появления первых симптомов и разгара бронхита и/или бронхопневмонии) от биохимических и гематологических параметров матери и новорожденного провели корреляционный анализ. Обнаруженные нами статистически значимые зависимости показаны на рисунке 33.

Наибольший интерес представляли те из них, которые последовательно охватывали показатели биохимического и гематологического профиля матери, плода (содержание микроэлементов в волосе), новорожденного и клинического состояния телят – так называемые «сквозные закономерности» (рисунок 34).

Анализ нелинейных зависимостей между исследуемыми параметрами и оценку их статистической значимости осуществляли с помощью разработанной нами программы для ЭВМ (свидетельство о гос. регистрации № 2016660700). Интерфейс программы представлен на рисунке 35. Программа написана на языке Object Pascal в интегрированной среде программирования Borland Delphi 7 и предназначена для автоматизированного анализа данных и поиска среди многочисленных возможных зависимостей наиболее статистически значимых. Среди 1260 возможных зависимостей ($36 \times 36 - 36$) программа определила 598 статистически значимых. При работе программа считывает из файла базу данных и проводит аппроксимацию зависимостей полиномами третьего порядка с определением границ области достоверности, оценивает статистическую значимость зависимости в каждой паре показателей и выводит на экран матрицу попарных взаимосвязей в виде квадратов малого размера с вписанными графиками («мини-графики»). Все мини-графики представляют собой графики полиномов третьей степени вида:

$$A(B) = a_1 B^3 + a_2 B^2 + a_3 B + a_4, \quad (4)$$

где B – показатель, влияние которого изучается (показатели перечислены в левом столбце), A – показатель, влияние на который изучается (показатели перечислены в верхней строке), a_1, a_2, a_3, a_4 – полиномиальные коэффициенты.

Мини-графики вписаны в прямоугольники таким образом, что диапазон изменения показателя B расположен по ширине прямоугольника, а диапазон изменения показателя A расположен по высоте прямоугольника.

На следующем этапе с помощью анализа ROC-кривых [DeLong E.R. et al., 1988] в программе IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp., США) определили информативность данных биохимических и гематологических показателей у коров и полученных от них телят для прогнозирования развития у телят респираторных заболеваний. Высокая прогностическая ценность (площадь под кривой AUC более 0,700) установлена для 27 предикторов: 6 у коров (таблица 37), и 21 у телят (таблица 38).

На основании метода KNN (k-nearest neighbors) [Брюс П. и соавт., 2018] и имеющийся базы данных о клиническом состоянии, биохимическом и гематологическом статусе новорожденных телят разработали программу для ЭВМ, позволяющую прогнозировать состояние телят в баллах по шкале WI на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки после рождения, время появления первых симптомов и разгара бронхита, а также вероятность развития бронхопневмонии в неонатальный период (свидетельство о гос. регистрации № 2016662738). Интерфейс программы представлен на рисунке 36. Программа написана на языке Object Pascal в среде программирования Borland Delphi 7. В качестве исходных данных для прогноза в программе используется от 1 до 21 показателя биохимического и гематологического статуса новорожденных телят, вводимых пользователем. Прогнозирование производится с помощью радиальных нейронных сетей [Осовский С., 2004] на основе базы данных об экспериментально изученных животных, находящейся в тексте программы. Для

анализируемой базы данных ошибка прогноза составила 5-15% в зависимости от числа исходных показателей σ (8% при $\sigma = 9$).

Также разработана компьютерная программа для прогнозирования развития респираторных заболеваний у новорожденных телят по результатам лабораторных исследований крови и мочи их матерей в сухостойный период (свидетельство о гос. регистрации № 2016661901). Интерфейс программы показан на рисунке 37. Данная программа позволяет по шести показателям коров-матерей за 30 дней до предполагаемого отела прогнозировать состояние телят в баллах по шкале WI на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки после рождения, время появления первых симптомов и разгара бронхита, а также вероятность развития у них бронхопневмонии в неонатальный период. Прогнозирование производится с помощью радиальных нейронных сетей [Осовский С., 2004] на основе базы данных, находящейся в тексте программы, о 31 экспериментально изученных телятах и их матерях. Для анализируемой базы данных ошибка прогноза составила 13%.

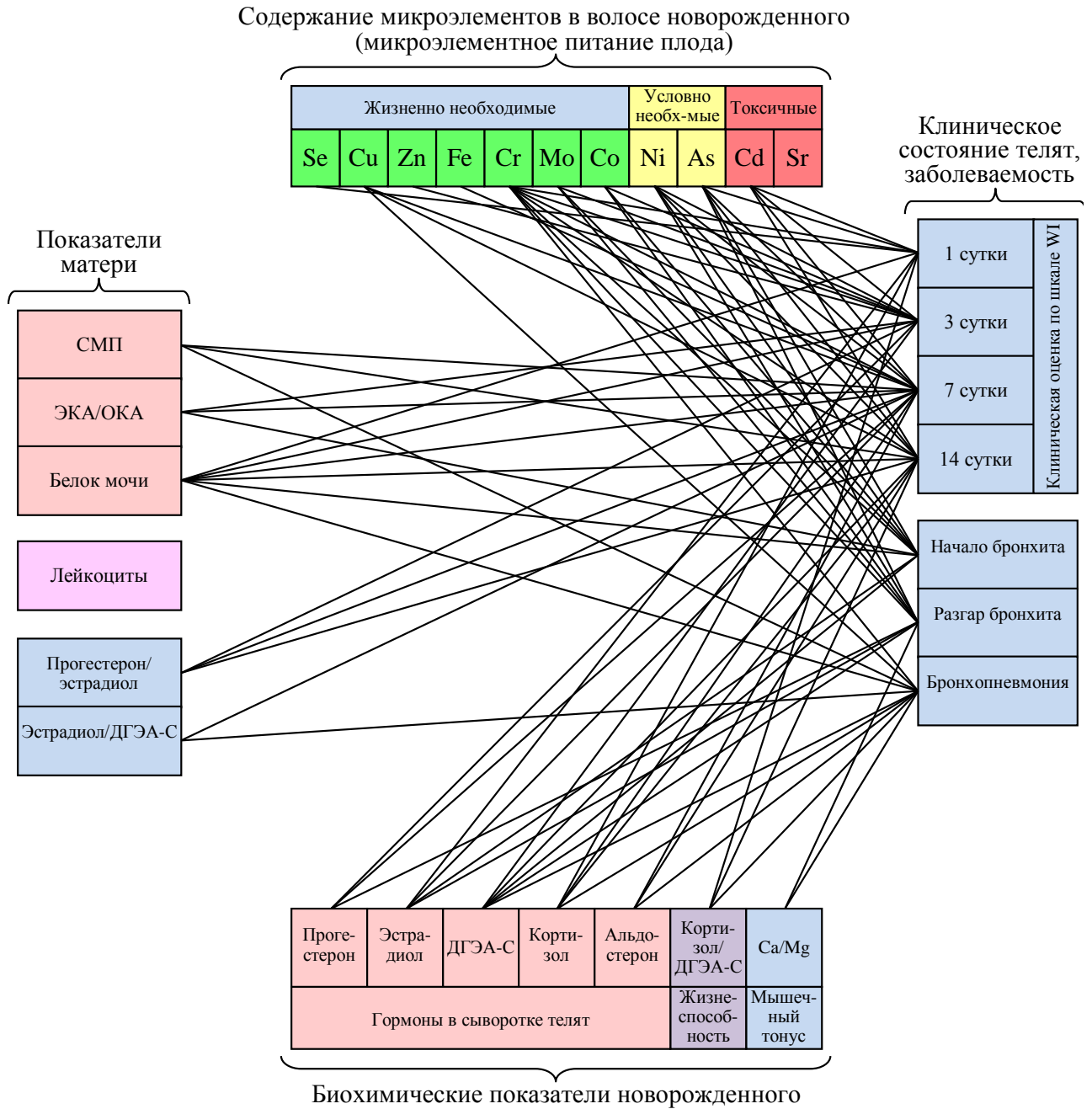


Рисунок 33 – Схема, показывающая наиболее статистически значимые линейные зависимости клинических показателей телят от биохимических и гематологических параметров матери и новорожденного.

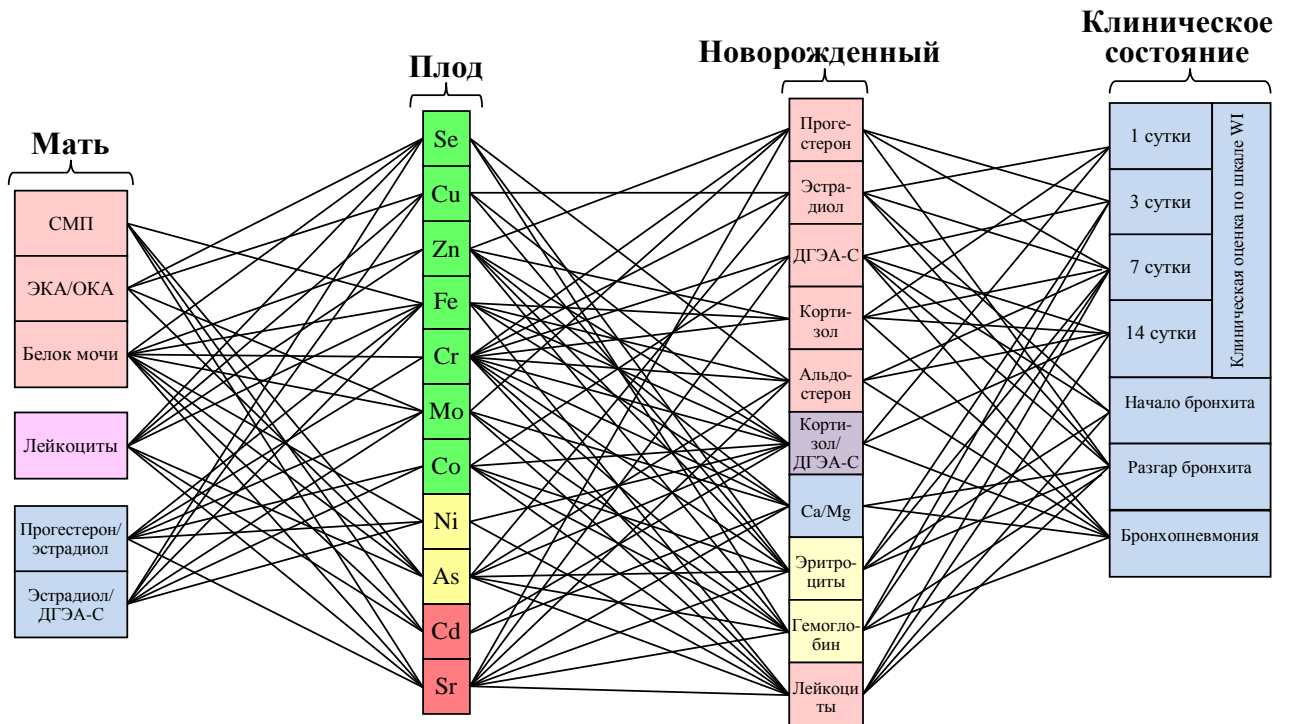


Рисунок 34 – Схема, показывающая наиболее статистически значимые линейные зависимости, последовательно охватывающие показатели биохимического и гематологического профиля матери, плода (содержание микроэлементов в волосе), новорожденного и клинического состояния телят.

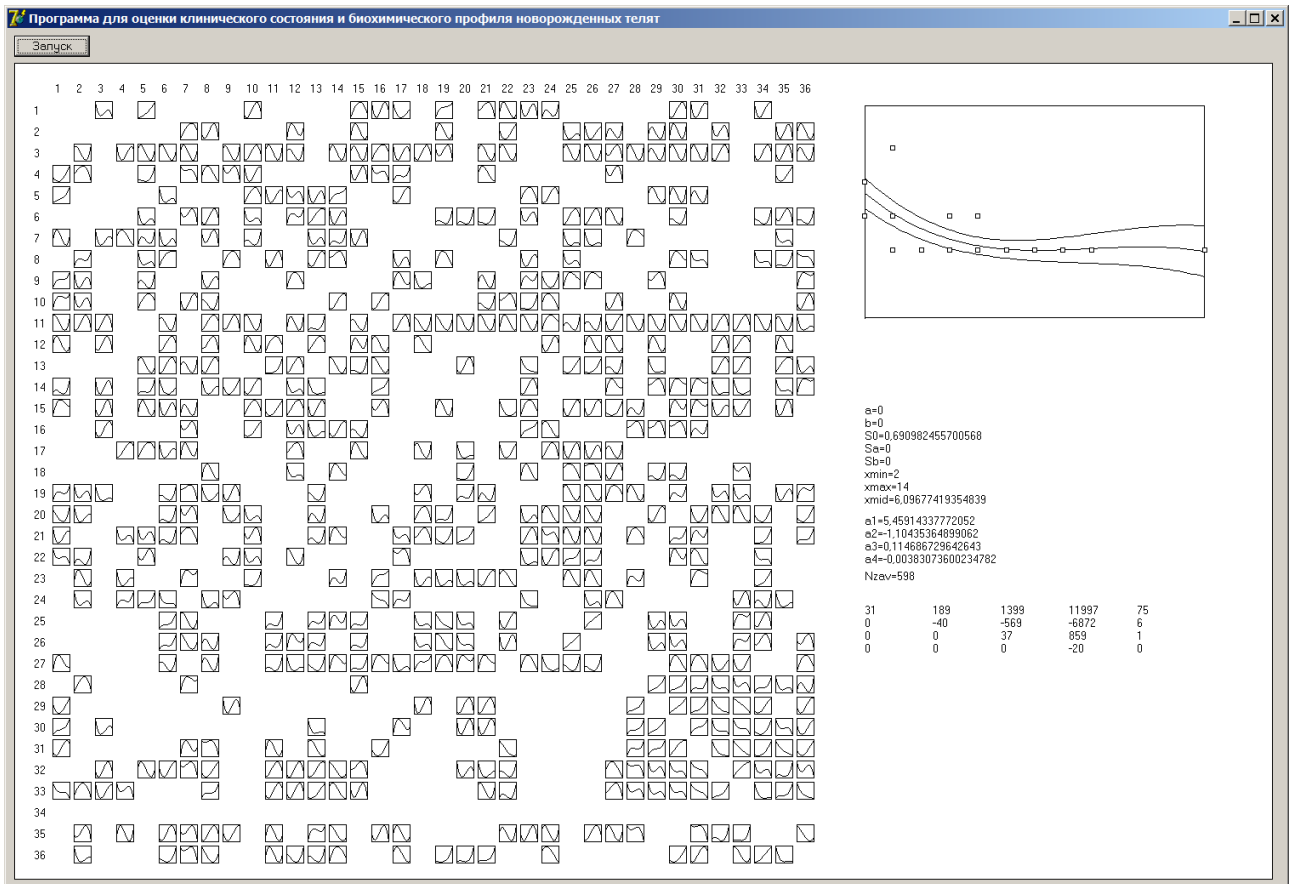


Рисунок 35 – Интерфейсная форма «Программы для оценки взаимосвязи клинического состояния и биохимического профиля новорожденных телят».

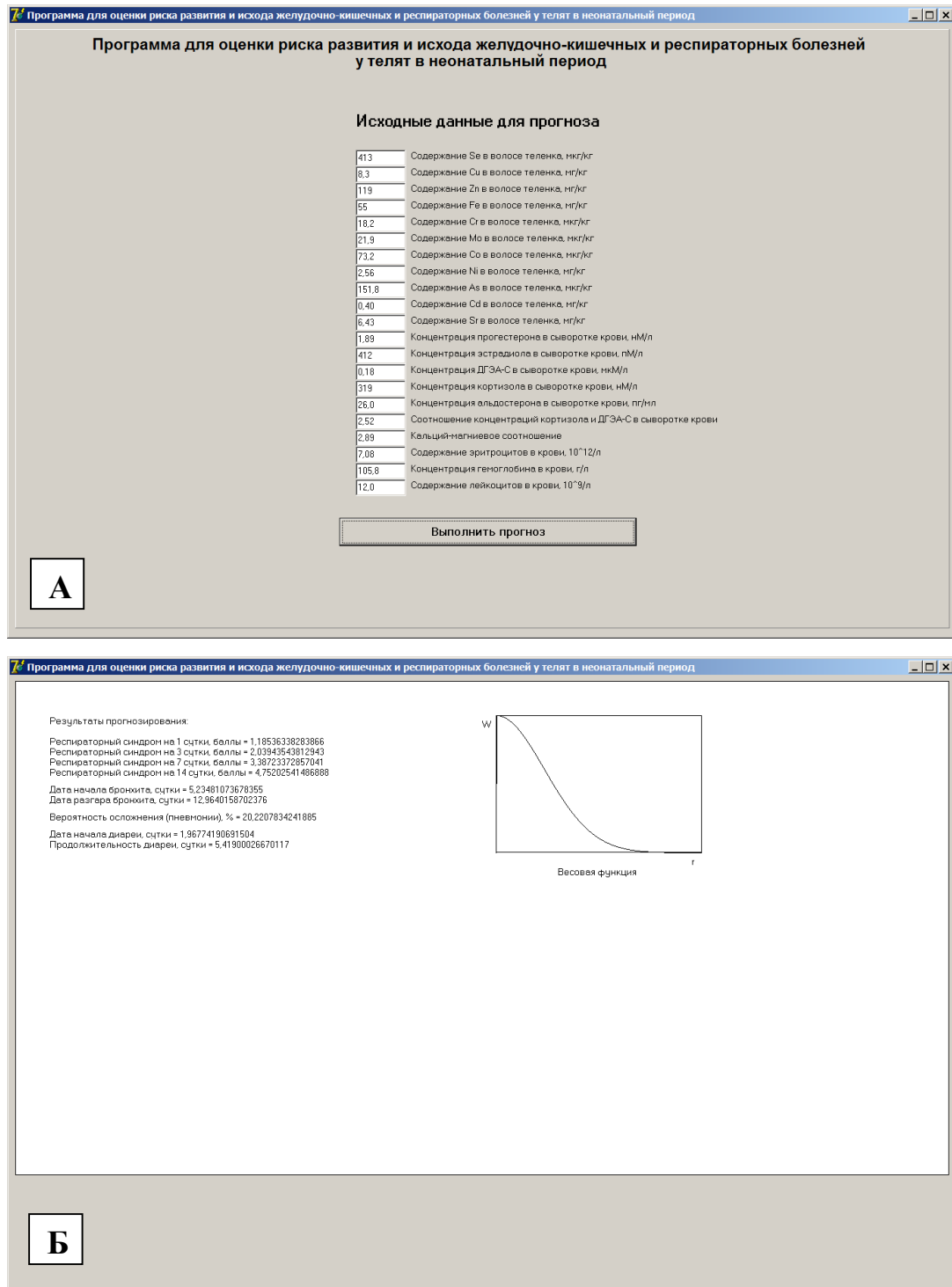


Рисунок 36 – Интерфейсные формы «Программы для оценки риска развития и исхода желудочно-кишечных и респираторных болезней у телят в неонатальный период»: А – форма ввода исходных данных для прогнозирования; Б – вывод на экран результатов прогнозирования.

Программа для оценки риска развития и исхода болезней органов пищеварения и дыхания у телят по гематологическим и биохимическим показателям их матерей

Программа для оценки риска развития и исхода болезней органов пищеварения и дыхания у телят по гематологическим и биохимическим показателям их матерей в сухостойный период

Исходные данные для прогноза

0.46 Содержание СМП в сыворотке крови, у.е.

63.85 ЭКА / ОКА, %

0.73 Концентрация белка в моче, г/л

11.48 Содержание лейкоцитов в крови, $10^9/л$

767.4 Соотношение концентраций прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови

0.65 Соотношение концентраций эстрадиола и ДГЭА-С в сыворотке крови

Выполнить прогноз

А

Программа для оценки риска развития и исхода болезней органов пищеварения и дыхания у телят по гематологическим и биохимическим показателям их матерей


Результаты прогнозирования:

Респираторный синдром на 1 сутки, баллы = 1.0495464685418
 Респираторный синдром на 3 сутки, баллы = 2.02439525764674
 Респираторный синдром на 7 сутки, баллы = 2.87348193867211
 Респираторный синдром на 14 сутки, баллы = 4.44373505661223

Дата начала бронхита, сутки = 12.8210405853013
 Дата разгара бронхита, сутки = 23.4210767411103

Вероятность осложнения (пневмония), % = 0.195000887926284

Дата начала диареи, сутки = 3.43697794895253
 Продолжительность диареи, сутки = 3.09331523560324



Весовая функция

Б

Рисунок 37 – Интерфейсные формы «Программы для оценки риска развития и исхода болезней органов пищеварения и дыхания у телят по гематологическим и биохимическим показателям их матерей в сухостойный период»: А – форма ввода исходных данных для прогнозирования; Б – вывод результатов прогнозирования.

Таблица 37 – Биохимические показатели коров, наиболее информативные для прогнозирования развития респираторных заболеваний у их потомства

Предиктор	AUC	Se, %	Sp, %	Cut-off point
Содержание микроэлементов в волосе кисти хвоста:				
Селен, мкг/кг	0,813**	75,0	78,6	менее 95,0
Цинк, мг/кг	0,750*	75,0	85,7	менее 100,0
Биохимические показатели крови (сыворотки):				
Коэффициент интоксикации	0,844**	66,7	93,7	более 23,8
СМП, усл. ед.	0,781*	83,3	87,5	более 0,534
ИЭИ, усл. ед.	0,750*	58,3	100,0	более 21,5
Эстрадиол, пмоль/л	0,707*	77,8	77,3	менее 71,2

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность, Cut-off point – критическое значение, отсекающее группу риска по респираторным заболеваниям, СМП – среднемолекулярные пептиды, ИЭИ – индекс эндогенной интоксикации. * и ** Прогностическая ценность предиктора оценивается как хорошая и очень хорошая соответственно.

Таблица 38 – Биохимические и гематологические показатели новорожденных телят, наиболее информативные для прогнозирования развития у них респираторных заболеваний

Предиктор	AUC	Se, %	Sp, %	Cut-off point
Содержание микроэлементов в волосе кисти хвоста:				
Селен, мкг/кг	0,810**	77,8	80,0	менее 395,5
Цинк, мг/кг	0,830**	92,9	75,0	менее 99,7
Медь, мг/кг	0,798*	72,2	84,4	менее 7,25
Марганец, мг/кг	0,721*	70,0	75,0	менее 9,05
Кобальт, мкг/кг	0,769*	82,4	70,3	менее 53,3

Предиктор	AUC	Se, %	Sp, %	Cut-off point
Биохимические показатели крови (сыворотки):				
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /(л×мин)	0,700*	80,0	71,4	менее 27,4
ГПО, ммоль GSH/(л×мин)	0,921***	90,0	85,7	менее 8,04
Молочная кислота, ммоль/л	0,786*	71,4	80,0	более 1,83
Кальций-магниевое соотношение	0,771*	80,0	71,4	менее 3,18
ДГЭА-С, мкмоль/л	0,922***	90,9	78,6	менее 0,096
Кортизол/ДГЭА-С	0,878**	75,0	97,2	более 3,31
Альдостерон, нмоль/л	0,760*	84,0	77,8	менее 76,5
Гематологические показатели:				
ЛНО	0,857**	80,0	85,7	менее 0,481
ЛИИ	0,800**	80,0	71,4	более 1,46
RDW, %	0,712*	88,9	63,6	менее 14,95
Биохимические показатели конденсата выдыхаемого воздуха:				
Кальций, мг/л	0,807**	70,0	100,0	менее 4,52
Магний, мг/л	0,879**	80,0	71,4	менее 1,75
МДА, нмоль/л	0,821**	71,4	100,0	более 48,1
ГГТ, нкат/л	0,767*	66,7	100,0	более 14,2
АлАТ, нкат/л	0,842**	66,7	90,0	более 22,5
АсАТ, нкат/л	0,800*	66,7	80,0	более 44,2

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность, Cut-off point – критическое значение, отсекающее группу риска по респираторным заболеваниям, H₂O₂ – пероксид водорода, ГПО – глутатионпероксидаза, GSH – восстановленный глутатион, ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат, ЛНО – лимфоцитарно-нейтрофильное соотношение, ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа, RDW – показатель распределения эритроцитов по величине, МДА – малоновый диальдегид, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза. *, ** и *** Прогностическая ценность предиктора оценивается как хорошая, очень хорошая и отличная соответственно.

Обсуждение. В медико-биологических исследованиях корреляционный анализ обычно применяют только для первичной оценки и выявления ярко выраженных линейных зависимостей [Трухачёва Н.В., 2013]. Статистически значимые ($p < 0,05$) зависимости, обнаруженные нами при корреляционном анализе экспериментальных данных, показаны на рисунке 33. Наибольший интерес представляют те из них, которые последовательно охватывают показатели биохимического и гематологического профиля матери, плода (содержание микроэлементов в волосе), новорожденного и клинического состояния телят (оценка по шкале WI на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки жизни, время появления первых симптомов и разгара бронхита и/или бронхопневмонии) (см. рисунок 34). Однако важно понимать, что для большинства биологических объектов, существующие зависимости, как правило, гораздо более сложные, чем линейные [Дрейпер Н. и соавт., 1987; Трухачёва Н.В., 2013; Калаева Е.А. и соавт., 2016]. Малая статистическая значимость коэффициентов корреляции в этих случаях не является признаком отсутствия зависимости, а свидетельствует о неприменимости корреляционного анализа и необходимости использования других математических методов [Афифи А. и соавт., 1982; Гамбаров Г.М. и соавт., 2000; Дуброва Т.А., 2003].

Анализ нелинейных зависимостей между исследуемыми параметрами и оценку их статистической значимости осуществляли с помощью разработанной нами программы для ЭВМ (свидетельство о гос. регистрации № 2016660700). При работе программа считывает из файла базу данных и проводит аппроксимацию зависимостей полиномами третьего порядка с определением границ области достоверности, оценивает статистическую значимость зависимости в каждой паре показателей и выводит на экран матрицу попарных взаимосвязей в виде квадратов малого размера с вписанными графиками (см. рисунок 35). Среди 1260 возможных зависимостей программа определила 598 статистически значимых.

Остановимся подробнее на оценке статистической значимости при аппроксимации экспериментальных данных полиномами третьего порядка в данной программе. Если при корреляционном анализе производится поиск только одного числа – коэффициента корреляции r_{xy} – и принимается решение о его статистической значимости (да/нет), то при аппроксимации данных аналитическими выражениями осуществляется поиск гораздо более сложного объекта – функции $y(x)$, и, соответственно, статистическая значимость описывается не одним утверждением (да/нет), а также более сложным образом – с помощью области достоверности (англ. “confidence band”). Статистический смысл области достоверности заключается в том, что график реальной зависимости с достоверностью 95% ($\alpha = 0,05$) находится в пределах данной области. На рисунке 38 показан пример зависимости времени развития симптомокомплекса (разгара) бронхита B_p от величины кальций-магниевое соотношения в сыворотке крови новорожденного теленка Ca/Mg : графически представлена аппроксимация линейной зависимостью (а), полиномом второго порядка (б) и полиномом третьего порядка (в), а область, в которой находится реальная зависимость с уровнем значимости $\alpha = 0,05$, затемнена (г). Для каждого значения независимой переменной x (в данном примере Ca/Mg) можно указать диапазон достоверности $y_1...y_2$. Так, например, при величине кальций-магниевое соотношения в сыворотке крови $Ca/Mg = 2,8$ время разгара бронхита B_p с вероятностью 0,95 составит от 10 до 17 суток. Если с изменением x диапазон достоверности $y_1...y_2$ существенно смещается в большую или меньшую сторону, значит, есть статистически достоверная зависимость между переменными x и y . Так, в частности, при изменении Ca/Mg от 2,78 до 2,95 диапазон достоверности B_p изменяется от 8,5...17,5 до 17,5...22,7, причем начальный и конечный диапазоны не перекрываются. Поэтому можно говорить, что между Ca/Mg и B_p есть статистически достоверная зависимость.

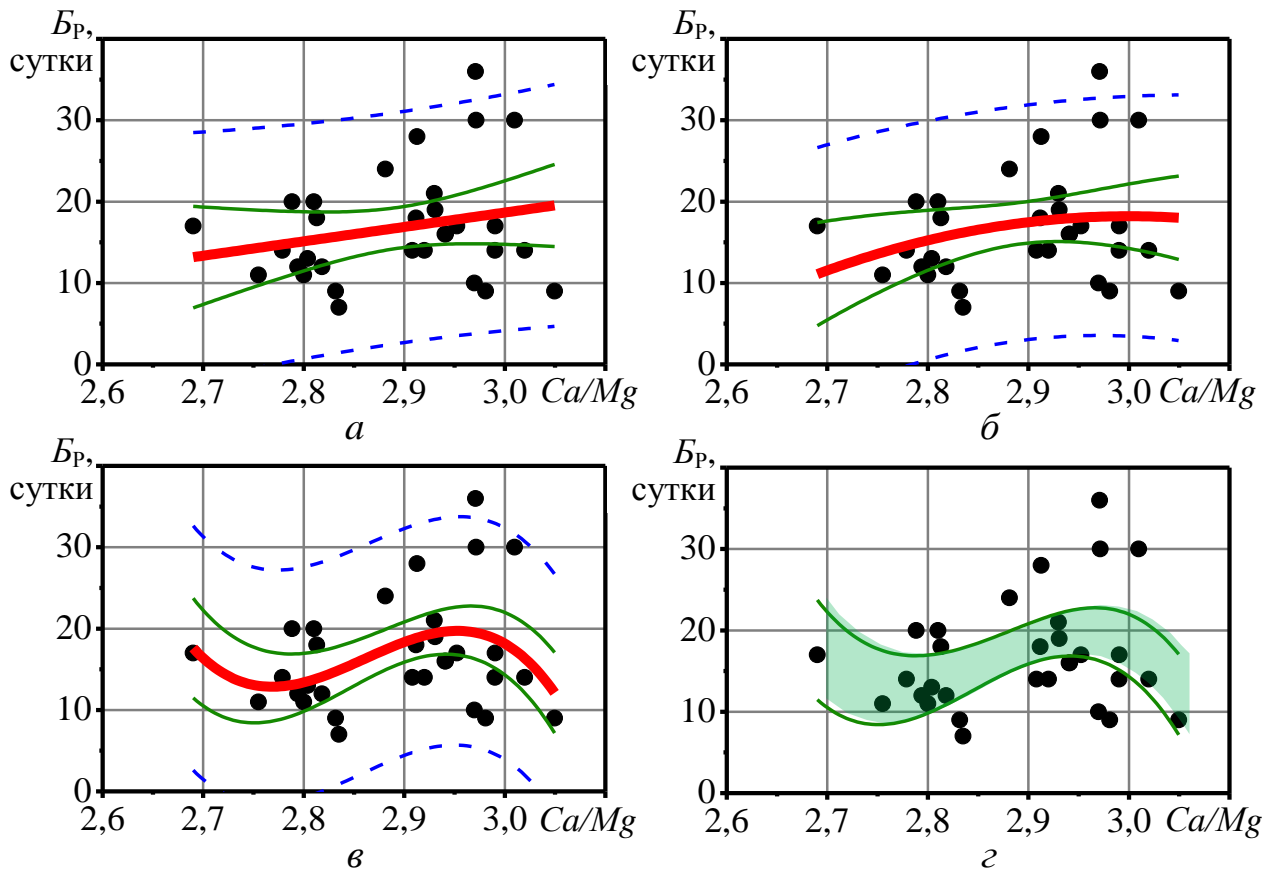


Рисунок 38 – Зависимость времени развития симптомокомплекса (разгара) бронхита B_p от кальций-магниевого соотношения в сыворотке крови новорожденного теленка Ca/Mg : аппроксимация линейной зависимостью (*а*), полиномом второго порядка (*б*) и полиномом третьего порядка (*в*), а область, в которой находится реальная зависимость с уровнем значимости $\alpha = 0,05$, затемнена (*г*). Толстая линия – аппроксимирующая кривая; тонкие сплошные линии – границы области достоверности; тонкие штриховые линии – границы области прогноза попадания новых точек.

На следующем этапе с помощью анализа ROC-кривых [DeLong E.R. et al., 1988] в программе IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp., США) определили информативность этих биохимических и гематологических показателей у коров и полученных от них телят для прогнозирования развития у телят

респираторных заболеваний. Высокая прогностическая ценность (площадь под кривой AUC более 0,700) обнаружена для 27 предикторов: 6 у коров (см. таблицу 37), и 21 у телят (см. таблицу 38).

Однако при прогнозировании по отдельным показателям и по парам, тройкам показателей используется лишь небольшая часть информации из собранной базы экспериментальных данных. Поэтому целесообразно разработать метод прогнозирования, который бы использовал весь массив обнаруженных статически значимых зависимостей.

Одним из самых эффективных методов прогнозирования для данной цели является метод KNN (k-nearest neighbors) [Брюс П. и соавт., 2018], который по своей математической основе близок к механизмам работы человеческой памяти и в настоящее время широко используется в системах искусственного интеллекта. На основании метода KNN и имеющийся базы данных о клиническом состоянии, биохимическом и гематологическом статусе новорожденных телят мы разработали программу для ЭВМ, позволяющую прогнозировать состояние телят в баллах по шкале WI на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки после рождения, время появления первых симптомов и разгара бронхита, а также вероятность развития бронхопневмонии в неонатальный период (свидетельство о гос. регистрации № 2016662738). В качестве исходных параметров для прогноза в программе используется от 1 до 21 показателя биохимического и гематологического статуса новорожденных телят, вводимых пользователем (см. рисунок 36). Прогнозирование производится с помощью радиальных нейронных сетей [Осовский С., 2004] на основе базы данных об экспериментально изученных животных, находящейся в тексте программы. Для анализируемой базы данных ошибка прогноза составила 5-15% в зависимости от числа исходных показателей σ (8% при $\sigma = 9$). При значениях σ менее 5 многие близкие эталоны не дают вклад в результат, в связи с чем последний имеет высокую случайную ошибку, что увеличивает ошибку прогноза. При

значениях σ более 12 усредняется большое количество эталонов, далеко расположенных от пробной точки, поэтому результат «размывается» и ошибка прогноза также оказывается большой. Оптимальным значением с точки зрения точности прогноза является $\sigma = 8...10$.

Также разработана компьютерная программа для прогнозирования развития респираторных заболеваний у новорожденных телят по результатам лабораторных исследований крови и мочи их матерей в сухостойный период (свидетельство о гос. регистрации № 2016661901). Данная программа позволяет по шести показателям коров-матерей за 30 дней до предполагаемого отела прогнозировать состояние телят в баллах по шкале WI на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки после рождения, время появления первых симптомов и разгара бронхита, а также вероятность развития у них бронхопневмонии в неонатальный период (см. рисунок 37). Прогнозирование производится с помощью радиальных нейронных сетей [Осовский С., 2004] на основе базы данных, находящейся в тексте программы, о 31 экспериментально изученных телятах и их матерях. Для анализируемой базы данных ошибка прогноза составила 13%.

Таким образом, с помощью ROC-анализа выявлено 24 биохимических и 3 гематологических показателя у коров-матерей и полученных от них телят с хорошей (13), очень хорошей (12) и отличной (2) прогностической ценностью для оценки риска развития респираторных заболеваний у новорожденных телят. На основании метода KNN и базы данных об экспериментально изученных телятах и их матерях разработаны две компьютерные программы, позволяющие прогнозировать состояние телят в баллах по шкале WI на 1...14 сутки жизни, время появления первых симптомов и разгара бронхита, а также вероятность развития у них бронхопневмонии в неонатальный период.

Список работ, опубликованных по результатам подраздела 2.2.8:

1. Черницкий, А. Конденсат выдыхаемого воздуха. Использование в диагностике и прогнозировании респираторных болезней телят / А. Черницкий, М. Рецкий. – Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2010. – 188 с. – Библиогр.: с. 143–178. – ISBN 978-3-8433-0025-4.
2. Черницкий, А. Е. Патент 2491550. Российская Федерация, МПК G01N 33/49. Способ прогнозирования развития респираторных болезней у новорожденных телят / Черницкий А. Е., Рецкий М. И., Золотарев А. И., Ефанова Л. И., Алехин Ю. Н., Давыдова В. В.; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2012135718/15; заявл. 20.08.2012; опубл. 27.08.2013, Бюл. № 24. – 17 с.
3. Черницкий, А. Е. Методическое пособие по прогнозированию и ранней диагностике респираторных болезней у телят / А. Е. Черницкий, Л. И. Ефанова, А. И. Золотарев, А. Г. Шахов, С. В. Шабунин, М. И. Рецкий. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2013. – 48 с.: ил. – 1000 экз. – ISBN 978-5-88242-993-4.
4. Шабунин, С. В. Респираторные болезни телят: современный взгляд на проблему / С. В. Шабунин, А. Г. Шахов, А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий // Ветеринария. – 2015. – № 5. – С. 3–13.
5. Черницкий, А. Е. Гормональные критерии жизнеспособности новорожденных телят / А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, А. И. Золотарев // Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии, 1–2 октября 2015. – Воронеж: изд-во «Истоки», 2015. – С. 475–478.
6. Черницкий, А. Е. Прогнозирование неонатальной патологии у телят по биохимическим показателям их матерей в сухостойный период / А. Е.

Черницкий // Наука и инновации XXI века: материалы III Всероссийской конференции молодых ученых, 1–2 декабря 2016 г., в 3-х томах. – Сургут: ИЦ СурГУ, 2016. – Том II – С. 49–53.

7. Черницкий, А. Е. Программа для оценки взаимосвязи клинического состояния и биохимического профиля новорожденных телят: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016660700 Российская Федерация / Черницкий А. Е., Сафонов В. А., Шабунин С. В., Посметьев В. В.; заявитель и правообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2016618205; заявл. 25.07.2016; зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 20.09.2016. – [1] с.

8. Черницкий, А. Е. Программа для оценки риска развития и исхода болезней органов пищеварения и дыхания у телят по гематологическим и биохимическим показателям их матерей в сухостойный период: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016661901 Российская Федерация / Черницкий А. Е., Шабунин С. В., Сафонов В. А., Посметьев В. В.; заявитель и правообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2016618534; заявл. 04.08.2016; зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 25.10.2016. – [2] с.

9. Черницкий, А. Е. Программа для оценки риска развития и исхода желудочно-кишечных и респираторных болезней у телят в неонатальный период: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016662738 Российская Федерация / Черницкий А. Е., Шабунин С. В., Сафонов В. А., Посметьев В. В.; заявитель и правообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт

патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2016618514; заявл. 04.08.2016; зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 21.11.2016. – [1] с.

10. Safonov, V. A. Serum concentration of sex steroids in down-calving cows as predictors of the respiratory diseases progression among their posterity / V. A. Safonov, A. E. Chernitskiy // Proceedings of the 10th International Ruminant Reproduction Symposium (IRRS 2018); 16–20 September 2018, Foz do Iguaçu, PR, Brazil. – Animal Reproduction. – 2018. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 1069. – DOI: 10.13140/RG.2.2.19779.66083.

11. Safonov, V. A. Endogenous intoxication indices in cows with preeclampsia as predictors of respiratory diseases development in their offspring / V. A. Safonov, S. V. Shabunin, A. E Chernitskiy // Proceedings of the VII International Symposium on Animal Biology of Reproduction (ISABR 2018); 6–9 November 2018, Aracaju, SE, Brazil. – Animal Reproduction. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 112. – DOI: 10.13140/RG.2.2.27955.48169.

12. Chernitskiy, A. E. Calcium-magnesium ratio in the serum of newborn calves correlates with the level of their vitality / A. E. Chernitskiy, S. V. Shabunin, V. A. Safonov // Proceedings of the XIIIth International Symposium on Ruminant Physiology (ISRP 2019), 3–6 September 2019, Leipzig, Germany. – Advances in Animal Biosciences. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 618. – DOI: 10.1017/S2040470019000037.

2.2.9. Прогнозирование течения и исхода респираторных заболеваний у телят

Обследовано 72 теленка красно-пестрой породы в возрасте 8-21 день с клиническим диагнозом бронхит (33 бычка и 39 телочек). Оценка животных по шкале WI [McGuirk S.M., 2008] варьировала от 5 до 9 баллов, и составила в

среднем $6,5 \pm 1,4$ балла. В трахеальных смывах телят обнаружили: геном аденовируса (8,3%), вируса диареи-болезни слизистых крупного рогатого скота (19,4%), *M. bovis* (61,1%), *Staph. aureus* (8,3%), *Staph. epidermidis* (44,4%), стрептококки группы D (77,8%), *E. coli* серовариантов O8, O26, O115, O126 (61,1%), *Asp. fumigatus* (25,0%), *Asp. flavus* (5,6%), *Mucor spp.* (5,6%), *Penicillium spp.* (8,3%), *Rhizopus spp.* (2,8%). Для прогнозирования течения болезни в начале опыта у животных определяли температуру тела, ЧСС и частоту дыхания в минуту в покое ($ЧД_1$) и после 30-секундного апноэ на выдохе ($ЧД_2$), соотношение ЧСС/ $ЧД_1$ (индекс Хильдебрандта), МОД, ДО, соотношение ЧСС/ДО, соотношение $ЧД_2/ЧД_1$ (индекс дыхательной недостаточности, ИДН), получали образцы венозной крови и КВВ для лабораторных исследований. При благоприятном прогнозе (*prognosis bona*) ожидали полное выздоровление или доброкачественное течение болезни, при неблагоприятном (*prognosis mala*) – развитие бронхопневмонии, при сомнительном прогнозе (*prognosis dubia*) не исключали неблагоприятное течение болезни [Смирнов А.М. и соавт., 1981]. Бронхопневмония развилась у 25 из 72 (34,7%) телят.

С помощью ROC-анализа [DeLong E.R. et al., 1988] в программе IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp., США) выявили 20 предикторов с хорошей (4), очень хорошей (12) и отличной (4) ценностью для прогнозирования развития бронхопневмонии у телят (таблица 39).

Для практического применения в условиях фермы разработали способ, позволяющий определять благоприятный, неблагоприятный и сомнительный прогноз течения бронхита (таблица 40) на основании 5-ти клинических показателей (температуры тела, ЧСС, ЧД, ИДН и индекса Хильдебрандта). Для неблагоприятного прогноза бронхита чувствительность способа составила 88,5%, специфичность 83,0% (патент РФ 2557709).

Таблица 39 – Клинико-лабораторные показатели, наиболее информативные для прогнозирования развития бронхопневмонии у телят

Предиктор	AUC	Se, %	Sp, %	Cut-off point
Физиологические показатели:				
ЧСС, в мин	0,887**	77,8	85,3	более 98,0
ДО, мл	0,833**	75,0	75,0	менее 298,5
ЧСС/ДО	0,861**	71,4	100,0	более 0,425: 1
Лабораторные показатели крови:				
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /(л×мин)	0,913***	81,8	87,5	менее 24,45
ГПО, ммоль GSH/(л×мин)	0,881**	86,7	84,2	менее 7,91
АОА плазмы, %	0,870**	83,8	87,5	менее 33,52
Молочная кислота, ммоль/л	0,947***	92,9	78,9	более 1,68
Гемоглобин, г/л	0,864**	75,0	91,3	менее 101,5
pO ₂ , мм рт. ст.	0,718*	70,0	71,4	менее 26,25
AB/H ₂ CO ₃	0,766*	66,7	100,0	более 15,95: 1
ИЭИ, усл. ед.	0,841**	81,3	70,0	более 18,35
СМП, усл. ед.	0,903***	94,1	81,2	более 0,337
Биохимические показатели конденсата выдыхаемого воздуха:				
МДА, пмоль/100 л ВВ	0,905***	87,5	84,2	более 152,7
NO _x , нмоль/100 л ВВ	0,872**	92,9	71,6	более 10,15
ГГТ, пкат/100 л ВВ	0,840**	75,0	75,0	более 11,62
pH КВВ	0,885**	73,7	94,1	менее 7,46
Кальций, мг/л	0,855**	82,4	80,0	менее 4,65
Магний, мг/л	0,750*	57,1	75,0	менее 1,75
Железо-цинковое соотношение	0,819**	83,3	82,4	более 1,88: 1
Железо-медное соотношение	0,794*	66,7	100,0	более 8,83: 1

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность, Cut-off point – критическое значение, отсекающее группу риска по бронхопневмонии, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДО – дыхательный объем, H₂O₂ – пероксид водорода, ГПО – глутатионпероксидаза, GSH – восстановленный глутатион, АОА – антиокислительная активность, pO₂ – парциальное давление кислорода в венозной крови, АВ – актуальные бикарбонаты, H₂CO₃ – угольная кислота, ИЭИ – индекс эндогенной интоксикации, СМП – среднемолекулярные пептиды, МДА – малоновый диальдегид, ВВ – выдыхаемый воздух, NO_x – стабильные метаболиты оксида азота (NO₂⁻ + NO₃⁻), ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза. *, ** и *** Прогностическая ценность предиктора оценивается как хорошая, очень хорошая и отличная соответственно.

Таблица 40 – Клинические показатели для прогнозирования течения бронхита у телят

Показатель	Прогноз течения болезни		
	Благоприятный	Неблагоприятный	Сомнительный
Температура тела, °С	от 37,5 до 39,6	более 39,5	более 39,5
ЧСС, в мин	менее 100	более 100	от 90 до 120
ЧД, в мин	менее 40	более 60	от 40 до 60
ИДН	более 1,4	менее 1,2	от 1,2 до 2,5
Индекс Хильдебрандта	более 1,8	менее 1,8	от 1,7 до 3,1

Примечание: ЧСС и ЧД – соответственно частота сердечных сокращений и частота дыхания в покое, ИДН – индекс дыхательной недостаточности.

Обсуждение. Результаты исследования показали, что наиболее информативными предикторами бронхопневмонии являются маркеры оксидативного и нитрозивного стресса (пониженная активность каталазы, ГПО в крови, АОА плазмы, повышенная концентрация МДА и NOx в выдыхаемом воздухе, железо-цинковое и железо-медное соотношение в КВВ), гипоксии (высокое содержание молочной кислоты и низкое парциальное давление кислорода в крови), эндогенной интоксикации (высокие уровень СМП в сыворотке крови и ИЭИ) и функциональной недостаточности кардиореспираторной системы (низкие значения ДО при повышенной ЧСС) (см. таблицу 39). Наши выводы согласуются с результатами исследований других авторов [Фархутдинов У.Р., 2003; Леонова И.А., 2006; Жуков М.С., 2017; Coghe J. et al., 2000; Trakada G. et al., 2003; Buczinski S. et al., 2015; Šoltésová H. et al., 2015; Zeineldin M. et al., 2017]. Так, У.Р. Фархутдинов (2003) и И.А. Леонова (2006) установили, что тяжесть течения и прогноз пневмонии у людей определяются нарушениями в системе «свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита» и состоянием эндогенной интоксикации. G. Trakada

и соавт. (2003) обнаружили, что низкое парциальное давление кислорода и повышенная ЧСС наиболее тесно связаны с тяжелым течением респираторных инфекций и вероятностью их летального исхода у людей. J. Coghe и соавт. (2000) для оценки тяжести поражения легких и прогнозирования неблагоприятного течения респираторных заболеваний у телят предложили определять содержание молочной кислоты в крови. Позже информативность этого предиктора для прогнозирования неблагоприятного течения респираторных заболеваний у молодняка крупного рогатого скота была также подтверждена в исследованиях S. Buczinski и соавт. (2015) и M. Zeineldin и соавт. (2017). Н. Šoltésová и соавт. (2015) обнаружили, что тяжесть течения респираторных заболеваний у телят связаны с нарушениями кислотно-основного состояния (ацидоз, лактатемия) и газового состава крови (гипоксия, гиперкапния). М.С. Жуковым (2017) выявлено, что состояние эндогенной интоксикации и гиповентиляция легких у молодняка предрасполагают к рецидивирующему течению бронхопневмонии.

Впервые показано, что осложнение бронхита в виде бронхопневмонии возможно прогнозировать по биохимическим параметрам КВВ телят – уровню рН, активности ГГТ, содержанию МДА, NOx, кальция, магния, железо-цинковому и железо-медному соотношению (см. таблицу 39).

Нами впервые предложен способ прогнозирования течения бронхита по клиническим показателям телят – температуре тела, ЧСС, ЧД, ИДН, индексу Хильдебрандта (патент РФ 2557709). Способ позволяет в условиях фермы определять область благоприятного, неблагоприятного и сомнительного прогноза течения болезни у животных (см. таблицу 40), корректировать стратегию и тактику их лечения. Для неблагоприятного прогноза бронхита (развитие бронхопневмонии) чувствительность способа составила 88,5%, специфичность 83,0%.

Список работ, опубликованных по результатам подраздела 2.2.9:

1. Черницкий, А. Конденсат выдыхаемого воздуха. Использование в диагностике и прогнозировании респираторных болезней телят / А. Черницкий, М. Рецкий. – Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2010. – 188 с. – Библиогр.: с. 143–178. – ISBN 978-3-8433-0025-4.
2. Золотарев, А. И. Респираторные болезни телят в профилакторный период / А. И. Золотарев, А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий, Л. И. Ефанова // Ветеринария. – 2013. – № 5. – С. 46–49.
3. Черницкий, А. Е. Диагностическое значение исследований конденсата выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания у животных / А. Е. Черницкий // Материалы международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны», 22–23 ноября 2013 г. – СПб: Издательство ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ», 2013. – С. 147–148.
4. Черницкий, А. Е. Методическое пособие по прогнозированию и ранней диагностике респираторных болезней у телят / А. Е. Черницкий, Л. И. Ефанова, А. И. Золотарев, А. Г. Шахов, С. В. Шабунин, М. И. Рецкий. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2013. – 48 с.: ил. – 1000 экз. – ISBN 978-5-88242-993-4.
5. Золотарев, А. И. Патент 2557709. Российская Федерация, МПК А61В 5/01, А61В 5/02, А61В 5/0205. Способ прогнозирования течения бронхита у телят / Золотарев А. И., Черницкий А. Е., Шабунин С. В., Рецкий М. И.; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2014134595/14; заявл. 22.08.2014; опубл. 27.07.2015, Бюл. № 21. – 9 с.

2.2.10. Применение препарата «Антимиопатик» коровам-матерям для профилактики респираторных заболеваний у их потомства

Исходя из того, что в формировании предрасположенности новорожденных телят к развитию респираторных заболеваний важная роль принадлежит оксидативному стрессу и внутриутробному дефициту селена, меди, цинка, марганца и кобальта, участвующих в регуляции активности системы антиоксидантной защиты матери и плода (показано в предыдущих подразделах), нами проведены исследования по изучению эффективности применения препарата «Антимиопатик», содержащего эти микроэлементы, глубокостельным коровам для профилактики респираторных заболеваний у их потомства.

Было сформировано две группы коров с одноплодной беременностью, по $n = 30$ каждая: контрольная группа (КГ) получала только основной рацион, животным экспериментальной группы (ЭГ) дополнительно инъецировали препарат «Антимиопатик» внутримышечно за 60, 40 и 20 дней до предполагаемого отела в разовой дозе 10 мл, содержащей витамин А 300000 МЕ, витамин Е 400 мг, селен 8,0 мг, марганец 4,0 мг, цинк 2,0 мг, медь 1,0 мг и кобальт 0,2 мг. Группы коров были сформированы по принципу аналогов; существенные различия между группами по массе тела, возрасту, молочной продуктивности, сроку гестации и клиническому состоянию животных на начало эксперимента отсутствовали.

В ЭГ регистрировали 3 (10,0%) случая задержания последа, в КГ – 12 (40,0%) случаев. Острый послеродовый эндометрит в ЭГ диагностировали у 2 (6,7%) коров, в КГ – у 9 (30,0%) особей. Время от отела до первого осеменения у животных ЭГ составило $63,3 \pm 3,7$ дня, что на 16,3 дня (или 20,5%, $p < 0,01$) меньше, чем в КГ. Сервис-период в ЭГ продолжался $79,0 \pm 3,2$ дней, в КГ – $92,2 \pm 3,2$ дня. От коров в ЭГ получено 19 бычков и 11 телочек, в КГ – 18 бычков

и 12 телочек. Жизнеспособность новорожденных телят по шкале VIGOR [Murray C.F., 2014] в ЭГ составила $22,3 \pm 2,9$ баллов, в КГ – $19,8 \pm 3,3$ балла. При этом маргинальную и низкую жизнеспособность в ЭГ диагностировали у 6 (20,0%) и 1 (3,3%) животных, в КГ – у 9 (30,0%) и 4 (13,3%) особей соответственно.

У телят ЭГ установлено повышение в крови содержания гемоглобина на 18,7% ($p < 0,05$), эритроцитов на 14,4% ($p < 0,05$), лимфоцитов на 69,5% ($p < 0,001$) и моноцитов на 82,1% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с КГ (таблица 41), что свидетельствовало об улучшении гемопозеза. При этом общее число лейкоцитов в крови телят достоверно не различалось между группами. Изменения в лейкограмме у животных ЭГ – увеличение лимфоцитарно-нейтрофильного соотношения (на 103,3%, $p < 0,001$), снижение лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (на 54,6%, $p < 0,001$) и ядерного индекса сдвига (на 53,3%, $p < 0,01$) – свидетельствовали о снижении стрессовой нагрузки [Горизонтов П.Д. и соавт., 1983; Власов В.В., 1994; Волчегорский И.А. и соавт., 2000], а уменьшение концентрации в крови молочной кислоты и повышение уровня рН КВВ (на 50,0 и 4,8% соответственно по сравнению с КГ, $p < 0,001$) – о более ранней компенсации послеродовой гипоксии и ацидоза.

Повышение функциональной активности системы антиоксидантной защиты у телят ЭГ приводило к снижению системной и локальной (легкие) интенсивности пероксидного окисления липидов (таблица 42).

Так, у животных ЭГ содержание малонового диальдегида в крови и выдыхаемом воздухе уменьшалось на 42,6% ($p < 0,001$) и 63,2% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с КГ. На улучшение состояния клеточных мембран у телят ЭГ указывало снижение сорбционной способности эритроцитов на 15,1% ($p < 0,001$), экспирации мочевины на 63,3% ($p < 0,001$) и активности в КВВ АлАТ на 64,2% ($p < 0,001$), ГГТ на 74,1% ($p < 0,001$) и АсАТ на 27,3% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с КГ (рисунок 39).

Таблица 41 – Гематологические показатели телят через 24 часа после рождения

Показатель	M±SD	Min-Max	Медиана
Гемоглобин, г/л	<u>126,9±13,9</u>	<u>102,2-143,7</u>	<u>129,7*</u>
	106,9±24,1	74,8-135,6	116,3
Гематокрит, %	<u>40,6±3,4</u>	<u>36,0-44,0</u>	<u>41,0**</u>
	33,6±7,2	25,0-44,0	32,5
Эритроциты, 10 ¹² /л	<u>7,96±0,75</u>	<u>6,40-8,80</u>	<u>8,05*</u>
	6,96±1,27	5,50-8,70	6,90
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	<u>9,85±1,61</u>	<u>7,80-12,40</u>	<u>9,60</u>
	8,82±2,34	5,60-12,20	9,40
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	<u>4,16±0,47</u>	<u>3,53-4,96</u>	<u>4,06</u>
	5,28±1,44	3,54-7,06	5,25
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	<u>5,05±1,09</u>	<u>3,47-6,57</u>	<u>5,25***</u>
	2,98±1,48	1,57-6,77	2,52
Моноциты, 10 ⁹ /л	<u>0,71±0,18</u>	<u>0,39-0,99</u>	<u>0,70***</u>
	0,39±0,13	0,22-0,58	0,38
ЛНО	<u>1,22±0,24</u>	<u>0,85-1,68</u>	<u>1,20***</u>
	0,60±0,20	0,37-0,96	0,54
ЯИС	<u>0,07±0,03</u>	<u>0,02-0,11</u>	<u>0,07**</u>
	0,15±0,08	0,07-0,32	0,11
ЛИИ	<u>0,94±0,30</u>	<u>0,39-1,37</u>	<u>0,99***</u>
	2,07±0,78	1,06-3,78	1,97

Примечание: М – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, ЛНО – лимфоцитарно-нейтрофильное соотношение, ЯИС – ядерный индекс сдвига, ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа. Над чертой – телята (n = 30), полученные от коров экспериментальной группы, под чертой – телята (n = 30), полученные от коров контрольной группы. *, ** и *** Различия между группами статистически значимы соответственно при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

Таблица 42 – Показатели оксидативного стресса и гипоксии, определяемые в крови и конденсате выдыхаемого воздуха телят через 24 часа после рождения

Показатель	M±SD	Min-Max	Медиана
Малоновый диальдегид в крови, мкмоль/л	<u>1,17±0,14</u> 2,04±0,70	<u>0,93-1,34</u> 1,48-3,29	<u>1,18***</u> 1,65
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /(л×мин)	<u>27,5±1,8</u> 21,7±2,3	<u>25,1-29,9</u> 18,7-24,8	<u>27,5***</u> 28,2
Глутатионпероксидаза, ммоль GSH/(л×мин)	<u>8,30±0,42</u> 6,98±0,70	<u>7,38-8,72</u> 5,56-7,84	<u>8,32***</u> 7,17
Глутатионредуктаза, мкмоль GSSG/(л×мин)	<u>743,9±41,3</u> 616,0±61,5	<u>682,8-814,6</u> 486,4-659,9	<u>741,9***</u> 653,4
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	<u>0,79±0,05</u> 0,50±0,06	<u>0,73-0,89</u> 0,42-0,62	<u>0,78***</u> 0,49
Антиокислительная активность плазмы, %	<u>51,8±4,0</u> 42,2±6,5	<u>46,2-58,0</u> 27,9-48,0	<u>50,9**</u> 43,2
Сорбционная способность эритроцитов, %	<u>59,8±4,0</u> 70,4±2,2	<u>52,1-64,8</u> 66,6-73,3	<u>60,3*</u> 70,9
Молочная кислота, ммоль/л	<u>1,09±0,12</u> 2,18±0,51	<u>0,95-1,25</u> 1,70-3,25	<u>1,05***</u> 1,90
pH конденсата выдыхаемого воздуха	<u>7,70±0,17</u> 7,35±0,23	<u>7,39-7,94</u> 6,78-7,60	<u>7,69***</u> 7,37
Малоновый диальдегид, пмоль/100 л ВВ	<u>30,6±14,4</u> 83,2±53,3	<u>10,0-48,0</u> 12,5-162,1	<u>34,0**</u> 91,0
Мочевина, мкмоль/100 л ВВ	<u>1,36±0,49</u> 3,71±1,25	<u>0,56-2,15</u> 1,52-5,41	<u>1,30***</u> 3,29

Примечание: M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, H₂O₂ – пероксид водорода, GSH – восстановленный глутатион, GSSG – окисленный глутатион, ВВ – выдыхаемый воздух. Над чертой – телята (n = 30), полученные от коров экспериментальной группы, под чертой – телята (n = 30), полученные от коров контрольной группы. *, ** и *** Различия между группами статистически значимы соответственно при p < 0,05, p < 0,01 и p < 0,001.

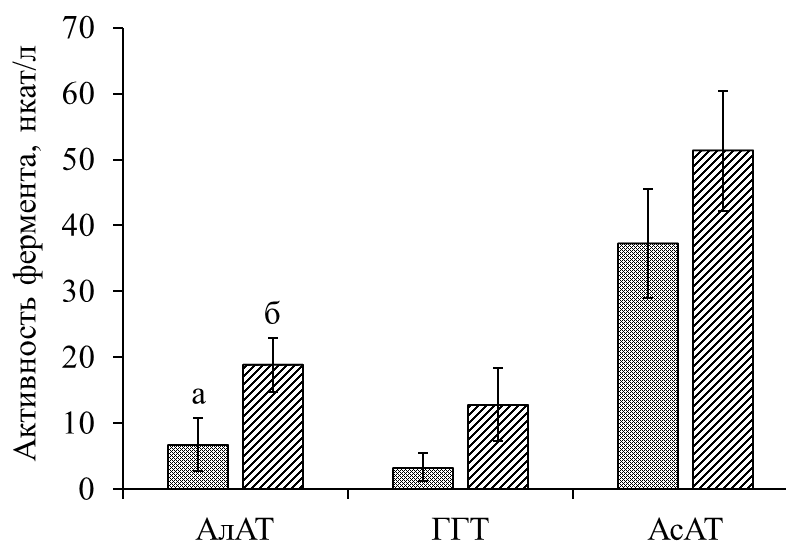


Рисунок 39 – Активность ферментов в конденсате выдыхаемого воздуха телят, полученных от коров экспериментальной (а) и контрольной (б) группы, через 24 часа после рождения: АлАТ – аланинаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза.

У животных ЭГ установлено снижение содержания магния на 18,3% ($p < 0,001$) и повышение кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови на 17,4% ($p < 0,001$) по сравнению с КГ, что клинически проявлялось улучшением мышечного тонуса и потреблением большего количества молозива. Содержание в сыворотке крови телят ЭГ общего белка и общих иммуноглобулинов через 24 часа после рождения было на 17,2% ($p < 0,001$) и 65,3% ($p < 0,001$) соответственно выше, чем в КГ (рисунок 40).

В ЭГ респираторный синдром (клиническая оценка по шкале $WI \geq 5$ баллов) в течение первого месяца жизни диагностировали у 3 (10,0%) телят, бронхопневмонию у 2 (6,7%) особей, в КГ – у 9 (30,0%) и 7 (23,3%) животных соответственно. Эффективность применения препарата «Антимиопатик» коровам-матерям для профилактики респираторных заболеваний у их потомства составила 66,7%. У телят в ЭГ зарегистрирован 1 (3,3%) случай омфалита и 3

(10,0%) случая гастроэнтерита, в КГ – 6 (20,0%) и 13 (43,3%) случаев соответственно.

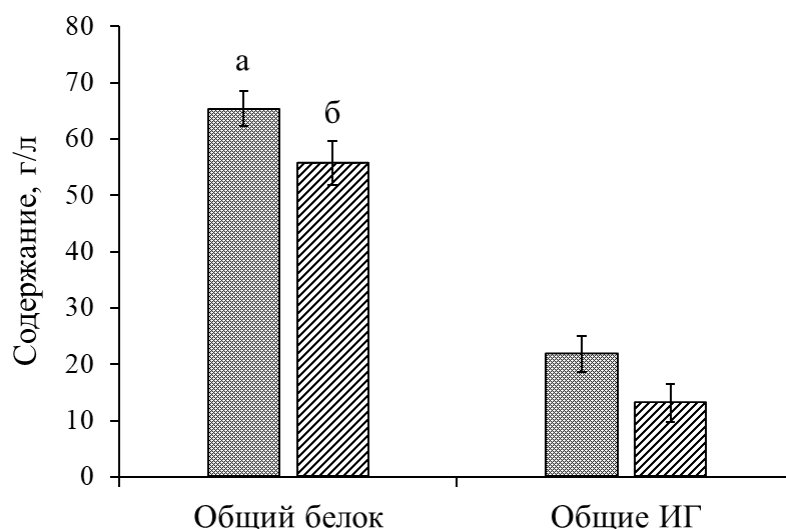


Рисунок 40 – Содержание общего белка и общих иммуноглобулинов (ИГ) в сыворотке крови телят, полученных от коров экспериментальной (а) и контрольной (б) группы, через 24 часа после рождения.

Среднесуточный прирост массы тела за 1-й и 2-й месяцы жизни у телят в ЭГ составил $557,4 \pm 17,4$ и $418,5 \pm 9,8$ г, в КГ – $461,7 \pm 12,2$ и $387,3 \pm 6,6$ г, что на 17,2% ($p < 0,01$) и 9,6% ($p < 0,05$) соответственно меньше. За время наблюдения в КГ пал 1 (3,3%) теленок, среди животных ЭГ падежа не было.

Обсуждение. Практика применения беременным витаминов и микроэлементов в дозах, превышающих физиологические потребности, но не способных привести к неблагоприятным последствиям, приобретает всё большую популярность в медицине и ветеринарии [Cooke R.F., 2019]. Поскольку плод полностью зависит от поступления необходимых для его развития микроэлементов через плаценту, дополнительное введение в рацион матери цинка, меди, марганца и кобальта отчасти может компенсировать нарушения их трансплацентарного переноса [Hidiroglou M. et al., 1981; Hostetler

C.E. et al., 2003; Pepper M.R. et al., 2012]. Практика ведения беременности у женщин часто включает дополнительное включение в рацион цинка и меди, несмотря на то, что эти элементы присутствуют в необходимом количестве в их основной диете [Lapido O.A., 2000].

Следуя этому обоснованию, R.S. Marques и соавт. (2016) изучили влияние дополнительного включения в основной рацион глубоководных коров, сбалансированный по энергии, белкам, витаминам, макро- и микроэлементам, органических и неорганических форм цинка, меди, марганца и кобальта на постнатальный рост и здоровье потомства. Исследование включало одну контрольную группу коров, получавшую только основной рацион (CON), и две опытные группы, получавшие дополнительно к основному рациону неорганические (INR) и органические (AAC) формы микроэлементов соответственно. Все коровы и полученные от них телята содержались в одинаковых условиях. Авторы обнаружили, что содержание цинка, меди и кобальта в печени у коров из групп INR и AAC было достоверно выше по сравнению с контрольной группой CON, также как и кобальта в котиледонах плаценты и печени новорожденных телят, полученных от коров этих групп. Однако содержание меди в котиледонах плаценты и цинка и меди в печени новорожденных телят было увеличено только в группе AAC по сравнению с контрольной группой CON. При отъеме телята, полученные от коров группы CON, весили в среднем на 11 и 24 кг соответственно меньше, чем потомство коров групп INR и AAC, и разница в привесах сохранялась вплоть до убоя. Телята, полученные от коров групп INR и AAC, показали лучшую, по сравнению с потомством животных контрольной группы CON, реакцию на стресс, связанный с отъемом и вакцинацией, в частности, более низкий уровень кортизола в плазме крови. Это наблюдение подтверждает выводы P. Moriel и соавт. (2016) о том, что уровень микроэлементного питания матери влияет на нейроэндокринные реакции потомства, вызванные стрессовыми стимулами. Что

ещё более важно, среди потомства коров группы ААС респираторные заболевания регистрировались реже (20,0%), чем у телят в группах INR (59,1%) и CON (42,3%). Результаты исследования R.S. Marques и соавт. (2016) позволяют считать, что устойчивость телят к респираторным заболеваниям в большей степени связана с обеспеченностью их во внутриутробный период цинком и медью, нежели марганцем и кобальтом. Изучая внутриутробные причины респираторных заболеваний, мы обнаружили, что оксидативный стресс у телят с ВЗРП ассоциирован, главным образом, с дефицитом селена и меди, и в меньшей степени – цинка и марганца (данные представлены в подразделе 2.2.1.2). Исследования R. Woynе и соавт. (1981) и P.M. Torge и соавт. (1996) выявили, что нейтрофилы, полученные от телят с дефицитом селена и/или меди, имеют пониженную фагоцитарную и антиоксидантную активность. В тоже время L. Frank и соавт. (1987), G.M. Rickett и соавт. (1990) и E.B. Kegley и соавт. (2016) сообщали, что обеспеченность плода цинком и марганцем важна для поддержания функциональной активности каталазы и СОД в крови и легких и эффективной работы иммунной системы новорожденного.

Описанные в литературе эффекты применения витаминов А и Е для снижения риска развития респираторных заболеваний у телят довольно противоречивы [Kegley E.B. et al., 2016]. J.D. Rivera и соавт. (2002), G.C. Duff и соавт. (2007) и J. Jee и соавт. (2013) сообщали о повышении гуморального иммунитета и снижении частоты респираторных заболеваний у телят. В тоже время M.A. Gorocisca-Buenfil и соавт. (2008) в своей работе и P. Cusack и соавт. (2009) при мета-анализе результатов 35 независимых экспериментов не обнаружили каких-либо положительных эффектов от их применения.

Результаты настоящего исследования показали, что применение коровам за 60, 40 и 20 дней до предполагаемого отела препарата «Антимиопатик» в разовой дозе 10 мл, содержащей витамин А 300000 МЕ, витамин Е 400 мг, селен 8,0 мг, марганец 4,0 мг, цинк 2,0 мг, медь 1,0 мг и кобальт 0,2 мг,

способствовало повышению функциональной активности системы антиоксидантной защиты и снижению оксидативного стресса, более ранней (по сравнению с контрольной группой) компенсации послеродовой гипоксии и ацидоза, улучшению гемопоза, состояния клеточных мембран, формирования колострального иммунитета и снижению частоты респираторных заболеваний (10,0% против 30,0% в контрольной группе) у полученных от них телят. Наши данные согласуются с выводами И.А. Белькевич (2014), о том, что применение препарата «Антимиопатик» глубокостельным коровам повышает содержание эритроцитов, гемоглобина и неферментативных антиоксидантов (альбумин, церулоплазмин, мочевины) в крови у полученных от них телят, но не подтверждают обнаруженное автором повышение уровня лейкоцитов. В нашем эксперименте общее число лейкоцитов в крови телят достоверно не различалось между группами (см. таблицу 41). Однако изменения в лейкограмме у животных экспериментальной группы – увеличение лимфоцитарно-нейтрофильного соотношения (на 103,3%), снижение лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (на 54,6%) и ядерного индекса сдвига (на 53,3%) – свидетельствовали о снижении стрессовой нагрузки [Горизонтов П.Д. и соавт., 1983; Власов В.В., 1994; Волчегорский И.А. и соавт., 2000], что согласуется с результатами исследования R.S. Marques и соавт. (2016).

Влияние применения препарата «Антимиопатик» коровам-матерям на состояние ферментативного звена системы АОЗ новорожденных исследовано нами впервые. У телят экспериментальной группы установлено достоверное повышение активности антиоксидантных ферментов в крови (каталазы, ГПО, ГР, СОД) и снижение содержания МДА в крови и выдыхаемом воздухе на 42,6 и 63,2% соответственно по сравнению с контрольной группой (см. таблицу 42), свидетельствующие об улучшении состояния системы ПОЛ-АОЗ.

Известно, чем более выражено состояние оксидативного стресса у новорожденных телят, тем ниже содержание колостральных иммуноглобулинов

в сыворотке их крови [Шахов А.Г. и соавт., 2005; Близначева Г.Н., 2010; Рецкий и соавт., 2010]. Закономерно, что снижение явлений оксидативного стресса у новорожденных экспериментальной группы, способствовало улучшению формирования у них колострального иммунитета: содержание в сыворотке их крови общего белка и общих иммуноглобулинов через 24 часа после рождения было на 17,2 и 65,3% соответственно выше, чем в контрольной группе (см. рисунок 40).

Среди потомства коров, получавших дополнительно к основному рациону инъекции препарата «Антимиопатик», в течение первого месяца жизни респираторные заболевания (клиническая оценка по шкале WI \geq 5 баллов, нуждающиеся в лечении) регистрировали реже в 3,0 раза, а бронхопневмонию в 3,5 раза по сравнению с контрольной группой. Кроме того, применение препарата «Антимиопатик» матерям способствовало снижению заболеваемости новорожденных телят омфалитом (в 6,1 раза) и гастроэнтеритом (в 4,3 раза), повышению их сохранности (на 3,3%) и среднесуточных приростов массы тела за 1-й (на 33,2%) и 2-й (19,2%) месяцы жизни по сравнению с контролем.

Таким образом, применение коровам за 60, 40 и 20 дней до предполагаемого отела препарата «Антимиопатик» в разовой дозе 10 мл снижает риск развития респираторных заболеваний у новорожденных телят, повышает их сохранность и интенсивность роста в постнатальный период.

Список работ, опубликованных по результатам подраздела 2.2.10:

1. Шабунин, С. В. Респираторные болезни телят: современный взгляд на проблему / С. В. Шабунин, А. Г. Шахов, А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий // Ветеринария. – 2015. – № 5. – С. 3–13.
2. Chernitskiy, A. The effects of the vitamin-mineral drug “Antimiopatik” use in cows during the dry period on postnatal growth and health of the offspring / A. Chernitskiy, V. Safonov // Proceedings of 23rd Annual Conference of the European Society for

Domestic Animal Reproduction (ESDAR); 19–22 September 2019, St. Petersburg, Russia. – *Reproduction in Domestic Animals*. – 2019. – Vol. 54, № S3. – P. 131–132. – DOI: 10.1111/rda.13528 (Web of Science).

3. Lyapko, N. Influence of vitamin-mineral drug “Antimiopatik” on reproductive characteristic in cows / N. Lyapko, A. Chernitskiy, V. Safonov // *Proceedings of 23rd Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR); 19–22 September 2019, St. Petersburg, Russia. – Reproduction in Domestic Animals. – 2019. – Vol. 54, № S3. – P. 132. – DOI: 10.1111/rda.13528 (Web of Science).*

4. Сафонов, В. А. Коррекция гипомикроэлементозов у коров как основа устойчивого развития молочного животноводства в биогеохимических провинциях / В. А. Сафонов, А. Е. Черницкий // *Материалы X Всероссийской научно-практической конференции «Устойчивое развитие территорий: теория и практика», 14–16 ноября 2019 г., г. Сибай, в 2-х томах. – Сибай: Сибайский информационный центр – филиал ГУП РБ Издательский дом «Республика Башкортостан», 2019. – Том 2. – С. 225–227.*

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования расширяют современное представление о патогенезе респираторных заболеваний молодняка. Получены новые сведения о влиянии нарушений внутриутробного развития, функционального состояния органов дыхания, метаболического и оксидантно-антиоксидантного статуса новорожденных телят на формирование предрасположенности к респираторным заболеваниям. Определены клиничко-лабораторные показатели беременных коров, позволяющие прогнозировать развитие респираторных заболеваний у их потомства с чувствительностью 66,7-83,3% и специфичностью 77,3-100%.

Разработаны устройство для сбора КВВ и способ определения пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у животных. Описаны изменения в составе РФФ над пробами КВВ у телят в неонатальный период в условиях нормы и при развитии респираторных заболеваний. Предложен новый подход к оценке функционального состояния органов дыхания и неинвазивному контролю респираторных заболеваний у телят, основанный на анализе состава КВВ и РФФ над ним. Выявлен специфический паттерн изменений показателей крови и КВВ, характеризующих оксидантно-антиоксидантный статус и состояние эндогенной интоксикации, у телят при развитии респираторных заболеваний и в саногенезе. С использованием ROC-анализа и радиальных нейронных сетей разработана система прогнозирования развития, течения и исхода респираторных заболеваний у телят в неонатальный период. На основании экспериментальных данных дано патофизиологическое обоснование применения беременным коровам и нетелям препаратов, содержащих микроэлементы (цинка, меди, марганца, селена и кобальта) и витамины (А, Е), участвующие в регуляции системы антиоксидантной защиты, для профилактики респираторных заболеваний у их потомства.

ВЫВОДЫ

1. Развитие респираторных заболеваний у новорожденных телят связано с внутриутробными функциональной недостаточностью фетоплацентарной системы, нарушениями фетоплацентарного кровообращения и эндогенной интоксикацией, сопровождающими преэклампсию. У телят, полученных от матерей с преэклампсией, бронхопневмония в неонатальный период регистрируется чаще в 2,71 раза, тяжелое течение анемии в 9,68 раза, омфалит в 9,48 раза, сочетанная патология анемия-бронхит в 1,81 раза, омфалит-бронхит в 9,48 раза, гастроэнтерит-бронхит 1,81 раза соответственно по сравнению с потомством коров с физиологическим течением беременности.

2. Внутриутробная задержка развития плода, формирующаяся на фоне дефицита микроэлементов (меди, цинка, марганца, селена и кобальта), сопровождается увеличением частоты респираторных заболеваний у телят в неонатальный период в 2,08 раза, в том числе бронхопневмонии в 7,14 раза, соответственно по сравнению с потомством коров с физиологическим течением беременности, что связано с нарушениями со стороны системы АОЗ и ПОЛ.

3. При соответствии суммы критериев жизнеспособности оптимальному физиологическому уровню (21-27 баллов по шкале VIGOR) транзиторная гипервентиляция у телят завершается к 3-м суткам жизни, компенсация послеродового ацидоза сопровождаются увеличением ДО (на 34,6-47,8%) при неизменной величине МОД и повышением рН КВВ (на 3,0-5,2%) на фоне отсутствия изменений в интенсивности респираторного влаговыведения. При несоответствии суммы критериев жизнеспособности оптимальному физиологическому уровню (менее 20 баллов по шкале VIGOR) у телят транзиторная гипервентиляция продолжается до 7-ми суток при сохранении послеродового ацидоза на фоне повышенной (в 1,6-3,1 раза) интенсивности респираторного влаговыведения.

4. У телят с повышенным содержанием в крови лейкоцитов (более $11,0 \times 10^9/\text{л}$) и сегментоядерных нейтрофилов (более $4,0 \times 10^9/\text{л}$) при рождении респираторные заболевания регистрируются уже в первую неделю жизни, что связано с низкими адаптационными возможностями их гранулоцитарной системы на действие неспецифических (стрессорных) и специфических (бактериальных) факторов.

5. Биохимический статус новорожденных (через 24 ч после рождения) телят, предрасположенных к развитию респираторных заболеваний, характеризуется пониженным содержанием микроэлементов, участвующих в регуляции системы АОЗ (содержание в волосе кисти хвоста цинка, меди, марганца, селена и кобальта соответственно менее 99,7, 7,25, 9,05 мг/кг, 395,5 и 53,3 мкг/кг сухого вещества), кальций-магниевым дисбалансом (кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови менее 3,18: 1, содержание кальция и магния в КВВ менее 4,52 и 1,75 мг/л соответственно), снижением активности ферментативного звена системы АОЗ (активность каталазы в крови менее 27,4 мкмоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{л} \times \text{мин}$ и ГПО менее 8,04 ммоль GSH/л \times мин), накоплением МДА в бронхоальвеолярной жидкости (содержание в КВВ более 48,1 нмоль/л) и молочной кислоты в крови (более 1,83 ммоль/л) на фоне гормональных нарушений (ДГЭА-С менее 0,096 мкмоль/л*, альдостерон менее 76,5 нмоль/л**, соотношение кортизол/ДГЭА-С в сыворотке крови более 3,31: 1*).

Состояние колострального иммунодефицита у новорожденных телят ассоциировано с нарушениями кальций-магниевое гомеостаза и интенсификацией ПОЛ в условиях длительной (более 48 ч после родов) гипоксии и ацидоза.

* и ** При определении методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «НВО Иммунотех» (Россия) и «Diagnostic Biochem Canada Inc.» (Канада) соответственно.

6. Прогнозную информацию о риске развития бронхита у телят в 1-ю неделю жизни несут показатели содержания эстрадиола (менее 116,8 пмоль/л*) и соотношения прогестерон/эстрадиол (более 571,0: 1*) в сыворотке крови их матерей за 30 дней до предполагаемого отела: чувствительность составляет 70,8 и 54,2%, специфичность – 85,7 и 85,7% соответственно. Предикторами развития бронхопневмонии у телят в неонатальный период являются коэффициент интоксикации (более 18,08 усл. ед.), содержание СМП (более 0,555 усл. ед.) и эстрадиола (менее 71,2 пмоль/л*) в сыворотке крови их матерей за 30 дней до предполагаемого отела: чувствительность составляет 85,7, 85,7 и 77,8%, специфичность – 59,1, 81,8 и 77,3% соответственно. Диаметр пупка у основания брюшной стенки телят в первые 3 часа после рождения более 17,5 мм указывает на внутриутробные нарушения фетоплацентарного кровообращения и высокий риск развития бронхопневмонии: чувствительность составляет 88,9%, специфичность – 77,3%.

7. У новорожденных телят концентрация пероксида водорода в выдыхаемом воздухе составляет $0,270 \pm 0,099$ нмоль/100 л и существенно не изменяется в течение первого месяца жизни, при развитии респираторных заболеваний повышается в 3,50-5,01 раза. С завершением транзиторной гипервентиляции у телят КОС характеризуется как компенсированный респираторный алкалоз (75,0%) и компенсированный метаболический ацидоз (25,0%), изменения pO_2 и pCO_2 , вызванные 30-ти секундным апноэ, компенсируются в течение 1 мин за счет увеличения ЧД и ДО.

8. У телят с дыхательной недостаточностью имеет место значительное снижение pO_2 и повышение pCO_2 в крови, которые усугубляются при апноэ; отношение ЧД после апноэ к ЧД до апноэ (в покое) составляет 1,47: 1 и более.

* При определении методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «НВО Иммунотех» (Россия).

Развитие симптомов поражения органов дыхания у телят сопровождается снижением активности системы АОЗ, повышением системной и локальной (легкие) интенсивности ПОЛ, развитием эндогенной интоксикации, снижением рН КВВ, повышением экспирации пероксида водорода, ГГТ, АлАТ, АсАТ и NOx с выдыхаемым воздухом, появлением в РГФ над пробами КВВ аминспиртов, ацетокилот, как продуктов неправильного окисления аминокислот, в том числе микробного происхождения, сероводорода, сульфидов, отсутствующих у здоровых животных, увеличением в пробах общего содержания летучих веществ, особенно гетероатомных, и уменьшением – летучих аминов.

9. При выздоровлении у телят, больных бронхопневмонией, снижается экспирация пероксида водорода, МДА, NOx, ГГТ, АлАТ и АсАТ, в РГФ над пробами КВВ увеличивается содержание паров воды и летучих полярных кислородсодержащих соединений, уменьшается концентрация паров алифатических аминов и гетероциклических соединений.

10. Применение искусственной задержки дыхания (апноэ) на выдохе в течение 30 сек и H₂O₂-индуцированной бронхоконстрикции позволяет проводить диагностику бронхита у телят за 6-12 сут до развития его симптомокомплекса (разгара), когда другие признаки болезни ещё отсутствуют, и согласно оценке шкале WI (0-3 балла) животные считаются здоровыми. Последовательное выполнение пальпации последнего трахеального кольца и 30-ти секундного апноэ для провокации кашля у телят позволяет дифференцировать ранние проявления бронхита и трахеобронхита.

11. Межиндивидуальные различия биоэлементного статуса, активности антиоксидантных ферментов в крови, показателей эндогенной интоксикации, концентрации МДА и пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у телят при первых симптомах бронхита определяют прогноз течения и исхода болезни. У животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, в волосе понижено

содержание селена на 35,4%, меди на 30,2%, цинка на 18,9%, марганца на 8,7% и кобальта на 37,6%, в крови – каталазы на 17,6%, ГПО на 14,3% и СОД на 37,1%, в КВВ – восстановленного глутатиона на 20,1% соответственно по сравнению с особями с неосложненным бронхитом.

12. При клиническом выздоровлении у телят, перенесших бронхопневмонию, может сохраняться повышенное содержание МДА в крови и выдыхаемом воздухе, эндогенная интоксикация и низкие значения рН КВВ, свидетельствующие о функциональной недостаточности системы АОЗ и нарушении КОС. Дополнение общепринятой терапии (этиотропное лечение и новокаиновая блокада грудных внутренностных нервов и симпатических стволов) инфузией 0,6% раствора пероксида водорода на 0,9%-ном растворе хлорида натрия в дозе 0,4 мл/кг и инъекцией витаминно-минерального препарата «Антимиопатик» в дозе 4 мл в 1-е сут лечения способствует устранению этих явлений.

13. Применение коровам-матерям за 60, 40 и 20 дней до предполагаемого отела препарата «Антимиопатик» в разовой дозе 10 мл способствует повышению у новорожденных телят функциональной активности системы АОЗ и снижению оксидативного стресса, более ранней (по сравнению с интактными животными) компенсации послеродовой гипоксии и ацидоза, улучшению гемопоэза, состояния клеточных мембран и формирования колострального иммунитета, профилактируя развитие респираторных заболеваний в неонатальный период.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования риска развития респираторных заболеваний у новорожденных телят определять у коров и нетелей за 30 дней до предполагаемого отела содержание в сыворотке их крови эстрадиола, прогестерона, СМП, ЭКА и рассчитывать коэффициент интоксикации.

Увеличение коэффициента интоксикации более 18,08 усл. ед., СМП более 0,555 усл. ед. и снижение эстрадиола менее 71,2 пмоль/л* в сыворотке крови матерей указывают на высокую вероятность развития у новорожденных бронхопневмонии. При содержании эстрадиола менее 116,8 пмоль/л* и соотношении прогестерон/эстрадиол более 571,0: 1* в сыворотке крови матерей, развитие бронхита у телят прогнозируют в первую неделю жизни. Для прогнозирования состояния телят в баллах по шкале WI на 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сут после рождения, времени появления первых симптомов и разгара бронхита, а также вероятности развития у них бронхопневмонии в неонатальный период использовать программы для ЭВМ № гос. регистрации 2016662738 и 2016661901.

2. Для оценки риска развития бронхопневмонии у телят в первые три часа после рождения измерять диаметр пупка у основания брюшной стенки. Увеличение его свыше 17,5 мм указывает на высокую вероятность развития бронхопневмонии в неонатальный период.

3. У телят первого месяца жизни физиологичным считать содержание пероксида водорода в выдыхаемом воздухе в утренние часы до кормления от 0,146 до 0,435 нмоль/100 л. Содержание пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у телят определять, используя конденсирование и охлаждение выдыхаемого воздуха с помощью устройства для сбора КВВ (патент на полезную модель 134772) и последующее флуориметрическое измерение концентрации пероксида водорода с волной облучения 568 нм и волной эмиссии 581 нм в растворе на основе флуоресцентного красителя Amplex Red Ultra, где 1 мл раствора содержит следующие реагенты: 20 ммоль HEPES (pH 7,4); 1 ммоль ЭДТА; 10 мкмоль Amplex Red Ultra; 4 ед. пероксидазы хрена.

* При определении методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «НВО Иммунотех» (Россия).

4. Для оценки функционального состояния органов дыхания у телят определять ЧД в покое и после нагрузки – 15-ти минутного прогона и 30-ти секундного апноэ на выдохе. Скрытую дыхательную недостаточность у телят диагностировать, если время возвращения ЧД к исходным значениям (в покое) после 15-ти минутного прогона составляет более 4,9 мин, а отношение ЧД после апноэ к ЧД в покое превышает 1,47: 1.

5. При наличии индуцированного кашля диагностировать ранние проявления бронхита (трахеобронхита). Для провокации кашля у телят применять пальпацию последнего трахеального кольца, 30-ти секундное апноэ или внутривенное введение 0,6% раствора пероксида водорода на 0,9%-ном растворе хлорида натрия в дозе 0,4 мл/кг.

6. Для неинвазивной экспресс-диагностики воспалительного процесса в органах дыхания у телят проводить анализ РФФ над КВВ с применением детектирующего устройства типа «электронный нос» на основе массива из трёх пьезосенсоров с базовой частотой колебаний 10-15 МГц, на электроды которых нанесены пленки из ацетоновых растворов бромкрезолового синего (БКС), тритона X-100 (ТХ-100) и хлороформной суспензии многослойных углеродных нанотрубок (МУНТ) с массой покрытия после удаления растворителя 4-10 мкг, регистрацию в программе «электронного носа» максимальных сигналов массива пьезосенсоров за 60 с и расчет показателя воспаления (ПВ) по формуле:

$$ПВ = \frac{\sqrt{\Delta F_{ТХ-100}^2 + \Delta F_{БКС}^2 - \Delta F_{ТХ-100} \cdot \Delta F_{БКС} \cdot \sqrt{2}}}{\sqrt{\Delta F_{БКС}^2 + \Delta F_{МУНТ}^2 - \Delta F_{БКС} \cdot \Delta F_{МУНТ} \cdot \sqrt{2}}},$$

где $\Delta F_{БКС}$ – наибольшее изменение частоты колебания пьезосенсора с пленкой БКС,

$\Delta F_{ТХ-100}$ – наибольшее изменение частоты колебания пьезосенсора с пленкой ТХ-100,

$\Delta F_{\text{МУНТ}}$ – наибольшее изменение частоты колебания пьезосенсора с пленкой МУНТ.

При значениях ПВ более 1,2 следует диагностировать наличие воспалительного процесса в органах дыхания.

7. Осложнение бронхита в виде бронхопневмонии у телят следует прогнозировать при сочетании признаков: температуре тела более $39,5^{\circ}\text{C}$, ЧСС более 100 в минуту, ЧДД более 60 в минуту, значениях ИДН менее 1,2 и индекса Хильдебрандта менее 1,8, а также снижении в крови активности каталазы менее $24,45 \text{ мкмоль } \text{H}_2\text{O}_2/\text{л} \times \text{мин}$, ГПО – $7,91 \text{ ммоль GSH}/\text{л} \times \text{мин}$, АОА плазмы – $33,52\%$, концентрации гемоглобина менее $101,5 \text{ г/л}$ и pO_2 – $26,25 \text{ мм рт. ст.}$, повышении содержания молочной кислоты более $1,68 \text{ ммоль/л}$, СМП в сыворотке крови и ИЭИ более 0,337 и 18,35 усл. ед. соответственно.

8. Для снижения эндогенной интоксикации и коррекции оксидантно-антиоксидантного статуса телят, больных бронхопневмонией, дополнительно к этиотропной и регулирующей нервно-трофическую функцию терапии в 1-е сут лечения следует применять внутривенно 0,6% раствор пероксида водорода на 0,9%-ном растворе хлорида натрия в дозе $0,4 \text{ мл/кг}$ и внутримышечно витаминно-минеральный препарат «Антимиопатик» в дозе 4 мл.

9. С целью снижения риска развития респираторных заболеваний у новорожденных телят, коровам и нетелям за 60, 40 и 20 дней до предполагаемого отела инъектировать витаминно-минеральный препарат «Антимиопатик» в разовой дозе 10 мл.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение особенностей постнатального морфогенеза органов дыхания у телят с разным уровнем физиологической зрелости при рождении, выяснение влияния эпигенетических факторов на формирование устойчивости и

предрасположенности новорожденных к развитию респираторных заболеваний, расширение методов их неинвазивной диагностики и контроля эффективности лечения, в том числе по составу носовой слизи и выдыхаемого воздуха.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха
- ФПН – функциональная недостаточность фетоплацентарной системы
- СМП – среднемолекулярные пептиды
- ИЭИ – индекс эндогенной интоксикации
- ЭКА – «эффективная» концентрация альбумина
- ОКА – «общая» концентрация альбумина
- КИ – коэффициент интоксикации
- ИТ – индекс токсичности
- ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат
- ВЗРП – внутриутробная задержка развития эмбриона и плода
- АОЗ – антиоксидантная защита
- ПОЛ – пероксидное окисление липидов
- МДА – малоновый диальдегид
- ГПО – глутатионпероксидаза
- ГР – глутатионредуктаза
- СОД – супероксиддисмутаза
- АОА – антиокислительная активность
- H_2O_2 – пероксид водорода
- GSH – восстановленный глутатион
- GSSG – окисленный глутатион
- АсАТ – аспартатаминотрансфераза
- АлАТ – аланинаминотрансфераза
- ГГТ – γ -глутамилтрансфераза
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЧД – частота дыхания
- ДО – дыхательный объем
- МОД – минутный объем дыхания

БАЖ – бронхоальвеолярная жидкость
ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы
СЯН – сегментоядерные нейтрофилы
ЛАСК – лизоцимная активность сыворотки крови
ПГ-3 – парагрипп-3
ИРТ – инфекционный ринотрахеит
ЖС – жизнеспособность
КОС – кислотно-основное состояние
 $p\text{CO}_2$ – парциальное давление углекислого газа
 $p\text{O}_2$ – парциальное давление кислорода
Sat.O₂ – насыщение гемоглобина кислородом
АВ – актуальные бикарбонаты
ВВ – сумма бикарбонатов
ВЕ – избыток или дефицит буферных оснований
H₂CO₃ – угольная кислота
АВ/H₂CO₃ – бикарбонатное соотношение
ДН – дыхательная недостаточность
ПВ – показатель воспаления
ВД-БС – вирусная диарея-болезнь слизистых крупного рогатого скота
NO_x – стабильные метаболиты оксида азота
ССЭ – сорбционная способность эритроцитов
РГФ – равновесная газовая фаза
ИМК – изомасляная кислота
ВК – валериановая кислота
СВ – сероводород
ИДН – индекс дыхательной недостаточности

4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, В. Н. Одышка / В. Н. Абросимов // Респираторная медицина. Руководство в 2-х томах. Под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 333–342.
2. Авдеенко, В. С. Патология беременности как фактор возникновения бронхопневмонии у телят // Актуальные проблемы диагностики, терапии и профилактики болезней домашних животных / В. С. Авдеенко, И. И. Калюжный, Н. Д. Баринов // Материалы Международной научно-производственной конференции, посвященной 80-летию факультета ветеринарной медицины ФГОУ ВПО «Воронежский государственный аграрный университет имени К.Д. Глинки». – Воронеж: ВГАУ, 2006. – С. 105–107.
3. Авдеенко, В. С. Перинатальная патология и методы коррекции у крупного рогатого скота (клинико-экспериментальное исследование) / В. С. Авдеенко: Автореф. дисс. ... докт. вет. наук. – Воронеж, 1993. – 43 с.
4. Аверьянов, А. В. Кашель / А. В. Аверьянов // Респираторная медицина. Руководство в 2-х томах. Под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 343–351.
5. Азнабаева, Л. Ф. Иммунологические особенности больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость / Л. Ф. Азнабаева, В. И. Никуличева, Л. С. Козырева // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 9. – С. 52–56.
6. Акатов, В. А. Ветеринарное акушерство и гинекология / В. А. Акатов, Г. А. Конов, А. Н. Поспелов, И. В. Смирнов. Под ред. Г. А. Конова. – Л.: Колос, 1977. – 656 с.
7. Алёхин, Ю. Н. Вероятность возникновения рецидива респираторных болезней у телят ранее переболевших респираторной патологией / Ю. Н. Алёхин, М. С.

- Жуков // Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии, 1-2 октября 2015. – Воронеж: изд-во «Истоки», 2015. – С. 31–33.
8. Алёхин, Ю. Н. Влияние нарушений кормления коров на внутриутробное развитие плода / Ю. Н. Алёхин, О. В. Пригородова // Науковий вісник ветеринарної медицини. – 2014. – № 13 (108). – С. 21–24.
9. Алехин, Ю. Н. Патент 2558850 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ ранней диагностики болезней органов дыхания у телят / Ю. Н. Алехин, О. В. Пригородова, М. С. Жуков; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2014123919/15; заявл. 10.06.2014; опубл. 10.08.2015, Бюл. № 22. – 9 с.
10. Алёхин, Ю. Н. Перинатальная патология у крупного рогатого скота и фармакологические аспекты её профилактики и лечения / Ю. Н. Алёхин: Дисс. ... докт. вет. наук. – Воронеж, 2013. – 405 с.
11. Анаев, Э. Х. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (Обзор зарубежной литературы) / Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С. 57–66.
12. Анаев, Э. Х. Исследование рН конденсата выдыхаемого воздуха при воспалительных заболеваниях легких / Э. Х. Анаев, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2005. – № 5. – С. 75–79.
13. Анаев, Э. Х. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания / Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 12–20.

14. Анаев, Э. Х. Неинвазивный метод (конденсат выдыхаемого воздуха) в диагностических и лечебных программах при заболеваниях органов дыхания / Э. Х. Анаев: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2005. – 233 с.
15. Андронов, С. В. Изменение показателей железоиндуцированной хемилюминесценции у жителей Крайнего Севера в зависимости от климатогеографических условий / С. В. Андронов, А. А. Лобанов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – № 4 (1). – С. 73–77.
16. Анохин, Б. М. Внутренние незаразные болезни сельскохозяйственных животных / Б. М. Анохин, В. М. Данилевский, Л. Г. Замарин, Х. З. Ибрагимов, И. М. Карпуть, И. П. Кондрахин, А. В. Коробов, Л. М. Обухов, Ф. Ф. Порохов, В. С. Слугин, Н. А. Судаков, В. А. Телепнев; Под ред. В. М. Данилевского. – М.: Агропромиздат, 1991. – С. 134–139.
17. Аршавский, И. А. Физиология сердечно-сосудистой и дыхательной систем в связи с особенностями энергетики в различные возрастные периоды / И. А. Аршавский // Возрастная физиология животных. Под ред. К. Б. Свечина и А. В. Квасницкого. – М.: Издательство «Колос», 1967. – С. 198–278.
18. Афифи, А. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен. Пер. с англ. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
19. Бабаскин, П. М. Метод определения пировиноградной кислоты в крови / П. М. Бабаскин // Лабораторное дело. – 1976. – № 8. – С. 41–44.
20. Баймишев, Х. Б. Биологические основы ветеринарной неонатологии: монография / Х. Б. Баймишев, Б. В. Криштофорова, В. В. Лемещенко, И. В. Хрусталева, Ж. Г. Стегней. – Самара: РИЦ СГСХА, 2013. – 452 с.
21. Бакаев, О. А. Неспецифические бронхопневмонии телят в промышленном комплексе по выращиванию и откорму молодняка крупного рогатого скота и меры их профилактики / О. А. Бакаев: Дисс. ... канд. вет. наук. – Душанбе, 1985. – 168 с.

22. Баринаова, И. В. Особенности морфологической и пространственной структуры плаценты при антенатальной гипоксии плода / И. В. Баринаова, С. В. Савельев, Ю. Б. Котов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – № 1. – С. 25–31.
23. Беляков, И. М. Диагностика внутренних незаразных болезней сельскохозяйственных животных / И. М. Беляков. – М.: Колос, 1975. – 45 с.
24. Бестужева, С. В. Биохимическое исследование нереспираторной функции легких по конденсату паров выдыхаемого воздуха у здоровых лиц, у больных с заболеваниями легких и при сердечно-сосудистой патологии (методические рекомендации) / С. В. Бестужева. – Минск, 1985. – 17 с.
25. Блинецова, Г. Н. Биохимические параметры конденсата выдыхаемого воздуха телят / Г. Н. Блинецова, А. Е. Черницкий, А. А. Ковалев, М. И. Рецкий, Н. Е. Папин // Ветеринария. – 2008. – № 3. – С. 44–47.
26. Блинецова, Г. Н. Оксидативный стресс и система оксида азота при постнатальной адаптации и развитии заболеваний у сельскохозяйственных животных / Г. Н. Блинецова: Дисс. ... докт. биол. наук. – Воронеж, 2010. – 284 с.
27. Блинецова, Г. Н. Система антиоксидантной защиты телят при бронхопневмонии / Г. Н. Блинецова, А. А. Ковалев, А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий // Вестник РАСХН. – 2008. – № 1. – С. 76–78.
28. Блинецова, Г. Н. Спектрофотометрический метод определения метаболитов оксида азота / Г. Н. Блинецова, Н. В. Ермакова, З. Д. Мохаммед, М. И. Рецкий // Вестник ВГУ. Серия: химия, биология. – 2002. – № 1. – С. 56–60.
29. Бритвина, К. В. Показатели эндогенной интоксикации и функция почек у беременных с портальной гипертензией. К. В. Бритвина, З. В. Васильева, Е. А. Киценко, А. Е. Митичкин, С. В. Апресян // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2013. – № S5. – С. 16–21.

30. Брюс, П. Практическая статистика для специалистов Data Science: пер. с англ. / П. Брюс, Э. Брюс. – Санкт-Петербург: БХВ-Петербург, 2018. – 314 с.
31. Будулов, Н. Р. Респираторные болезни крупного рогатого скота в Дагестане / Н. Р. Будулов: Дисс. ... докт. вет. наук. – Краснодар, 2009. – 335 с.
32. Вагнер, Г. Ф. Колориметрическое определение комплементарной энергии крови / Г. Ф. Вагнер // Лабораторное дело. – 1963. – № 1. – С. 44–46.
33. Васильев, М. Ф. Иммунологические основы комплексного лечения больных кетозом коров и родившихся от них телят / М. Ф. Васильев: Дисс. ... докт. вет. наук. – Санкт-Петербург, 1996. – 392 с.
34. Васькова, Н. А. Диагностическое значение биохимического тестирования конденсата паров выдыхаемого воздуха и жидкости бронхоальвеолярного лаважа при неспецифических заболеваниях легких / Н. А. Васькова: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 1995. – 24 с.
35. Власов, В. В. Реакция организма на внешние воздействия: общие закономерности развития и методологические проблемы исследования / В. В. Власов. – Иркутск: Издательство ИГУ, 1994. – 344 с.
36. Власов, С. А. Фетоплацентарная недостаточность у коров (патогенез, диагностика, профилактика) / С. А. Власов. – Воронеж: ВГАУ, 2000. – 222 с.
37. Волчегорский, И. А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. И. Колесников, В. Э. Цейликман, Н. В. Тишевская. – Челябинск: ЧГПУ, 2000. – 187 с.
38. Вулех, В. М. К оценке резервных возможностей кардиореспираторной системы больных хроническим обструктивным бронхитом / В. М. Вулех: Дисс. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2002. – 138 с.
39. Высокопоясный, А. И. Респираторные болезни телят в промышленном животноводстве в условиях Краснодарского края / А. И. Высокопоясный: Дисс. ... канд. вет. наук. – Краснодар, 2000. – 139 с.

40. Габриэлян, Н. И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: методические рекомендации / Н. И. Габриэлян, Э. Р. Левицкий, А. А. Дмитриев. – М., 1985. – 24 с.
41. Гамбаров, Г. М. Статистическое моделирование и прогнозирование: учебное пособие / Г. М. Гамбаров, Н. М. Журавель, Ю. Г. Королев и др. Под ред. А. Г. Гранберга. – М.: Финансы и статистика, 2000. – 340 с.
42. Гельцер, Б. И. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии / Б. И. Гельцер, Л. Е. Кривенко, В. А. Невзорова, П. А. Лукьянов // Терапевтический архив. – 2000. – № 3. – С. 46–50.
43. Геронимус, И. И. Количественное определение сывороточного гаптоглобина риваноловым методом / И. И. Геронимус // Лабораторное дело. – 1968. – № 4. – С. 206–208.
44. Гисак, С. Н. Модификация метода определения среднемолекулярных пептидов и его использование в детской хирургии / С. Н. Гисак, В. И. Сидельникова, В. М. Лифшиц, О. А. Исайкин, С. В. Мясоедов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1998. – № 12. – С. 53–54.
45. Глотов, А. Г. Длительность и напряженность пассивного и приобретенного иммунитета к респираторным вирусам у телят на молочных комплексах / А. Г. Глотов, Т. И. Глотова, О. В. Семенова, А. А. Никонова // Ветеринария. – 2019. – № 1. – С. 3–9.
46. Глотов, А. Г. Этиология бронхопневмоний крупного рогатого скота на молочных комплексах / А. Г. Глотов, Т. И. Глотова, О. В. Семенова, К. В. Войтова // Ветеринария. – 2014. – № 4. – С. 7–11.
47. Голубева, И. В. Энтеробактерии. Руководство для врачей / И. В. Голубева, В. А. Килессо, Б. С. Киселева, Н. С. Прямухина, С. Д. Татарина, Н. А. Хоменко, Г. В. Ющенко. Под ред. В. И. Покровского. – М.: Медицина, 1985. – 321 с.
48. Горизонтов, П. Д. Стресс и система крови / П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М. И. Федотова. – М.: Медицина, 1983. – 217 с.

49. Гостев, В. С. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов / В. С. Гостев, С. А. Петряшина, А. К. Сааков // Вопросы питания. Труды АМН СССР, том 13, выпуск 2. – М., 1950. – С. 110–113.
50. Гребнева, О. Л. Способ подсчета показателя веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы / О. Л. Гребнева, Е. А. Ткачук, В. О. Чубейко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 17–18.
51. Данилов, С. Ю. Респираторные заболевания телят в промышленном животноводстве / С. Ю. Данилов // Ветеринария. – 2011. – № 3. – С. 12–15.
52. Дашукаева, К. Г. Эндокринные аспекты фетоплацентарной недостаточности у коров в связи гипофункцией половых желез и ее профилактика / К. Г. Дашукаева: Дисс. ... докт. вет. наук. – Ставрополь, 1997. – 291 с.
53. Девялтовская, М. Г. Влияние гипоксии на углеводный обмен в системе мать-плод-новорожденный и коррекция его нарушений / М. Г. Девялтовская: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Минск, 1997. – 23 с.
54. Денисенко, В. Н. Активность лизоцима в биологических жидкостях крупного рогатого скота в норме и при патологии / В. Н. Денисенко // Сельскохозяйственная биология. – 1995. – № 6. – С. 129–135.
55. Джакупов, И. Т. Ветеринарно-технологические основы повышения репродуктивной функции молочного скота в условиях Северного Казахстана / И. Т. Джакупов: Автореф. дисс. ... докт. вет. наук. – Астана, 2009. – 31 с.
56. Дикунина, С. С. Технологическая схема профилактики респираторных болезней новорожденных телят / С. С. Дикунина, Л. П. Плавшак, И. С. Шульга, Н. Н. Шульга // Вестник КрасГАУ. – 2015. – № 12. – С. 198–202.
57. Дмитриев, А. Ф. Патент 2050130 Российская Федерация, МПК А01К 67/02. Способ определения жизнеспособности животных / А. Ф. Дмитриев, А. К. Булашаев, К. Т. Шенжанов; заявители и патентообладатели Ставропольский сельскохозяйственный институт (RU) и Целиноградский

- сельскохозяйственный институт (KZ). – № 5043633/15; заявл. 31.03.1992; опубл. 20.12.1995, Бюл. № 35. – 3 с.
58. Добрых, В. А. Диагностическое значение исследования экспирации эндогенных нелетучих веществ / В. А. Добрых, И. Е. Мун, О. П. Гнатюк // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 86–90.
59. Доценко, А. В. Влияние различных типов кормления сухостойных коров на молочную продуктивность, воспроизводительную способность и качество приплода / А. В. Доценко: Дисс. ... канд. с.-х. наук. – Новосибирск, 2000. – 124 с.
60. Дрейпер, Н. Прикладной регрессионный анализ: В 2-х кн. Кн. 2 / Н. Дрейпер, Г. Смит. Пер. с англ. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Финансы и статистика, 1987. – 351 с.
61. Дуброва, Т. А. Статистические методы прогнозирования / Т. А. Дуброва. – М.: Юнити-Дана, 2003. – 206 с.
62. Енукашвили, А. И. Минеральный состав волосяного покрова крупного рогатого скота в связи с возрастом, полом, сезоном года и физиологическим состоянием / А. И. Енукашвили: Дисс. ... канд. биол. наук. – Санкт-Петербург, 1992. – 227 с.
63. Ефанова, Л. И. Бактериальные и вирусные патогены у телят с синдромом диареи и пневмонии / Л. И. Ефанова, О. А. Манжурина, М. М. Свиридов, В. В. Давыдова // Ветеринария. – 2012. – № 7. – С. 26–30.
64. Ефанова, Л. И. Диагностика и профилактика наиболее распространенных инфекционных болезней телят и поросят. Учебное пособие / Л. И. Ефанова. – Воронеж: ВГАУ, 1991. – 128 с.
65. Ефанова, Л. И. Защитные механизмы организма. Иммунодиагностика и иммунопрофилактика инфекционных болезней животных / Л. И. Ефанова, Е. Т. Сайдуллин. Под ред. Шахова А.Г. – Воронеж: ВГАУ, 2004. – 391 с.

66. Ефанова, Л. И. Иммуный статус телят и качество молозива при факторных инфекциях / Л. И. Ефанова, О. А. Манжурина, В. И. Моргунова, М. И. Адодина // Ветеринария. – 2012. – № 10. – С. 28–31.
67. Жеденов, В. Н. Легкие и сердце животных и человека (в естественно-историческом развитии) / В. Н. Жеденов. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательство «Высшая школа», 1961. – 478 с.
68. Жуков, М. С. Влияние интегральных показателей внешнего дыхания и эндогенной интоксикации на развитие рецидивов у телят, перенёсших бронхопневмонию / М. С. Жуков // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С. 849.
69. Жуков, М. С. Функционально-метаболические нарушения у телят при бронхопневмонии в период реконвалесценции и их фармакотерапевтическая коррекция / М. С. Жуков: Дисс. ... канд. вет. наук. – Саратов, 2017. – 199 с.
70. Задорожный, Д. В. Свободные аминокислоты сыворотки крови, их метаболиты и резистентность при колибактериозе телят / Д. В. Задорожный: Дисс. ... канд. биол. наук. – Воронеж, 2000. – 152 с.
71. Зенков, Н. К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. – М.: МАИК «Наука / Периодика», 2001. – 343 с.
72. Зинчук, В. В. Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние при реперфузии печени / В. В. Зинчук, М. Н. Ходосовский, И. К. Дремза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2002. – № 4. – С. 8–11.
73. Золотарев, А. И. Омфалит новорожденных телят / А. И. Золотарев: Дисс. ... докт. вет. наук. – Воронеж, 2011. – 386 с.
74. Золотарев, А. И. Патент 2320254 Российская Федерация, МПК А61В 1/267, А61D 99/00. Способ ранней диагностики трахеобронхита у новорожденных телят / А. И. Золотарев, А. Г. Шахов, М. И. Рецкий, Г. Н. Блинецова;

- заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт, патологии, Фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2006142989/13; заявл. 04.12.2006; опубл. 27.03.2008, Бюл. № 9. – 7 с.
75. Золотарев, А. И. Связь респираторных болезней телят с омфалитом / А. И. Золотарев, А. Е. Черницкий, Л. Ю. Сашина // Проблемы ветеринарной медицины и зооэкологии Российского и Азиатско-Тихоокеанского регионов : материалы первой междунар. науч.-практ. конф., 13–15 июня 2012 г. – Благовещенск, 2012. – С. 56–58.
76. Иванов, М. Г. Размерность и подобие / М. Г. Иванов. – Долгопрудный, 2013. – 68 с.
77. Каверин, Н. Н. Оксидантно-антиоксидантный статус новорожденных телят и влияние на него селеноорганического препарата селекор / Н. Н. Каверин: Дисс. ... канд. биол. наук. – Воронеж, 2005. – 206 с.
78. Каграманова, К. А. Сравнительная характеристика методов определения активности лизоцима / К. А. Каграманова, З. В. Ермольева // Антибиотики. – 1966. – № 11(10). – С. 917–919.
79. Калаева, Е. А. Теоретические основы и практическое применение математической статистики в биологических исследованиях и образовании: учебник / Е. А. Калаева, В. Г. Артюхов, В. Н. Калаев. – Воронеж: ВГУ, 2016. – 284 с.
80. Калюжный, И. И. Влияние состояния агроэкосистемы на формирование стационарного неблагополучия по болезням молодняка крупного рогатого скота / И. И. Калюжный, Ю. В. Калинкина, А. А. Федорин, В. Н. Чучин, М. С. Жуков // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 10. – С. 35–42.
81. Карпуть, И. М. Иммунная реактивность и болезни телят: монография / И. М. Карпуть, С. Л. Борознов. – Витебск: ВГАВМ, 2008. – 289 с.

82. Климанов, И. А. Стандартизация преаналитического этапа исследования конденсата выдыхаемого воздуха / И. А. Климанов, С. К. Соодаева, А. В. Лисица, В. Б. Кудрявцев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2006. – № 2. – С. 53–55.
83. Колчина, А. Ф. Болезни беременных и перинатальная патология у животных / А. Ф. Колчина. – Екатеринбург, 1999. – 114 с.
84. Колчина, А. Ф. Фетоплацентарная недостаточность и токсикозы беременных коров в техногенно-загрязненных районах Урала и методы их профилактики / А. Ф. Колчина: Автореф. дис. ... докт. вет. наук. – Воронеж, 2000. – 40 с.
85. Кононихин, А. С. Протеомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха в целях диагностики патологий дыхательной системы / А. С. Кононихин, К. Ю. Федорченко, А. М. Рябоконт, Н. Л. Стародубцева, И. А. Попов, М. Г. Завьялова, Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин, С. Д. Варфоломеев, Е. Н. Николаев // Биомедицинская химия. – 2015. – № 61 (6). – С. 777–780.
86. Коренман, Я. И. Определение муравьиной и уксусной кислот в воздухе методом пьезокварцевого микровзвешивания / Я. И. Коренман, Н. Н. Попова, Т. А. Кучменко // Журнал прикладной химии. – 2007. – Том 80, № 6. – С. 977–982.
87. Коренман, Я. И. Сенсорометрическое определение карбоновых кислот С1-С3 в воздухе / Я. И. Коренман, Н. Н. Попова, Т. А. Кучменко // Журнал аналитической химии. – 2008. – Том 63, № 1. – С. 94–98.
88. Кореновский, Ю. В. Влияние гипоксии на оксидативный метаболизм плода / Ю. В. Кореновский: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Барнаул, 2006. – 24 с.
89. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, А. И. Иванова, И. Т. Майорова, В. А. Токарева // Лабораторное дело. – 1988. – № 4. – С. 44–47.

90. Костына, М. А. Гипоиммуноглобулинемия новорожденных телят / М. А. Костына: Автореф. дисс. ... докт. вет. наук. – Воронеж, 1997. – С. 14–35.
91. Косухин, А. В. Естественная резистентность и газоэнергетический обмен у новорожденных телят в зависимости от состояния молочной железы коров в сухостойный период / А. В. Косухин: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Курск, 2005. – 24 с.
92. Котенева, С. В. Частота выявления генома респираторно-синцитиального вируса у крупного рогатого скота при вспышках бронхопневмоний на молочных комплексах / С. В. Котенева, К. В. Войтова, Т. И. Глотова, И. Я. Строганова, А. Г. Глотов // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2016. – № 3. – С. 18–21.
93. Криштофорова, Б. В. Морфологические критерии жизнеспособности организма неонатальных телят / Б. В. Криштофорова // Ученые записки УО ВГАВМ. – 2011. – № 47. – С. 259–262.
94. Криштофорова, Б. В. Пренатальное недоразвитие и жизнеспособность продуктивных животных в неонатальный период / Б. В. Криштофорова, П. Н. Гаврилин // Вісник Білоцерівського Державного аграрного університету. – Білацерква, 1998. – Вып. 5. – Ч. 1. – С. 87–90.
95. Криштофорова, Б. В. Провизорные органы и жизнеспособность новорожденных животных: монография / Б. В. Криштофорова, Н. В. Саенко. – Санкт-Петербург: Издательство «Лань», 2018. – 404 с.
96. Криштофорова, Б. В. Структурно-функциональные особенности сосудов фетальной части плаценты коров при различном статусе организма новорожденных телят / Б. В. Криштофорова, Н. В. Саенко // Актуальні проблеми ветеринарної медицини в умовах сучасного ведення тваринництва: наук. практи. конф. 26 травня – 2 червня 2003 р. – А.Р. Крим, 2003. – С. 330–332.

97. Кругликова, Г. О. Глутатионпероксидазна та глутатион-редуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію / Г. О. Кругликова, И. М. Штутман // Укр. біохим. журн. – 1976. – № 48. – С. 223–228.
98. Кудрявцев, А. А. Клиническая гематология животных / А. А. Кудрявцев, Л. А. Кудрявцева. – М., 1974. – 399 с.
99. Кудряшов, А. А. Патологоанатомическая диагностика инфекционных респираторных болезней крупного рогатого скота в агрохозяйствах / А. А. Кудряшов, В. И. Балабанова, Е. В. Беляева, Д. Н. Пудовкин // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2017. – № 1 (33). – С. 59–65.
100. Кузьмин, В. А. Эффективность вакцинопрофилактики респираторных вирусных инфекций крупного рогатого скота в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации / В. А. Кузьмин, Ю. Ю. Данко, Л. С. Фогель, О. Р. Полякова, А. С. Кисиль, А. В. Цыганов, Н. П. Пономаренко // Иппология и ветеринария. – 2017. – № 3(25). – С. 76–81.
101. Кукина, О. В. Хирургический метод лечения синуситов у телят / О. В. Кукина // Международный вестник ветеринарии. – 2015. – № 3. – С. 13–18.
102. Кучменко, Т. А. Инновационные решения в аналитическом контроле / Т. А. Кучменко. – Воронеж: ВГТА, 2009. – 252 с.
103. Кучменко, Т. А. Информативность выходных сигналов «электронного носа» на пьезосенсорах / Т. А. Кучменко, А. А. Шуба // Аналитика и контроль. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 72–84.
104. Кучменко, Т. А. Определение микроконцентраций сероводорода в потоке газа с применением пьезодетектора / Т. А. Кучменко, Ж. Ю. Кочетова, Ю. Е. Силина, Я. И. Коренман, Л. А. Кулин, И. В. Лапицкий // Журнал аналитической химии. – 2007. – Т. 62, № 8. – С. 866–873.
105. Кучменко, Т. А. Особенности микровзвешивания следовых содержаний алкиламинов на полимерных и твердотельных тонких пленках / Т. А.

- Кучменко, Р. У. Умарханов // Журнал аналитической химии. – 2013. – Т. 68, № 4. – С. 397–405.
106. Кучменко, Т. А. Особенности сорбции паров аминов на тонких пленках кислотно-основных индикаторов / Т. А. Кучменко, А. А. Мишина // Журнал аналитической химии. – 2011. – Т. 66, № 8. – С. 816–823.
107. Кучменко, Т. А. Оценка состояния биологических проб по составу равновесной газовой фазы с применением мультисенсорной системы / Т. А. Кучменко, А. А. Шуба, И. А. Тюркин, В. В. Битюкова // Журнал аналитической химии. – 2014. – Т. 69, № 5. – С. 534–543.
108. Кучменко, Т. А. Оценка сродства некоторых сорбентов к алифатическим спиртам / Т. А. Кучменко, Н. В. Семенякина, Я. И. Коренман // Журнал прикладной химии. – 1999. – Т. 72, № 8. – С. 1285–1292.
109. Кучменко, Т. А. Пример решения идентификационных задач в методе пьезокварцевого микровзвешивания смесей некоторых органических соединений / Т. А. Кучменко, А. А. Шуба, Н. В. Бельских // Аналитика и контроль. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 151–161.
110. Кучменко, Т. А. Разработка датчика, газоанализатора и детектора аммиака на основе пьезосенсора / Т. А. Кучменко, Р. У. Умарханов, Ж. Ю. Кочетова, Н. В. Бельских // Журнал аналитической химии. – 2012. – Т. 67, № 11. – С. 1032–1039.
111. Лазебник, Л. Б. Полиморбидность при воспалительных заболеваниях кишечника / Л. Б. Лазебник, А. Э. Лычкова, З. Ф. Михайлова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 1. – С. 35–38.
112. Лемещенко, В. В. Особенности провизорных структур легких и печени ягнят в неонатальный период / В. В. Лемещенко, Н. С. Кузина, Т. П. Скобельская // Ветеринария. – 2017. – № 12. – С. 48–52.

113. Леонова, И. А. Маркеры воспаления и немедикаментозная коррекция в оптимизации лечения острой пневмонии у детей / И. А. Леонова: Дисс. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2006. – 204 с.
114. Литвицкий, П. Ф. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы / П. Ф. Литвицкий, Т. Г. Синельникова // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 52–59.
115. Лободин, К. А. Фундаментальные и прикладные аспекты контроля за воспроизводительной функцией молочных коров в сухостойный и послеродовой периоды / К. А. Лободин, А. Г. Нежданов // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. – № 3. – С. 97–103.
116. Лосев, Н. И. Физико-химический гомеостаз организма / Н. И. Лосев, В. А. Войнов // Гомеостаз. Под ред. П. Д. Горизонтова. – М.: Медицина, 1981. – С. 186–240.
117. Луканская, Е. Н. Особенности кислотно-основного, газового, метаболического состояния крови пуповины при хронической и острой гипоксии плода / Е. Н. Луканская // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2013. – № 1 (25). – С. 76–83.
118. Магомедов, М. З. Бронхопневмония телят, её патогенез, функциональная морфология и фармакотерапия композиционными пролонгированными препаратами / М. З. Магомедов: Дисс. ... докт. вет. наук. – Воронеж, 2007. – 282 с.
119. Макаревич, Н. А. Лизосомально-катионный тест для оценки уровня резистентности организма крупного рогатого скота / Н. А. Макаревич // Ветеринария. – 1988. – № 5. – С. 26–28.
120. Малявко, В. А. Авансированное кормление сухостойных коров и нетелей в предотельный период и их молочная продуктивность / В. А. Малявко: Дисс. ... канд. биол. наук. – М., 2012. – 177 с.

121. Маннапова, Р. Т. Иммуноцитологические реакции в костном мозге и их коррекция при диарейном синдроме у новорожденных телят / Р. Т. Маннапова, Е. В. Малик, Б. В. Уша, И. А. Русанов // Аграрный вестник Урала. – 2011. – № 7 (86). – С. 16–20.
122. Матюков, В. С. Патент 2313496 Российская Федерация, МПК А01К 67/02. Способ прогнозирования жизнеспособности животных / В. С. Матюков, З. А. Пяткова, Н. М. Меркова, С. Н. Яноваев, Е. В. Чередова; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Научно-исследовательский и проектно-технологический институт агропромышленного комплекса Республики Коми (RU). – № 2005134597/13; заявл. 08.11.2005; опубл. 20.12.2007, Бюл. № 35. – 7 с.
123. Мельничук, Д. О. Кислотно-основний гомеостаз організму новонароджених телят / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, М. І. Цвіліховський // Укр. біохім. журнал. – 2001. – Том 73, № 6. – С. 123–126.
124. Меньшиков, В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая, З. М. Андреева, А. С. Анкирская, И. С. Балаховский, Д. В. Белокриницкий, С. Д. Воропаева, Е. Н. Гаранина, Т. И. Лукичева, Н. Г. Плетнева, А. Я. Смолянский. Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 240 с.
125. Миллер, Ю. И. Молекулярные основы флюоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови / Ю. И. Миллер, Г. Е. Добрецов // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1994. – № 5. – С. 20–22.
126. Минченко, Б. И. Магний: клиническая значимость определения в сыворотке крови / Б. И. Минченко // Лабораторная медицина. – 1999. – № 2. – С. 73–77.
127. Мирошниченко, М. С. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфофункциональные особенности органов мочевыделительной системы

- плодов и новорожденных / М. С. Мирошниченко, В. Д. Марковский, И. В. Сорокина / Морфология. – 2013. – Т. VII, № 2. – С. 57–60.
128. Мисайлов, В. Д. Проблема гестоза у беременных животных в молочном скотоводстве и свиноводстве / В. Д. Мисайлов, А. Г. Нежданов, В. Н. Коцарев, М. Н. Кочура, В. И. Михалев, О. Н. Скрыльников, С. М. Сулейманов, А. И. Золотарев // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2007. – Специальный выпуск. – С. 13.
129. Митюшин, В. В. Диспепсия новорожденных телят / В. В. Митюшин. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Росагропромиздат, 1988. – 92 с.
130. Михин, Г. Г. Определение жизнеспособности новорождённых телят / Г. Г. Михин // Известия ОГАУ. – 2010. – № 1. – С. 66–68.
131. Мищенко, В. А. Анализ заболеваемости молодняка крупного рогатого скота молочных пород респираторными инфекциями / В. А. Мищенко, Д. К. Павлов, В. В. Думова, А. В. Мищенко, М. Ю. Киселев, А. А. Нестеров // Ветеринария Кубани. – 2008. – № 6. – С. 2–4.
132. Мищенко, В. А. Особенности массовых ассоциированных респираторных заболеваний взрослого КРС / В. А. Мищенко, В. В. Думова, О. Ю. Черных // Ветеринария Кубани. – 2011. – № 2. – С. 6–7.
133. Мищенко, В. А. Проблема респираторной патологии новорожденных телят / В. А. Мищенко, А. В. Мищенко, О. Ю. Черных // Ветеринария Кубани. – 2013. – № 6. – С. 19–20.
134. Мищенко, В. А. Состояние проблемы респираторных болезней молодняка крупного рогатого скота / В. А. Мищенко, Д. К. Павлов, В. В. Думова, А. В. Мищенко, М. Ю. Киселев // Ветеринария Кубани. – 2008. – № 5. – С. 6–7.
135. Мотавкин, П. А. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких / П. А. Мотавкин, Б. И. Гельцер. – М.: Наука, 1998. – 366 с.

136. Мустакимов, Р. Г. Флюорография в ветеринарии. 2-е издание, переработанное и дополненное / Р. Г. Мустакимов. – М.: Агропромиздат, 1985. – 111 с.
137. Мухорлямов, Ю. И. Органы дыхания / Ю. И. Мухорлямов, А. И. Агранович // Справочник по функциональной диагностике. Под ред. И. А. Кассирского. – М.: Издательство «Медицина», 1970. – С. 244–287.
138. Нежданов, А. Г. Внутриутробная задержка развития эмбриона и плода у коров / А. Г. Нежданов, В. И. Михалёв, Н. Т. Климов, Е. В. Смирнова // Ветеринария. – 2014. – № 3. – С. 36–39.
139. Нежданов, А. Г. Клинико-гематологический и биохимический статус коров при гестозе / А. Г. Нежданов, М. И. Рецкий, Ю. Н. Алехин, В. А. Сафонов, В. И. Шушлебин, Н. Е. Папин, Т. П. Брехов, Е. В. Шишкина // Сельскохозяйственная биология. – 2010. – № 4. – С. 118–123.
140. Нефедченко, А. В. Комплексная система диагностики и генетического типирования ведущих возбудителей респираторных болезней крупного рогатого скота на основе методов молекулярной биологии в современных условиях ведения молочного животноводства / А. В. Нефедченко: Дисс. ... докт. вет. наук. – Краснодар, 2018. – 434 с.
141. Овсянникова, Т. О. О гипотермии новорожденных телят / Т. О. Овсянникова // Ветеринария. – 2002. – № 6. – С. 49–52.
142. Осовский, С. Нейронные сети для обработки информации / С. Осовский; Пер. с польского И.Д. Рудинского. – М.: Финансы и статистика, 2004. – 344 с.
143. Пахмутов, В. М. Сведения о незаразных болезнях сельскохозяйственных животных в субъектах Российской Федерации в 2005 г. / В. М. Пахмутов, И. И. Балковой, Ю. В. Бабенко, В. С. Довбыш, Л. М. Сивакова // Ветеринарный консультант. – 2006. – № 6. – С. 3–7.

144. Пермяков, Н. К. Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия / Н. К. Пермяков, М. Ю. Яковлев // Архив патологии. – 1989. – Т. 51, № 12. – С. 74–79.
145. Плященко, С. И. Стрессы у сельскохозяйственных животных / С. И. Плященко, В. Т. Сидоров. – М.: Агропромиздат, 1987. – 192 с.
146. Постникова, Л. Б. Нитрозивный стресс и растворимые дифференцировочные молекулы при обострении хронической обструктивной болезни легких / Л. Б. Постникова, Н. И. Кубышева, М. В. Болдина, Т. В. Ли, И. А. Климанов, В. В. Новиков // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 35–39.
147. Прасмыцкий, О. Т. Особенности эндогенной интоксикации у новорожденных, рожденных от беременных женщин с поздним гестозом / О. Т. Прасмыцкий, А. А. Шматова // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 100–101.
148. Рецкий, М. И. Метаболические адаптации телят в ранний постнатальный период / М. И. Рецкий, Г. Н. Блинецова, С. В. Шабунин. – Воронеж: Издательство ВГУ, 2010. – 228 с.
149. Рецкий, М. И. Методические положения по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма. М. И. Рецкий, С. В. Шабунин, Г. Н. Блинецова, Т. Е. Рогачева, Т. Г. Ермолова, О. Ю. Фоменко, Э. В. Братченко, В. Ю. Дубовцев, Н. Н. Каверин, О. И. Цебржинский. – Воронеж, 2010. – 70 с.
150. Рецкий, М. И. Пероксидное окисление липидов и система антиоксидантной защиты в период ранней постнатальной адаптации телят / М. И. Рецкий, В. С. Бузлама, Н. Н. Каверин, А. И. Золотарев, С. В. Быкова // Сельскохозяйственная биология. – 2004. – № 2. – С. 56–60.
151. Рецкий, М. И. Система антиоксидантной защиты у животных при стрессе и его фармакологической регуляции / М. И. Рецкий: Дисс. ... докт. биол. наук. – Воронеж, 1997. – 396 с.

152. Рецкий, М. И. Тест для оценки пассивного переноса колостральных иммуноглобулинов / М. И. Рецкий, А. Г. Шахов, Г. Н. Блинецова, Н. В. Филатов, Ю. Н. Масьянов // Ветеринария. – 2008. – № 6. – С. 48–50.
153. Родин, П. В. Гистологические изменения в плаценте крупного рогатого скота при гестозе / П. В. Родин, В. С. Авдеенко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 2. – С. 233–235.
154. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Система органов дыхания / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – М.: «Бином», 2005. – С. 25–107.
155. Рослый, И. М. Правила чтения биохимического анализа: Руководство для врача / И. М. Рослый, М. Г. Водолажская. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2014. – 100 с.
156. Рослый, И. М. Сравнительные подходы в оценке состояния человека и животных: 4. Субстраты эндотоксикоза и биоэнергетика организма / И. М. Рослый, М. Г. Водолажская // Вестник ветеринарии. – 2008. – № 3 (46). – С. 57–66.
157. Сафонов, В. А. Адаптивные изменения антиоксидантного и гормонального статуса коров / В. А. Сафонов // Ветеринария. – 2011. – № 6. – С. 32–33.
158. Сидельникова, В. И. Эндогенная интоксикация как одна из причин фармакорезистентности. новые подходы лабораторной диагностики / В. И. Сидельникова, В. М. Лифшиц // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 8. – С. 37.
159. Сидоренко, Г. И. Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха (новый способ исследования функций легких) Г. И. Сидоренко, Э. И. Зборовский, Д. И. Левина // Терапевтический архив. – 1980. – № 3. – С. 65–68.
160. Сидоров, М. А. Определитель зоопатогенных микроорганизмов / М. А. Сидоров, Д. И. Скородумов, В. Б. Федотов. – М.: Колос; 1995. – 319 с.

161. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы медицинской химии. – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 263–272.
162. Сисягин, П. Н. Профилактика вирусных респираторных болезней телят / П. Н. Сисягин, Г. Р. Реджепова, К. В. Убитина, Г. В. Зоткин // Ветеринарная патология. – 2003. – № 3. – С. 45–46.
163. Сисягина, Е. П. Разработка средств и способов терапии и профилактики респираторных болезней телят / Е. П. Сисягина: Дисс. ... докт. вет. наук. – Нижний Новгород, 2010. – 317 с.
164. Скорина, И. А. Эффективность аутоотраффузии облученной ультрафиолетовыми лучами крови при болезнях телят / И. А. Скорина, Ю. А. Мазинг, К. А. Самойлова, В. Е. Пигаревский // Ветеринария. – 1988. – № 9. – С. 48–51.
165. Скоупс, Р. Методы очистки белков / Р. Скоупс. – М.: Мир, 1985. – С. 312–314.
166. Смирнов, А. М. Клиническая диагностика внутренних незаразных болезней сельскохозяйственных животных / А. М. Смирнов, П. Я. Конопелько, В. С. Постников, И. М. Беляков, Г. Л. Дугин, Р. П. Пушкарев, В. С. Кондратьев, Н. А. Уразаев. – Л.: Колос. Ленингр. отд-ние, 1981. – С. 26–134.
167. Смирнов, С. В. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели эндогенной интоксикации у обожженных / С. В. Смирнов, О. Б. Матвеева, П. П. Голиков, Т. Г. Спиридонова, К. С. Смирнов, Е. В. Клычникова, Н. Ю. Николаева // Эфферентная терапия. – 2003. – № 2. – С. 33–37.
168. Смирнова, О. В. Определение бактерицидной активности сыворотки крови методом фотонейфелометрии / О. В. Смирнова, Т.А. Кузьмина / Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1966. – № 4. – С. 8–11.

169. Сноз, Г. В. Исследование дыхательной системы // Клиническая диагностика с рентгенологией / Е. С. Воронин, Г. В. Сноз, М. Ф. Васильев, С. П. Ковалев, В. И. Черкасова, А. М. Шабанов, М. В. Щукин; Под ред. Е.С. Воронина. – М.: «КолосС», 2006. – С. 176–221.
170. Соляник, Е. В. Эпидемиологическая и функционально-метаболическая характеристика хронического бронхита и его преморбидных форм на судоремонтном предприятии / Е. В. Соляник: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 1996. – 24 с.
171. Сорокина, С. Э. Внутриматочная гипоксия плода (монография) / С. Э. Сорокина. – М.: Издательство «Директ-Медиа», 2012. – 90 с.
172. Сороковой, В. С. Внутриутробная патология крупного рогатого скота / В. С. Сороковой // Ветеринария. – 1994. – № 10. – С. 37–41.
173. Сороковой, В. С. К вопросу о внутриутробном токсикозе телят / В. С. Сороковой // Клинико-лабораторные исследования и лечение незаразных болезней сельскохозяйственных животных: сборник научных трудов – Омск: Издательство Омского СХИ, 1981. – С. 16–18.
174. Строганова, И. Я. Особенности эпизоотической ситуации по вирусным респираторным болезням крупного рогатого скота в Восточной Сибири / И. Я. Строганова // Вестник КрасГАУ. – 2011. – № 11. – С. 125–128.
175. Сулейманов, С. М. Структурно-функциональная характеристика органов дыхания у телят при бронхопневмонии / С. М. Сулейманов, П. А. Паршин, М. З. Магомедов // Ветеринарная патология. – 2010. – № 4. – С. 84–88.
176. Схатум, А. К. Этиологическая структура респираторных болезней молодняка крупного рогатого скота вирусной этиологии / А. К. Схатум, В. И. Терехов, Н. Ю. Басова, М. А. Староселов, Ю. Е. Федоров, В. В. Пачина, А. Н. Марков, Р. Р. Юлмухаметова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 3 (45). – С. 42–44.

177. Титов, В. Н. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот / В. Н. Титов, С. Г. Осипов. – М.: Издательство Фонда «Клиника XXI века», 2004. – 279 с.
178. Тогайбаев, А. А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун, Р. М. Карибжанова // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
179. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
180. Улько, Л. Г. Теоретичні та практичні аспекти застосування евітселу за бронхопневмонії телят / Л. Г. Улько, А. Є. Рижкова // Вісник СНАУ. – 2014. – № 6. С. 239–242.
181. Уша, Б. В. Клиническое обследование животных / Б. В. Уша, С. В. Шабунин, С. Э. Жавнис. – Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2013. – 364 с.
182. Фархутдинов, У. Р. Состояние процессов свободнорадикального окисления и возможности их коррекции у больных неспецифическими заболеваниями легких / У. Р. Фархутдинов: Дисс. ... докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2003. – 353 с.
183. Федорова, М. В. Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода / М. В. Федорова. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
184. Филиппова, Н. А. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях / Н. А. Филиппова, Л. Ю. Каминская, И. В. Михаленкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 8. – С. 3–9.
185. Филиппович, Ю. Б. Практикум по общей биохимии / Ю. Б. Филиппович, Т. А. Егорова, Г. А. Севастьянова; Под общ. ред. Ю. Б. Филипповича, 2-е изд., перераб. – М.: Просвещение, 1982. – 311 с.

186. Фудин, Н. А. Индекс Хильдебрандта как интегральный показатель физиологических затрат у спортсменов в процессе возрастающей этапно-дозированной физической нагрузки / Н. А. Фудин, К. В. Судаков, А. А. Хадарцев, С. Я. Классина, С. В. Чернышов // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Том 18, № 3. – С. 244–248.
187. Хасина, М. А. Конденсат паров выдыхаемого воздуха в оценке степени нарушения метаболизма бронхолегочной системы при неспецифических заболеваниях легких / М. А. Хасина, С. А. Двинская, С. И. Белоглазова, М. Ю. Хасина, Т. Ф. Пучинская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 5. – С. 15–17.
188. Хасина, М. Ю. Минеральный обмен в легких в условиях нормы и острого воспаления / М. Ю. Хасина: Дисс. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2004. – 130 с.
189. Черницкий, А. Е. Биохимическая характеристика конденсата выдыхаемого воздуха у телят в норме и при респираторной патологии / А. Е. Черницкий: Дисс. ... канд. биол. наук. – Воронеж, 2009. – 203 с.
190. Черницкий, А. Е. Метаболическая и влаговыведительная функция легких у телят при омфалите / А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев, Г. Г. Чусова // Современные проблемы и инновационные подходы к диагностике, лечению и профилактике болезней животных и птиц: материалы междунар. науч.-практ. конф. «Экологические проблемы использования природных и биологических ресурсов в сельском хозяйстве», 31 мая–1 июня 2012 г. – Екатеринбург: Урал. аграр. изд-во, 2012. – С. 259–260.
191. Черницкий, А. Е. Патент 2372051. Российская Федерация, МПК А61D 99/00, А61К 33/14, 33/40. Способ ранней диагностики трахеобронхита у телят / Черницкий А. Е., Рецкий М. И., Шахов А. Г., Золотарев А. И. ; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и

- терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2008124214/13 ; заявл. 16.06.2008 ; опубл. 10.11.2009, Бюл. № 31. – 11 с.
192. Черницкий, А. Е. Патент 2552333. Российская Федерация, МПК G01N 33/48, G01N 33/50. Способ неинвазивной экспресс-диагностики воспалительного процесса в кишечнике у телят / Черницкий А. Е., Сидельникова В. И., Золотарев А. И., Рецкий М. И. ; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU). – № 2014124675/15; заявл. 17.06.2014; опубл. 10.06.2015, Бюл. № 16. – 8 с.
193. Черницкий, А. Е. Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят / А. Е. Черницкий // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. Г.А. Черемисинова и 50-летию Воронежской школы ветеринарных акушеров, 18–19 октября 2012 года, г. Воронеж. – Воронеж: Изд-во «Истоки», 2012. – С. 551–556.
194. Чучалин, А. Г. Одышка. Патофизиологические и клинические аспекты / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 6–16.
195. Шабалов, Н. П. Неонатология: учебное пособие в 2-х томах. / Н. П. Шабалов: Т. 1. 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 109–145.
196. Шабунин, С. В. Бактериальные и вирусные инфекции в патологии воспроизводительной функции коров / С. В. Шабунин, А. Г. Шахов, А. Г. Нежданов / Ветеринария. – 2012. – № 10. – С. 3–8.
197. Шабунин, С. В. Методическое пособие по оценке состояния и фармакологической коррекции мукоцилиарного клиренса при респираторных

- заболеваниях у крупного рогатого скота / С. В. Шабунин, Ю. Н. Алехин, М. С. Жуков, И. Р. Никулина. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2017. – 94 с.
198. Шабунин, С. В. Перинатальная патология у крупного рогатого скота - актуальная проблема ветеринарной медицины / С. В. Шабунин, Ю. Н. Алехин, А. Г. Нежданов // Ветеринария. – 2015. – № 1. – С. 3–10.
199. Шабунин, С. В. Практическое руководство по обеспечению продуктивного здоровья крупного рогатого скота: учебное пособие / С. В. Шабунин, Ф. И. Василевич, А. Г. Нежданов, А. Г. Шахов, Н. Т. Климов, Ю. Н. Алёхин, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий, И. Т. Шапошников; под ред. С. В. Шабунина, Ф. И. Василевича. – Воронеж: Издательство «Антарес», 2011. – 220 с.
200. Шакуров, М. Ш. Новокаиновые блокады в ветеринарии / М. Ш. Шакуров, С. В. Тимофеев, И. Г. Галимзянов. – М.: КолосС, 2007. – 72 с.
201. Шальнова, О. А. Патология легких у лиц призывного возраста (по материалам стационара дневного пребывания пульмонологического центра) / О. А. Шальнова: Дисс. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2004. – 126 с.
202. Шаповалова, Т. Г. Программа патогенетической терапии патологических проявлений адаптивного напряжения как «безвакцинная» методика профилактики респираторных заболеваний у новобранцев / Т. Г. Шаповалова, Н. М. Редько, В. Л. Хацкевич // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 116.
203. Шапошников, И. Т. Влияние нарушения обменных процессов в организме коров-матерей на заболеваемость телят желудочно-кишечными и респираторными болезнями / И. Т. Шапошников, Ю. Н. Бригадиров, В. Н. Коцарев, В. И. Моргунова, Г. Г. Чусова, И. Ф. Клементьева, Т. Г. Ермолова // Ученые записки УО ВГАВМ. – 2018. – Т. 54, № 4. – С. 137–140.
204. Шахов, А. Г. Методические рекомендации по оптимизации формирования колострального иммунитета у новорожденных телят / А. Г. Шахов, С. В.

- Шабунин, М. И. Рецкий, А. И. Золотарёв, Ю. Н. Масьянов, Л. Ю. Сашнина, Г. Н. Блинецова, Ю. Н. Алёхин, Ю. Н. Фёдоров, А. А. Частов, О. А. Скрабневская. – Воронеж: ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии, 2009. – С. 25–26.
205. Шахов, А. Г. Методическое пособие по диагностике и профилактике нарушений антенатального и интранатального происхождения у телят / А. Г. Шахов, Ю. Н. Алёхин, С. В. Шабунин, Л. Ю. Сашнина, Д. В. Федосов, Т. А. Ерина, О. В. Пригородова, И. Р. Сидельникова, А. В. Голубцов. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2013. – 92 с.
206. Шахов, А. Г. Микробиоценоз верхних дыхательных путей у телят с разным иммунным статусом в период адаптации к новым условиям, при возникновении и развитии респираторных болезней / А. Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, Д. В. Федосов, Ю. Н. Алехин, И. Р. Сидельникова // Ветеринарная патология. – 2012. – Т. 41, № 3. – С. 81–87.
207. Шахов, А. Г. Повышение эффективности специфической профилактики факторных инфекций путем коррекции антиоксидантного и иммунного статуса коров и телят / А. Г. Шахов, М. И. Рецкий, Ю. Н. Масьянов, А. И. Золотарев, Ю. Н. Бригадиров, Г. Н. Блинецова, Н. Н. Каверин // Ветеринарная патология. – 2005. – № 3. – С. 84–89.
208. Шахов, А. Г. Респираторные болезни телят / А. Г. Шахов, А. И. Ануфриев, С. М. Сулейманов, А. И. Золотарев, С. И. Першина // Комплексная экологически безопасная система ветеринарной защиты здоровья животных. – М.: ФГНУ «Росинформагротех», 2000. – С. 163–186.
209. Шахов, А. Г. Формирование микробиоценоза верхних дыхательных путей у телят с разным уровнем морфофункционального развития / А. Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, Ю. Н. Алехин, О. В. Пригородова // Вестник РАСХН. – 2014. – № 6. – С. 69–71.

210. Шахов, А. Г. Этиология факторных инфекций животных и меры их профилактики / А. Г. Шахов // Ветеринарная патология. – 2005. – № 3. – С. 22–24.
211. Шерстенников, И. Л. Диагностика, лечение и профилактика гипоксии плода у коров: методические рекомендации / И. Л. Шерстенников. – М.: МГАВМиБ им. К.И. Скрябина, 1997. – 20 с.
212. Шуба, А. А. Оценка состояния биопроб по результатам детектирования массивом пьезосенсоров легколетучих аминов различного строения и алифатических кислот / А. А. Шуба: Дисс. ... канд. хим. наук. – Воронеж, 2013. – 235 с.
213. Шульга, Н. Н. Выявление стресс-чувствительности у новорожденных телят / Н. Н. Шульга, И. С. Шульга, С. С. Дикунина, Л. П. Плавшак // Дальневосточный аграрный вестник. – 2016. – № 2 (38). – С. 76–80.
214. Шульга, Н. Н. Диагностика, профилактика и терапия респираторных болезней телят / Н. Н. Шульга, И. С. Шульга, Л. П. Плавшак // Эффективное животноводство. – 2019. – № 2 (150). – С. 66–69.
215. Шульга, Н. Н. Распространение респираторных болезней телят в Амурской области / Н. Н. Шульга, И. С. Шульга, С. С. Дикунина, Л. П. Плавшак // Дальневосточный аграрный вестник. – 2016. – № 3 (39). – С. 90–93.
216. Щербаков, Г. Г. Внутренние болезни животных. Профилактика и терапия / Г. Г. Щербаков, А. В. Коробов, Б. М. Анохин, И. М. Карпуть, И. П. Кондрахин, В. В. Костиков, С. Н. Копылов, Л. Н. Соколова, С. В. Старченков, Б. В. Уша, В. И. Федюк, А. В. Яшин. под ред. Г. Г. Щербакова, А. В. Коробова. 5-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург: Издательство «Лань», 2009. – 736 с.
217. Щербаков, П. Н. Влияние ассоциации абиотических факторов на организм телят, больных респираторными болезнями вирусной этиологии / П. Н. Щербаков, К. В. Степанова, Н. П. Щербаков, Т. Б. Щербакова // Ветеринарный врач. – 2018. – № 5. – С. 3–8.

218. Юдина, Т. В. Микроэлементный и антиоксидантный статус человека: развитие современных методических проблем донозологической диагностики / Т. В. Юдина, В. Н. Ракитский, М. В. Егорова, А. В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2003. – № 4 (1). – С. 7–11.
219. Яшин, Д. А. Патоморфология ассоциированной бронхопневмонии телят в условиях Нижегородской области и иммунокоррекция гидрохлоридом ксимедона / Д. А. Яшин: Дисс. ... канд. вет. наук. – Нижний Новгород, 2009. – 136 с.
220. Abdallah, A. Systematic review of the diagnostic accuracy of haptoglobin, serum amyloid A, and fibrinogen versus clinical reference standards for the diagnosis of bovine respiratory disease / A. Abdallah, J. Hewson, D. Francoz, H. Selim, S. Buczinski // J Vet Intern Med. – 2016. – Vol. 30, № 4. – P. 1356–1368.
221. Abutarbush, S. M. Evaluation of the diagnostic and prognostic utility of ultrasonography at first diagnosis of presumptive bovine respiratory disease / S. M. Abutarbush, C. M. Pollock, B. K. Wildman, T. Perrett, O. C. Schunicht, R. K. Fenton, S. J. Hannon, A. R. Vogstad, G. K. Jim, C. W. Booker // Can J Vet Res. – 2012. – Vol. 76, № 1. – P. 23–32.
222. Aich, P. Comparative approaches to the investigation of responses to stress and viral infection in cattle / P. Aich, S. Jalal, C. Czuba, G. Schatte, K. Herzog, D. J. Olson, A. Ross, A. A. Potter, L. A. Babiuk, P. J. Griebel // OMICS. – 2007. – Vol. 11, № 4. – P. 413–434.
223. Aldakheel, F. M. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: a systematic review / F. M. Aldakheel, P. S. Thomas, J. E. Bourke, M. C. Matheson, S. C. Dharmage, A. J. Lowe // Allergy. – 2016. – Vol. 71, № 6. – P. 741–757.
224. Alnoor, S. A. Hemodynamic effects of acute pneumonia experimentally induced in newborn calves inoculated with *Pasteurella haemolytica* / S. A. Alnoor,

- R. F. Slocombe, F. J. Derksen, N. E. Robinson // *American Journal of Veterinary Research*. – 1986. – Vol. 47, № 6. – P. 1382–1386.
225. Aly, S. S. Agreement between bovine respiratory disease scoring systems for pre-weaned dairy calves / S. S. Aly, W. J. Love, D. R. Williams, T. W. Lehenbauer, A. Van Eenennaam, C. Drake, P. H. Kass, T. B. Farver / *Animal Health Research Reviews*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 148–150.
226. Aylott, M. The neonatal energy triangle. Part 2: Thermoregulatory and respiratory adaption / M. Aylott // *Paediatr Nurs*. – 2006. – Vol. 18, № 7. – P. 38–42.
227. Babior, B. M. Phagocytes and oxidative stress / B. M. Babior // *Am J Med*. – 2000. – Vol. 109, №1. – P. 33–44.
228. Babiuk, L.A. Use of recombinant bovine alpha 1 interferon in reducing respiratory disease induced by bovine herpesvirus type 1 / L. A. Babiuk, M. J. Lawman, G. A. Gifford // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1987. – Vol. 31, № 5. – P. 752–757.
229. Bach, A. Associations between several aspects of heifer development and dairy cow survivability to second lactation / A. Bach // *J Dairy Sci*. – 2011. – Vol. 94, № 2. – P. 1052–1057.
230. Bach, A. Effects of group composition on the incidence of respiratory afflictions in group-housed calves after weaning / A. Bach, C. Tejero, J. Ahedo // *J Dairy Sci*. – 2011. – Vol. 94. – P. 2001–2006.
231. Bayley, D. L. Validation of assays for inflammatory mediators in exhaled breath condensate / D. L. Bayley, H. Abusriwil, A. Ahmad, R. A. Stockley // *Eur Respir J*. – 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 943–948.
232. Bazzano, M. Metabolomics of tracheal wash samples and exhaled breath condensates in healthy horses and horses affected by equine asthma / M. Bazzano, L. Laghi, C. Zhu, G. E. Magi, E. Serri, A. Spaterna, B. Tesei, F. Laus // *Journal of Breath Research*. – 2018. – Vol. 12, № 4. – 046015.

233. Besser, T. E. Comparison of three methods of feeding colostrum to dairy calves / T. E. Besser, C. C. Gay, L. Pritchett // *J Am Vet Med Assoc.* – 1991. – Vol. 198, № 3. – P. 419–422.
234. Besser, T. E. Decreased colostral immunoglobulin absorption in calves with postnatal respiratory acidosis / T. E. Besser, O. Szenci, C.C. Gay // *J Am Vet Med Assoc.* – 1990. – Vol. 196, № 8. – P. 1239–1243.
235. Bikov, A. Exhaled breath condensate pH / A. Bikov, B. Antus, G. Losonczy, I. Horvath // *Eur Respir Mon.* – 2010. – Vol. 49. – P. 173–182.
236. Blecha, F. S. Shipping suppresses lymphocyte blastogenic responses in Angus and Brahman × Angus feeder calves / F. S. Blecha, L. Boyle, J. G. Riley // *J Anim Sci.* – 1984. – Vol. 59, № 3. – P. 576–583.
237. Bosch, A. A. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract / A. A. Bosch, G. Biesbroek, K. Trzcinski, E. A. Sanders, D. Bogaert // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9, № 3. – e1003057.
238. Bose, C. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation / C. Bose, L. J. Van Marter, M. Laughon, T. M. O'Shea, E. N. Allred, P. Karna, R. A. Ehrenkranz, K. Boggess, A. Leviton // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. e450–e458.
239. Boyne, R. Effects of selenium and copper deficiency on neutrophil function in cattle / R. Boyne, J. R. Arthur // *Journal of Comparative Pathology.* – 1981. – Vol. 91, № 2. – P. 271–276.
240. Braman, S. S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / S. S. Braman // *Chest.* – 2006. – Vol. 129, № 1. – P. 138S–146S.
241. Bregy, L. Real-time mass spectrometric identification of metabolites characteristic of chronic obstructive pulmonary disease in exhaled breath / L. Bregy, Y. Nussbaumer-Ochsner, P. M. Sinues, D. García-Gómez, Y. Suter, T. Gaisl, N. Stebler, M. T. Gaugg, M. Kohler, R. Zenobi // *Clinical Mass Spectrometry.* – 2018. – Vol. 7. – P. 29–35.

242. Buczinski, S. Assessment of L-lactatemia as a predictor of respiratory disease recognition and severity in feedlot steers / S. Buczinski, R. D. Rademacher, H. M. Tripp, M. Edmonds, E. G. Johnson, S. Dufour / *Preventive Veterinary Medicine*. – 2015. – Vol. 118, № 4. – P. 306–318.
243. Buczinski, S. Comparison of thoracic auscultation, clinical score, and ultrasonography as indicators of bovine respiratory disease in preweaned dairy calves / S. Buczinski, G. Forté, D. Francoz, A. M. Bélanger // *J Vet Intern Med*. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 234–242.
244. Bunyan, D. Correlation of exhaled breath condensate pH with invasively measured airway pH in the cow / D. Bunyan, A. Smith, W. Davidson, Y. Yu, P. Urban, L. Naccara, J. Platts-Mills, J. Hunt // *Eur Respir J*. – 2005. – Vol. 26. – P. 2407.
245. Burgess, B. A. The use of lung biopsy to determine early lung pathology and its association with health and production outcomes in feedlot steers / B. A. Burgess, S. H. Hendrick, C. M. Pollock, S. J. Hannon, S. M. Abutarbush, A. Vogstad, G. Kee Jim, C. W. Booker // *Can J Vet Res*. – 2013. – Vol. 77, № 4. – P. 281–287.
246. Calderwood, H. W. Clinical application of blood gas analysis and pH measurements in veterinary practice / H. W. Calderwood // *Journal of the American Animal Hospital Association*. – 1972. – № 8. – P. 444–447.
247. Campbell, E. J. A being breathing thoughtful breaths / E. J. Campbell // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 162, № 6. – P. 2027–2028.
248. Canning, B. J. Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / B. J. Canning // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 1. – P. 33S–47S.
249. Cantin, A. M. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione / A. M. Cantin, S. L. North, R. C. Hubbard, R. G. Crystal // *J Appl Physiol*. – 1987. – Vol. 63, №1. – P. 152–157.

250. Caswell, J. L. Failure of respiratory defenses in the pathogenesis of bacterial pneumonia of cattle / J. L. Caswell // *Veterinary Pathology*. – 2014. – Vol. 51, № 2. – P. 393–409.
251. Cathcart, M. P. The application of exhaled breath gas and exhaled breath condensate analysis in the investigation of the lower respiratory tract in veterinary medicine: a review / M. P. Cathcart, S. Love, K. J. Hughes // *Vet J*. – 2012. – Vol. 191, № 3. – P. 282–291.
252. Che, L. Effect of postnatal nutrition restriction on the oxidative status of neonates with intrauterine growth restriction in a pig model / L. Che, Y. Xuan, L. Hu, Y. Liu, Q. Xu, Z. Fang, Y. Lin, S. Xu, D. Wu, K. Zhang, D. Chen // *Neonatology*. – 2015. – Vol. 107, № 2. – P. 93–99.
253. Cherif, A. Preeclampsia increases the risk of hyaline membrane disease in premature infant: a retrospective controlled study / A. Cherif, W. Ben jema, S. Kacem, N. Guellouze, S. Jebnoun, N. Khrouf // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. – 2008. – Vol. 37, № 66. – P. 597–601.
254. Coghe, J. Validation and prognostic value of plasma lactate measurement in bovine respiratory disease / J. Coghe, C. H. Uystepuyst, F. Bureau, J. Detilleux, T. Art, P. Lekeux. – 2000. – *The Veterinary Journal*. – Vol. 160, № 2. – P. 139–146.
255. Collie, D. D. Pulmonary function changes and clinical findings associated with chronic respiratory disease in calves / D. D. Collie // *British Veterinary Journal*. – 1992. – Vol. 148, № 1. – P. 33–40.
256. Cooke, R. F. Effects on animal health and immune function / R. F. Cooke // *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. – 2019. – Vol. 35, № 2. – P. 331–341.
257. Corradi, M. Nitrate in exhaled breath condensate of patients with different airway diseases / M. Corradi, A. Pesci, R. Casana, R. Alinovi, M. Goldoni, M. V. Vettori, A. Cuomo // *Nitric oxide*. – 2003. – Vol. 8, № 11. – P. 26–30.

258. Cross, C. E. Oxidants, antioxidants, and respiratory tract lining fluids / C. E. Cross, A. van der Vliet, C. A. O'Neill, S. Louie, B. Halliwell // *Environ Health Perspect.* – 1994. – Vol. 102, Suppl. 10. – P. 185–191.
259. Cusack, P. Assessment of the effects of supplementation with vitamin E on health and production of feedlot cattle using meta-analysis / P. Cusack, N. McMeniman, A. Rabiee, I. Lean // *Preventive Veterinary Medicine.* – 2009. – Vol. 88, № 4. – P. 229–246.
260. Czebe, K. Influence of condensing equipment and temperature on exhaled breath condensate pH, total protein and leukotriene concentrations / K. Czebe, I. Barta, B. Antus, M. Valyon, I. Horváth, T. Kullmann // *Respir Med.* – 2008. – Vol. 102, № 5. – P. 720–725.
261. Davis, M. D. AARC clinical practice guideline: blood gas analysis and hemoximetry: 2013 / M. D. Davis, B. K. Walsh, S. E. Sittig, R. D. Restrepo // *Respiratory Care.* – 2013. – Vol. 58, № 10. – P. 1694–1703.
262. Davis, S. F. Concurrent outbreaks of pertussis and *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical and epidemiological characteristics of illnesses manifested by cough / S. F. Davis, R. W. Sutter, P. M. Strebel, C. Orton, V. Alexander, G. N. Sanden, G. H. Cassell, W. L. Thacker, S. L. Cochi // *Clin Infect Dis.* – 1995. – Vol. 20, № 3. – P. 621–628.
263. Deaton, C. M. Breath condensate hydrogen peroxide correlates with both airway cytology and epithelial lining fluid ascorbic acid concentration in the horse / C. M. Deaton, D. J. Marlin, N. C. Smith, K. C. Smith, R. J. Newton, S. M. Gower, S. M. Cade, C. A. Roberts, P. A. Harris, R. C. Schroter, F. J. Kelly // *Free Radic Res.* – 2004. – Vol. 38, № 2. – P. 201–208.
264. Deaton, C. M. Effect of acute airway inflammation on the pulmonary antioxidant status / C. M. Deaton, D. J. Marlin, N. C. Smith, P. A. Harris, M. P. Dagleish, R. C. Schroter, F. J. Kelly // *Exp Lung Res.* – 2005. – Vol. 31, № 7. – P. 653–670.

265. Deldar, A. Effects of Escherichia coli endotoxin on leukocyte and platelet counts, fibrinogen concentrations, and blood clotting in colostrum-fed and colostrum-deficient neonatal calves / A. Deldar, J. M. Naylor, J. C. Bloom // *Am. J. Vet. Res.* – 1984. – Vol. 45, 4. – P. 670–677.
266. DeLong, E. R. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach / E. R. DeLong, D. M. DeLong, D. L. Clarke-Pearson // *Biometrics.* – 1988. – Vol. 44, № 3. – P. 837–845.
267. Desmecht, D. J. The relation of ventilatory failure to pulmonary, respiratory muscle and central nervous system disturbances in calves with an experimentally produced pneumonia // D. J. Desmecht, A. S. Linden, P. M. Lekeux // *Journal of Comparative Pathology.* – 1996. – Vol. 115, № 3. – P. 203–219.
268. Díaz Martínez, L. A. The prognosis for children of mothers with preeclampsia. Part 1: Short-term effects / L. A. Díaz Martínez, N. Del Mar Díaz Pedraza, N. C. Serrano Díaz // *Arch Argent Pediatr.* – 2011. – Vol. 109, № 5. – P. 423–428.
269. Dohlman, A. W. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in pediatric patients with asthma / A. W. Dohlman, H. R. Black, J. A. Royall // *Am Rev Respir Dis.* – 1993. – Vol. 148, № 4. – P. 955–960.
270. Dommen, J. Ozone and hydrogen peroxide during summer smog episodes over the Swiss Plateau: measurement and model simulations / J. Dommen, A. Neftel, A. Sigg, D. J. Jacob // *J Geophys Res.* – 1995. – Vol. 100, № 5. – P. 8953–8966.
271. du Preez, S. Exhaled breath condensate hydrogen peroxide, pH and leukotriene B4 are associated with lower airway inflammation and airway cytology in the horse / S. du Preez, S. L. Raidal, G. S. Doran, M. Prescott, K. J. Hughes // *Equine Veterinary Journal.* – 2019. – Vol. 51, № 1. – P. 24–32.
272. Duan, X. Increase of antioxidant enzymes in target sites within the lung following long-term ozone exposure / X. Duan, K. Pinkerton, C. Plopper // *Am Rev Respir Dis.* – 1993. – Vol. 147. – A441.

273. Duff, G. C. Board-invited review: recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle / G. C. Duff, M. L. Galyean // *Journal of Animal Science*. – 2007. – Vol. 85, № 3. – P. 823–840.
274. Duz, M. Assessment of a methodology for determination of H₂O₂ concentration and pH in exhaled breath condensate in horses with and without lower airway inflammation / M. Duz: Mast. Vet. Med. Thesis. – Glasgow, 2009. – 153 p.
275. Duz, M. Exhaled breath condensate hydrogen peroxide and pH for the assessment of lower airway inflammation in the horse / M. Duz, A. G. Whittaker, S. Love, T. D. Parkin, K. J. Hughes // *Res Vet Sci*. – 2009. – Vol. 87, № 2. – P. 307–312.
276. Economides, D. L. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses / D. L. Economides, K. H. Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol*. – 1989. – Vol. 160, № 2. – P. 385–389.
277. Eigenmann, U. J. Colostrum intake and immunoglobulin absorption by calves with and without birth acidosis / U. J. Eigenmann, W. Zaremba, K. Luetgebrune, E. Grunert // *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. – 1983. – Vol. 96. – P. 109–113.
278. Ellis, J. Relationship of the extent of pulmonary lesions to the partial pressure of oxygen and the lactate concentration in arterial blood in calves experimentally infected with bovine respiratory syncytial virus / J. Ellis, C. Waldner, S. Gow, M. Jackson // *Canadian Journal of Veterinary Research*. – 2013. – Vol. 77, № 3. – P. 205–210.
279. Eltze, K. Differential diagnosis, treatment and prevention of respiratory diseases of calves / K. Eltze, H. J. Selbitz // *Tierärztliche Umschau*. – 1993. – Vol. 48, № 9. – P. 581–587.
280. Engstrom, P. C. Mechanisms of extracellular hydrogen peroxide clearance by alveolar type II pneumocytes / P. C. Engstrom, L. A. Easterling, R. R. Baker, S. A. Matalon // *Journal of Applied Physiology*. – 1990. – Vol. 69, № 6. – P. 2078–2084.

281. Erel, O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions / O. Erel // *Clinical biochemistry*. – 2004. – Vol. 37, № 2. – P.112–119.
282. Forman, H. J. Oxidant radical production and lung injury / H. J. Forman // *Oxygen Radicals: Systemic Events and Disease Processes*. – Basel: Karger, 1990. – P. 71–96.
283. Formanek, W. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease / W. Formanek, D. Inci, R. P. Lauener, J. H. Wildhaber, U. Frey, G. L. Hall // *Eur Respir J*. – 2002. – Vol. 19, № 3. – P. 487–491.
284. Frank, L. Prenatal development of lung antioxidant enzymes in four species / L. Frank, I. R. Sosenko // *The Journal of Pediatrics*. – 1987. – Vol. 110, № 1. – P. 106–110.
285. Freeman, B. A. Biology of disease: free radicals and tissue injury / B. A. Freeman, J. D. Crapo // *Lab Invest*. – 1982. – Vol. 47, № 5. – P. 412–426.
286. Fulton, R. W. Bovine respiratory disease research (1983–2009) / R. W. Fulton // *Anim Health Res Rev*. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 131–139.
287. Fulton, R. W. Laboratory test descriptions for bovine respiratory disease diagnosis and their strengths and weaknesses: Gold standards for diagnosis, do they exist? / R. W. Fulton, A. W. Confer // *Can Vet J*. – 2012. – Vol. 53, № 7. – P. 754–761.
288. Fulton, R. W. Lung pathology and infectious agents in fatal feedlot pneumonias and relationship with mortality, disease onset and treatments / R. W. Fulton, K. S. Blood, R. J. Panciera, M. E. Payton, J. F. Ridpath, A. W. Confer, J. T. Saliki, L. T. Burge, R. D. Welsh, B. J. Johnson, A. Reck // *J Vet Diagn Invest*. – 2009. – Vol. 21. – P. 464–477.
289. Gallo, L. A. Developmental programming: variations in early growth and adult disease / L. A. Gallo, M. Tran, K. M. Moritz, M. E. Wlodek // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2013. – Vol. 40, № 11. – P. 795–802.

290. García-Rodríguez, J. A. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens / J. A. García-Rodríguez, M. J. Fresnadillo Martínez // *J Antimicrob Chemother.* – 2002. – Vol. 50, Suppl 3. – P. 59–74.
291. Gessner, C. Exhaled breath condensate nitrite and its relation to tidal volume in acute lung injury / C. Gessner, S. Hammerschmidt, H. Kuhn, T. Lange, L. Engelmann, J. Schauer, H. Wirtz // *Chest.* – 2003. – Vol. 124, № 3. – P. 1046–1052.
292. Gessner, C. Factors influencing breath condensate volume / C. Gessner, H. Kuhn, H. J. Seyfarth, H. Pankau, J. Winkler, J. Schauer, H. Wirtz // *Pneumologie.* – 2001. – Vol. 55, № 9. – P. 414–419.
293. Ginther, O. J. The outcome of twin pregnancies in mares / O. J. Ginther, R. H. Douglas // *Theriogenology.* – 1982. – Vol. 18, № 2. – P.237–244.
294. Gorocica-Buenfil, M. A. Effect of vitamin A restriction on carcass characteristics and immune status of beef steers / M. A. Gorocica-Buenfil, F. L. Fluharty, S. C. Loerch // *Journal of Animal Science.* – 2008. – Vol. 86, № 7. – P. 1609–1616.
295. Gortner, L. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort / L. Gortner, B. Misselwitz, D. Milligan, J. Zeitlin, L. Kollee, K. Boerch, R. Agostino, P. Van Reempts, J. L. Chabernaud, G. Breart, E. Papiernik, P. H. Jarreau, M. Carrapato, J. Gadzinowski, E. Draper // *Neonatology.* – 2011. – Vol. 99, № 2. – P. 112–117.
296. Greenwood, P. L. Effects of birth weight and postnatal nutrition on neonatal sheep: I. Body growth and composition, and some aspects of energetic efficiency / P. L. Greenwood, A. S. Hunt, J. W. Hermanson, A. W. Bell // *J Anim Sci.* – 1998. – Vol. 76, № 9. – P. 2354–2367.
297. Griffin, D. The monster we don't see: subclinical BRD in beef cattle / D. Griffin // *Animal Health Research Reviews.* – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 138–141.

298. Guterbock, W. M. The impact of BRD: The current dairy experience / W. M. Guterbock // *Animal Health Research Reviews*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 130–134.
299. Habli, M. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation / M. Habli, R. J. Levine, C. Qian, B. Sibai // *Am J Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol. 197, № 4. – P. 406.e1–406.e7.
300. Hadorn, U. Delaying colostrum intake by one day has important effects on metabolic traits and on gastrointestinal and metabolic hormones in neonatal calves / U. Hadorn, H. Hammon, R. M. Bruckmaier, J. W. Blum // *J Nutr*. – 1997. – Vol. 127, № 10. – P. 2011–2023.
301. Haley, D. B. The effects of weaning beef calves in two stages on their behavior and growth rate / D. B. Haley, D. W. Bailey, J. M. Stookey // *J Anim Sci*. – 2005. – Vol. 83, № 9. – P. 2205–2214.
302. Hammon, H. M. Metabolic and endocrine traits of neonatal calves are influenced by feeding colostrum for different durations or only milk replacer / H. M. Hammon, J. W. Blum // *J Nutr*. – 1998. – Vol. 128, № 3. – P. 624–632.
303. Hanlon-Lundberg, K. M. Umbilical vein white blood cell count as a marker of acidemia in term neonates / K. M. Hanlon-Lundberg, R.S. Kirby // *J Matern Fetal Med*. – 2000. – Vol. 9, № 6. – P. 327–329.
304. Hanthorn, C. J. Serum concentrations of haptoglobin and haptoglobin-matrix metalloproteinase 9 (Hp-MMP 9) complexes of bovine calves in a bacterial respiratory challenge model / C. J. Hanthorn, G. A. Dewell, R. D. Dewell, V. L. Cooper, C. Wang, P. J Plummer, J. Lakritz // *BMC Vet Res*. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 285.
305. Harman, A. W. Postnatal development of enzyme activities associated with protection against oxidative stress in the mouse / A. W. Harman, M. McKenna, G. M. Adamson // *Biol. Neonate*. – 1990. – Vol. 57, № 3-4. – P. 187–193.

306. Hidioglou, M. Maternal fetal relationships of copper, manganese and sulfur in ruminants. A review / M. Hidioglou, J. E. Knipfel // *J Dairy Sci.* – 1981. – Vol. 64, № 8. – P. 1637–1647.
307. Hilaire, G. Maturation of the mammalian respiratory system / G. Hilaire, B. Duron // *Physiol Rev.* – 1999. – Vol. 79, № 2. – P. 325–360.
308. Ho, L. P. Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide / L. P. Ho, J. A. Innes, A. P. Greening // *Thorax.* – 1998. – Vol. 53, № 8. – P. 680–684.
309. Hodgson, P. D. Stress significantly increases mortality following a secondary bacterial respiratory infection / P. D. Hodgson, P. Aich, J. Stookey, Y. Popowych, A. Potter, L. Babiuk, P. J. Griebel // *Vet Res.* – 2012. – Vol. 43, № 1. – P. 21.
310. Hoerlein, A. B. Studies on the epizootiology of shipping fever in calves / A. B. Hoerlein, C. L. Marsh // *J Am Vet Med Assoc.* – 1957. – Vol. 131, № 3. – P. 123–127.
311. Hoffmeyer, F. Comparative analysis of selected exhaled breath biomarkers obtained with two different temperature-controlled devices / F. Hoffmeyer, M. Raulf-Heimsoth, V. Harth, J. Bünger, T. Brüning // *BMC Pulm Med.* – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 48.
312. Horváth, I. ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions / I. Horváth, J. Hunt, P. J. Barnes, K. Alving, A. Antczak, E. Baraldi, G. Becher, W. J. C. Van Beurden, M. Corradi, R. Dekhuijzen, R.A. Dweik, T. Dwyer, R. Effros, S. Erzurum, B. Gaston, C. Gessner, A. Greening, L. P. Ho, J. Hohlfeld, Q. Jöbbsis, D. Laskowski, S. Loukides, D. Marlin, P. Montuschi, A-C. Olin, A. E. Redington, P. Reinhold, E. L. van Rensen, I. Rubinstein, P. Silkoff, K. Toren, G. Vass, C. Vogelberg, H. Wirtz // *Eur Respir J.* – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 523–548.

313. Hostetler, C. E. The role of essential trace elements in embryonic and fetal development in livestock / C. E. Hostetler, R. L. Kincaid, M. A. Mirando // *The Veterinary Journal*. – 2003. – Vol. 166, № 2. – P. 125–139.
314. Hracsko, Z. Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation / Z. Hracsko, H. Orvos, Z. Novak, A. Pal, I. S. Varga // *Redox Report*. – 2008. – Vol. 13, № 1. – P. 11–16.
315. Hunt, J. Condensed expirate nitrite as a home marker for acute asthma / J. Hunt, R. E. Byrns, L. J. Ignarro, B. Gaston // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346, № 8984. – P. 1235–1236.
316. Hunt, J. Exhaled breath condensate: An evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease / J. Hunt // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2002. – Vol. 110, № 1. – P. 28–34.
317. Hussein, W. Renal function in normal and disordered pregnancy / W. Hussein, R. A. Lafayette // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 46–53.
318. Ilves, P. Serum total magnesium and ionized calcium concentrations in asphyxiated term newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy / P. Ilves, M. Kiisk, T. Soopold, T. Talvik // *Acta Paediatr*. – 2000. – Vol. 89, № 6. – P. 680–685.
319. Irwin, R. S. The diagnosis and treatment of cough / R. S. Irwin, J. M. Madison // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol. 343. – P. 1715–1721.
320. Jacob, P. Atmospheric H₂O₂ field measurements in a tropical environment: Bahia, Brazil / P. Jacob, T. M. Tavares, V. C. Rocha, D. Klockow // *Atmos Environ*. – 1990. – Vol. 24A, № 2. – P. 377–382.
321. Jaeger, J. A clinically silent respiratory infection with *Chlamydophila* spp. in calves is associated with airway obstruction and pulmonary inflammation / J. Jaeger, E. Liebler-Tenorio, N. Kirschvink, K. Sachse, P. Reinhold // *Vet Res*. – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 711–728.

322. Jansen, A. H. Onset of breathing and control of respiration / A. H. Jansen, V. Chernick // *Semin Perinatol.* – 1988. – Vol. 12, № 2. – P. 104–112.
323. Jee, J. Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine / J. Jee, A. E. Hoet, M. P. Azevedo, A. N. Vlasova, S. C. Loerch, C. L. Pickworth, J. Hanson, L. J. Saif // *American Journal of Veterinary Research.* – 2013. – Vol. 74, № 10. – P. 1353–1362.
324. Jensen, R. Shipping fever pneumonia in yearling feedlot cattle / R. Jensen, R. E. Pierson, P. M. Braddy, D. A. Saari, L. H. Lauerman, J. J. England, H. Keyvanfar, J. R. Collier, D. P. Horton, A. E. McChesney, A. Benitez, R. M. Christie // *J Am Vet Med Assoc.* – 1976. – Vol. 169, № 5. – P. 500–506.
325. Jöbssis, R. Q. Hydrogen peroxide in breath condensate during a common cold / R. Q. Jöbssis, S. L. Schellekens, A. Fakkkel-Kroesbergen, R. H. Raatgeep, J. C. de Jongste // *Mediators Inflamm.* – 2001. – Vol. 10, № 6. – P. 351–354.
326. Kaneene, J. B. The national animal health monitoring system in Michigan. III. Cost estimates of selected dairy cattle diseases / J. B. Kaneene, H. S. Hurd // *Preventive Veterinary Medicine.* – 1990. – Vol. 8, № 2-3. – P. 127–140.
327. Kegley, E. B. Impact of mineral and vitamin status on beef cattle immune function and health / E. B. Kegley, J. J. Ball, P. Beck // *Journal of Animal Science.* – 2016. – Vol. 94, Suppl. 1. – P. 59–72.
328. Kell, D. B. Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples / D. B. Kell // *Archives of toxicology.* – 2010. – Vol. 84, № 11. – P. 825–889.
329. Kharitonov, S. A. Exhaled biomarkers / S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // *Chest.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1541–1546.

330. Kharitonov, S. A. Exhaled markers of pulmonary disease / S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 163, № 7. – P. 1693–1722.
331. Kim, K. H. A review of breath analysis for diagnosis of human health / K. H. Kim, S. A. Jahan, E. Kabir // *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1–8.
332. Kinnula, V. L. Oxidants and antioxidants in alveolar epithelial type II cells: in situ, freshly isolated, and cultured cells / V. L. Kinnula, L. Chang, J. I. Everitt, J. D. Crapo // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* – 1992. – Vol. 262, № 1. – P. L69–L77.
333. Kiorpes, A. L. Pathophysiologic studies of infectious bovine rhinotracheitis in the Holstein-Friesian calf / A. L. Kiorpes, G. E. Bisgard, M. Manohar, A. Hernandez // *American Journal of Veterinary Research.* – 1978. – Vol. 39, № 5. – P. 779–783.
334. Kirschvink, N. Collection of exhaled breath condensate and analysis of hydrogen peroxide as a potential marker of lower airway inflammation in cats / N. Kirschvink, D. Marlin, F. Delvaux, J. Leemans, C. Clercx, A. Sparkes, P. Gustin // *Vet J.* – 2005. – Vol. 169, № 3. – P. 385–396.
335. Klut, M. E. Dynamic changes in neutrophil defenses during endotoxemia / M. E. Klut, B. A. Whalen, J. C. Hogg // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69, 12. – P. 7793–7799.
336. Knobloch, H. Evaluation of H₂O₂ and pH in exhaled breath condensate samples: methodical and physiological aspects / H. Knobloch, G. Becher, M. Decker, P. Reinhold // *Biomarkers.* – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 319–341.
337. Koczulla, R. Comparison of exhaled breath condensate pH using two commercially available devices in healthy controls, asthma and COPD patients / R. Koczulla, S. Dragonieri, R. Schot, R. Bals, S. A. Gauw, C. Vogelmeier, K. F. Rabe, P. J. Sterk, P. S. Hiemstra // *Respir Res.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 78.
338. Kononikhin, A. S. Determination of proteomic and metabolic composition of exhaled breath condensate of newborns / A. S. Kononikhin, V. V. Chagovets, N. L.

- Starodubtseva, A. Y. Ryndin, A. E. Bugrova, Y. I. Kostyukevich, I. A. Popov, V. E. Frankevich, O. V. Ionov, G. T. Sukhikh, E. N. Nikolaev // *Mol Biol (Mosk)*. – 2016. – Vol. 50, № 3. – P. 470–473.
339. Kononikhin, A. S. Exhaled breath condensate analysis from intubated newborns by nano-HPLC coupled to high resolution MS / A. S. Kononikhin, N. L. Starodubtseva, V. V. Chagovets, A. Y. Ryndin, A. A. Burov, I. A. Popov, A. E. Bugrova, R. A. Dautov, A. O. Tokareva, Y. L. Podurovskaya, O. V. Ionov, V. E. Frankevich, E. N. Nikolaev, G. T. Sukhikh // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. – 2017. – Vol. 1047. – P. 97–105.
340. Korinek, J. Serum proteins with an affinity for haemoglobin. iii. Quantitative determination of alpha2 haptoglobin in the serum of blood donors by a new rivanol method / J. Korinek, J. Bohatova // *Folia Biologica*. – 1963. – Vol. 9. – P. 375–381.
341. Kostikas, K. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases / K. Kostikas, G. Papatheodorou, K. Ganas, K. Psathakis, P. Panagou, S. Loukides // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 165, № 10. – P. 1364–1370.
342. Kubáň, P. Exhaled breath condensate: determination of non-volatile compounds and their potential for clinical diagnosis and monitoring. A review / P. Kubáň, F. Foret // *Anal Chim Acta*. – 2013. – Vol. 805. – P. 1–18.
343. Kudlác, E. Metabolic profile of newborn calves and levels of immunoglobulins in the first days of life / E. Kudlác, J. Schulz, V. Vedral, V. Vollhardt // *Vet Med (Praha)*. – 1983. – Vol. 28, № 7. – P. 401–412.
344. Kurova, V. S. Proteomics of exhaled breath: methodological nuances and pitfalls / V. S. Kurova, E. C. Anaev, A. S. Kononikhin, K. Y. Fedorchenko, I. A. Popov, T. L. Kalupov, D. O. Bratanov, E. N. Nikolaev, S. D. Varfolomeev // *Clin Chem Lab Med*. – 2009. – Vol. 47, № 6. – P. 706–712.
345. Lago, A. Calf respiratory disease and pen microenvironments in naturally ventilated calf barns in winter / A. Lago, S. M. McGuirk, T. B. Bennett, N. B. Cook,

- K. V. Nordlund // *Journal of Dairy Science*. – 2006. – Vol. 89, № 10. –P. 4014–4025.
346. Lapidó, O. A. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements / O. A. Lapidó // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 72, № 1. – P. 280S–290S.
347. Lekeux, P. Pathophysiology of the respiratory tract / P. Lekeux, T. Art, J. Hamoir, P. Gustin // *Veterinary pathophysiology*. R. H. Dunlop, C. H. Malbert (editors). 1st ed. – Hoboken: Wiley-Blackwell, 2004. – P. 143–173.
348. Lekeux, P. Respiratory syncytial virus pneumonia in Friesian calves: physiological findings / P. Lekeux, J. Verhoeff, R. Hajer, H. J. Breukink // *Research in Veterinary Sciences*. – 1985. – Vol. 39, № 3. – P. 324–327.
349. Leung, T. F. Clinical and technical factors affecting pH and other biomarkers in exhaled breath condensate / T. F. Leung, C. Y. Li, E. Yung, E. K. Liu, C. W. Lam, G. W. Wong // *Pediatr Pulmonol*. – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 87–94.
350. Liebers, V. Health effects due to endotoxin inhalation (review) / V. Liebers, M. Raulf-Heimsoth, T. Brüning // *Arch. Toxicol*. – 2008. – Vol. 82, 4. – P. 203–210.
351. Lima, S. F. The upper respiratory tract microbiome and its potential role in bovine respiratory disease and otitis media / S. F. Lima, A. G. Teixeira, C. H. Higgins, F. S. Lima, R. C. Bicalho // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 29050.
352. Lipsett, J. Restricted fetal growth and lung development: a morphometric analysis of pulmonary structure / J. Lipsett, M. Tamblyn, K. Madigan, P. Roberts, J. C. Cool, S. I. Runciman, I. C. McMillen, J. Robinson, J. A. Owens // *Pediatr Pulmonol*. – 2006. – Vol. 41, № 2. – P. 1138–1145.
353. Liu, J. Nitric oxide and exhaled breath nitrite/nitrates in chronic obstructive pulmonary disease patients / J. Liu, A. Sandrini, M. C. Thurston, D. H. Yates, P. S. Thomas // *Respiration*. – 2007. – Vol. 74, № 6. – P. 617–623.
354. Ljubičić, A. Exhaled breath condensate pH and FeNO as biomarkers of acute and chronic exposure to hazards at swine farms / A. Ljubičić, V. M. Varnai, M.

- Vučemilo, K. Matković, D. Milić, J. Macan // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. – 2014. – Vol. 56, № 9. – P. 946–952.
355. Lorenz, I. Influence of D-lactate on metabolic acidosis and on prognosis in neonatal calves with diarrhea / I. Lorenz // *J Vet Med and Physiol Pathol Clin Med*. – 2004. – Vol. 51, № 9–10. – P. 425–428.
356. Loukides, S. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis / S. Loukides, I. Horvath, T. Wodehouse, P. J. Cole, P. J. Barnes // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1998. – Vol. 158, № 3. – P. 991–994.
357. Loukides, S. The relationships among hydrogen peroxide in expired breath condensate, airway inflammation, and asthma severity / S. Loukides, D. Bouros, G. Papatheodorou, P. Panagou, N. M. Siafakas // *Chest*. – 2002. – Vol. 121, № 2. – P. 338–346.
358. Love, W. J. Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves / W. J. Love, T. W. Lehenbauer, P. H. Kass, A. L. Van Eenennaam, S. S. Aly // *Peer J*. – 2014. – Vol. 2. – P. e238.
359. Lundborg, G. K. Herd-level risk factors for infectious diseases in Swedish dairy calves aged 0–90 days / G. K. Lundborg, E. C. Svensson, P. A. Oltenacu // *Preventive Veterinary Medicine*. – 2005. – Vol. 68, № 2-4. – P. 123–143.
360. Majewska, E. Elevated exhalation of hydrogen peroxide and thiobarbituric acid reactive substances in patients with community acquired pneumonia / E. Majewska, M. Kasielski, R. Luczynski, G. Bartosz, P. Bialasiewicz, D. Nowak // *Respir Med*. – 2004. – Vol. 98, № 7. – P. 669–676.
361. Manna, A. Clinical application of exhaled nitric oxide measurement in pediatric lung diseases / A. Manna, C. Caffarelli, M. Varini, C. P. Dascola, S. Montella, M. Maglione, F. Sperli, F. Santamaria // *Ital J Pediatr*. – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 74.
362. Marconi, A. M. Steady state maternal-fetal leucine enrichments in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies / A. M. Marconi, C. L. Paolini, L.

- Stramare, I. Cetin, P. V. Fennessey, G. Pardi, F. C. Battaglia // *Pediatr Res.* – 1999. – Vol. 46, № 1. – P. 114–119.
363. Marques, R. S. Effects of organic or inorganic cobalt, copper, manganese, and zinc supplementation to late-gestating beef cows on productive and physiological responses of the offspring / R. S. Marques, R. F. Cooke, M. C. Rodrigues, B. I. Cappellozza, R. R. Mills, C. K. Larson, P. Moriel, D. W. Bohnert // *Journal of Animal Science.* – 2016. – Vol. 94, № 3. – P. 1215–1226.
364. Mazzatenta, A. Pathologies currently identified by exhaled biomarkers / A. Mazzatenta, C. Di Giulio, M. Pokorski // *Respiratory Physiology & Neurobiology.* – 2013. – Vol. 187, № 1. – P. 128–134.
365. McElroy, M. C. Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities of lung and liver during human development / M. C. McElroy, A. D. Postle, F. J. Kelly // *Biochim Biophys Acta.* – 1992. – Vol. 1117, № 2. – P. 153–158.
366. McEwan, A. D. A turbidity test for the estimation of immune globulin levels in neonatal calf serum / A. D. McEwan, E. W. Fisher, I. E. Selman, W. J. Penhale // *Clin Chim Acta.* – 1970. – Vol. 27, № 1. – P. 155–163.
367. McGuirk, S. M. Disease management of dairy calves and heifers / S. M. McGuirk // *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* – 2008. – Vol. 24, № 1. – P. 139–153.
368. McGuirk, S. M. Timely diagnosis of dairy calf respiratory disease using a standardized scoring system / S. M. McGuirk, S. F. Peek // *Animal Health Research Reviews.* – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 145–147.
369. Mehta, R. Ionized magnesium and gestational age / R. Mehta, A. Petrova // *Indian J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 74, № 11. – P. 1025–1028.
370. Mellor, D. J. Nutritional and placental determinants of fetal growth rate in sheep and consequences for the newborn lamb / D. J. Mellor // *Br Vet J.* – 1983. – Vol. 139, № 4. – P. 307–324.

371. Mendola, P. Controlled direct effects of preeclampsia on neonatal health after accounting for mediation by preterm birth / P. Mendola, S. L. Mumford, T. I. Männistö, A. Holston, U. M. Reddy, S. K. Laughon // *Epidemiology*. – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 17–26.
372. Mestan, K. K. Fetal origins of neonatal lung disease: understanding the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / K. K. Mestan, R. H. Steinhorn // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2011. – Vol. 301, № 6. – P. L858–L859.
373. Miekisch, W. Diagnostic potential of breath analysis—focus on volatile organic compounds / W. Miekisch, J. K. Schubert, G. F. Noeldge-Schomburg // *Clinica chimica acta*. – 2004. – Vol. 347, № 1-2. – P. 25–39.
374. Miller, K. W. An isocratic high-performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol, alpha-tocopherol, and various carotenoids / K. W. Miller, C. S. Yang // *Anal Biochem*. – 1985. – Vol. 145. – P. 21–26.
375. Minior, V. K. Fetal growth restriction at term: myth or reality? / V. K. Minior, M. Y. Divon // *Obstet Gynecol*. – 1998. – Vol. 92, № 1. – P. 57–60.
376. Mirzadeh, K. Comparative study of hematological parameters according strain, age, sex, physiological status and season in Iranian cattle / K. Mirzadeh, S. Tabatabaei, M. Bojarpour, M. Mamoei // *Journal of Animal and Veterinary Advances*. – 2010. – Vol. 9, № 16. – P. 2123–2127.
377. Mohri, M. Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: age related changes and comparison with blood composition in adults / M. Mohri, K. Sharifi, S. Eidi // *Res. Vet. Sci*. – 2007. – Vol. 83, № 1. – P. 30–39.
378. Moisés, S. J. Association of plasma haptoglobin concentration and other biomarkers with bovine respiratory disease status in pre-weaned dairy calves / S. J. Moisés, S. S. Aly, T. W. Lehenbauer, W. J. Love, P. V. Rossitto, A. L. Van Eenennaam, S. C. Trombetta, E. M. Bortoluzzi, L. E. Hulbert // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2019. – Vol. 31, № 1. – P. 40–46.

379. Moriel, P. Short-term energy restriction during late gestation of beef cows decreases post-weaning calf humoral immune response to vaccination / P. Moriel, M. B. Piccolo, L. F. Artioli, R. S. Marques, M. H. Poore, R. F. Cooke / *Journal of Animal Science*. – 2016. – Vol. 94, № 6. – P. 2542–2552.
380. Murata, K. Hydrogen peroxide content and pH of expired breath condensate from patients with asthma and COPD / K. Murata, K. Fujimoto, Y. Kitaguchi, T. Horiuchi, K. Kubo, T. Honda // *COPD*. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 81–87.
381. Murphy, T. F. Microbial interactions in the respiratory tract / T. F. Murphy, L. O. Bakaletz, P. R. Smeesters // *Pediatr Infect Dis J*. – 2009. – Vol. 28, № 10. – P. S121–S126.
382. Murray, C. F. Characteristics, risk factors and management programs for vitality of newborn dairy calves / C. F. Murray: Doctoral thesis. – Guelph, 2014. – 282 p.
383. Murray, C. F. Newborn calf vitality: risk factors, characteristics, assessment, resulting outcomes and strategies for improvement / C. F. Murray, K. E. Leslie // *Vet J*. – 2013. – Vol. 198, № 2. – P. 322–328.
384. Murray, G. M. Evolving views on bovine respiratory disease: An appraisal of selected key pathogens – Part 1 / G. M. Murray, R. G. O'Neill, S. J. More, M. C. McElroy, B. Earley, J. P. Cassidy // *The Veterinary Journal*. – 2016. – Vol. 217. – P. 95–102.
385. Mutinati, M. Oxidative stress in neonatology. A review / M. Mutinati, M. Pantaleo, M. Roncetti, M. Piccinno, A. Rizzo, R. L. Sciorsci // *Reprod. Dom. Anim*. – 2014. – Vol. 49, № 1. – P. 7-16.
386. Mutti, A. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD or asthma / A. Mutti, M. Corradi, M. Goldoni, M. V. Vettori, A. Bernard, P. Apostoli // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 5. – P. 1288–1297.

387. Nagaraja, C. Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate: a clinical study / C. Nagaraja, B. L. Shashibhushan, Sagar, M. Asif, P. H. Manjunath // *Lung India*. – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 123–127.
388. Nart, P. Responses of cattle to gastrointestinal colonization by *Escherichia coli* O157:H7 / P. Nart, S. W. Naylor, J. F. Huntley, I. J. McKendrick, D. L. Gally, J. C. Low // *Infect. Immun.* – 2008. – Vol. 76, № 11. – P. 5366–5372.
389. Neiberghs, H. L. Susceptibility loci revealed for bovine respiratory disease complex in pre-weaned Holstein calves / H. L. Neiberghs, C. M. Seabury, A. J. Wojtowicz, Z. Wang, E. Scraggs, J. N. Kiser, M. Neupane, J. E. Womack, A. Van Eenennaam, G. R. Hagevoort, T. W. Lehenbauer, S. Aly, J. Davis, J. F. Taylor // *BMC Genomics*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 1164.
390. Ng, T. F. A metagenomics and case-control study to identify viruses associated with bovine respiratory disease / T. F. Ng, N. O. Kondov, X. Deng, A. Van Eenennaam, H. L. Neiberghs, E. Delwart // *Journal of Virology*. – 2015. – Vol. 89, № 10. – P. 5340–5349.
391. Ngamtrakulpanit, L. Identification of intrinsic airway acidification in pulmonary tuberculosis / L. Ngamtrakulpanit, Y. Yu, A. Adjei, G. Amoah, B. Gaston, J. Hunt // *Glob J Health Sci*. – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 106–110.
392. Nicolini, U. Effects of fetal intravenous glucose challenge in normal and growth retarded fetuses / U. Nicolini, C. Hubinont, J. Santolaya, N. M. Fisk, C. H. Rodeck // *Horm Metab Res*. – 1990. – Vol. 22, № 08. – P. 426–430.
393. Nieto-Diaz, A. Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine parameters / A. Nieto-Diaz, J. Villar, R. Matorras-Weinig, P. Valenzuela-Ruiz // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 1996. – Vol. 75, № 2. – P. 127–131.
394. Nowak, D. Exhalation of H₂O₂ and thiobarbituric acidreactive substances (TBARS) by healthy subjects / D. Nowak, S. Kalucka, P. Bialasiewicz, M. Krol // *Free Radic Biol Med*. – 2001. – Vol. 30. – P.178–186.

395. Nowak, D. Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking / D. Nowak, M. Kasielski, A. Antczak, T. Pietras, P. Bialasiewicz // *Respir Med.* – 1999. – Vol. 93, № 6. – P. 389–396.
396. O’Dowd, R. Effects of uteroplacental insufficiency and reducing litter size on maternal mammary function and postnatal offspring growth / R. O’Dowd, J. C. Kent, J. M. Moseley, M. E. Wlodek // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2008, – Vol. 294, № 2. – P. R539–R548.
397. Oana, S. Acute and chronic respiratory failure / S. Oana, J. Mukherji // *Handbook of Clinical Neurology.* – 2014. – Vol. 119. – P. 273–288.
398. Okamura, M. An improved method for determination of L-ascorbic acid and L-dehydroascorbic acid in blood plasma / M. Okamura // *Clin Chim Acta.* – 1980. – Vol. 103, № 3. – P. 259–268.
399. Ollivett, T. L. On-farm use of ultrasonography for bovine respiratory disease / T. L. Ollivett, S. Buczinski // *Vet Clin Food Anim.* – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 19–35.
400. Ollivett, T. L. The use of rapid thoracic ultrasonography for detection of subclinical, and clinical pneumonia in dairy calves / T. L. Ollivett, A. J. Burton, R. C. Bicalho, D. V. Nydam // *J Vet Intern Med.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 686.
401. Ollivett, T. L. Thoracic ultrasonography and bronchoalveolar lavage fluid analysis in Holstein calves with subclinical lung lesions / T. L. Ollivett, J. L. Caswell, D. V. Nydam, T. Duffield, K. E. Leslie, J. Hewson, D. Kelton // *J Vet Intern Med.* – 2015. – Vol. 29. – P. 1728–1734.
402. Ollivett, T. L. Ultrasonographic progression of lung consolidation after experimental infection with *Mannheimia haemolytica* in Holstein calves / T. L. Ollivett, J. Hewson, R. Schubotz, J. L. Caswell // *J Vet Intern Med.* – 2013. – Vol. 27. – P. 673.

403. Olofsson, K. Whole blood ionized magnesium in neonatal acidosis and preterm infants: a prospective consecutive study / K. Olofsson, G. Matthiesen, M. Rudnicki // *Acta Paediatr.* – 2001. – Vol. 90, № 12. – P. 1398–1401.
404. Osorio, J. S. Effect of the level of maternal energy intake prepartum on immunometabolic markers, polymorphonuclear leukocyte function, and neutrophil gene network expression in neonatal Holstein heifer calves / J. S. Osorio, E. Trevisi, M. A. Ballou, G. Bertoni, J. K. Drackley, J. J. Looor // *J. Dairy Sci.* – 2013. – Vol. 96, № 6. – P. 3573–3587.
405. Panciera, R. J. Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia / R. J. Panciera, A. W. Confer // *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* – 2010. – Vol. 26, № 2. – P. 191–214.
406. Paredi, P. Analysis of expired air for oxidation products / P. Paredi, S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 166, Suppl. 1. – P. S31–S37.
407. Patterson, C. E. Protective role of sulfhydryl reagents in oxidant lung injury / C. E. Patterson, R. A. Rhoades // *Experimental lung research.* – 1988. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 1005–1019.
408. Pehnec, G. Hydrogen peroxide in the troposphere / G. Pehnec // *Arh Hig Rada Toksikol.* – 2007. – Vol. 58. – P.239–249.
409. Pepper, M. R. B₁₂ in fetal development / M. R. Pepper, M. M. Black // *Semin Cell Dev Biol.* – 2012. – Vol. 22, № 6. – P. 619–623.
410. Platz, E. Diagnosis of IUGR: traditional biometry / E. Platz, R. Newman // *Semin Perinatol.* – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 140–147.
411. Poulsen, K. P. Respiratory disease of the bovine neonate / K. P. Poulsen, S. M. McGuirk // *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* – 2009. – Vol. 25, № 1. – P. 121–137.

412. Prince, P. A fast, simple, and inexpensive method to collect exhaled breath condensate for pH determination / P. Prince, M. E. Boulay, L. P. Boulet // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 97, № 5. – P. 622–627.
413. Prohaska, J. R. Changes in Cu,Zn-superoxide dismutase, cytochrome c oxidase, glutathione peroxidase and glutathione transferase activities in copper-deficient mice and rats / J. R. Prohaska // *The Journal of Nutrition.* – 1991. – Vol. 121, № 3. – P. 355–363.
414. Prohl, A. Acute phase proteins as local biomarkers of respiratory infection in calves / A. Prohl, W. Schroedl, H. Rhode, P. Reinhold // *BMC Vet Res.* – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. 167.
415. Prohl, A. The bovine lung in biomedical research: visually guided bronchoscopy, intrabronchial inoculation and in vivo sampling techniques / A. Prohl, C. Ostermann, M. Lohr, P. Reinhold // *J Vis Exp.* – 2014. – Vol. 89. – P. e51557.
416. Pruden, E. L. Blood gases and pH. / E. L. Pruden, O. Siggaard-Andersen, N. W. Tietz // *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* 2nd ed., Burtis CA, Ashwood ER (editors). – Philadelphia: Saunders, 1994. – P. 1172–1191.
417. Ranade, R. Assessment of oxidative stress biomarkers in exhaled breath condensate and blood of dairy heifer calves from birth to weaning / R. Ranade, S. Talukder, G. Muscatello, P. Celi // *Vet J.* – 2014. – Vol. 202. – P. 583–587.
418. Reef, V. B. Comparison between diagnostic ultrasonography and radiography in the evaluation of horses and cattle with thoracic disease: 56 cases (1984-1985) / V. B. Reef, M. G. Boy, C. F. Reid, A. Elser // *J Am Vet Med Assoc.* – 1991. – Vol. 198, № 12. – P. 2112–2118.
419. Reinhold, P. Ammonia and urea in the exhaled breath condensate (EBC) are potential non-invasive markers of pneumonia / P. Reinhold, A. Langenberg, J. Seifert, M. Rothe, G. Becher // *Proceedings of the 20th Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society, 4-6 October 2002.* – Boston, 2002. – P. 90–92.

420. Reinhold, P. Comparative evaluation of ultrasonography and lung function testing with the clinical signs and pathology of calves inoculated experimentally with *Pasteurella multocida* / P. Reinhold, B. Rabeling, H. Günther, D. Schimmel // *Vet Rec.* – 2002. – Vol. 150, № 4. – P. 109–114.
421. Reinhold, P. Evaluation of methodological and biological influences on the collection and composition of exhaled breath condensate / P. Reinhold, J. Jaeger, C. Schroeder // *Biomarkers.* – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 118–142.
422. Reinhold, P. Evaluation of the measurement of leukotriene B4 concentrations in exhaled condensate as a noninvasive method for assessing mediators of inflammation in the lungs of calves / P. Reinhold, G. Becher, M. Rothe // *Am J Vet Res.* – 2000. – Vol. 61, № 7. – P. 742–749.
423. Reinhold, P. Exhaled breath condensate: lessons learned from veterinary medicine / P. Reinhold, H. Knobloch // *J Breath Res.* – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 017001.
424. Reinhold, P. Grundlagen und Besonderheiten der Lungenfunktion beim Rind / P. Reinhold // *Tierärztliche Umschau.* – 1997. – Vol. 52, № 9. – P. 584–592.
425. Reinhold, P. Intra and inter-subject variability of LTB₄ in exhaled breath condensate samples of healthy subjects (calves) / P. Reinhold, A. Langenberg, G. Becher, M. Rothe // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 38s.
426. Reinhold, P. Lungenfunktionsdiagnostik bei gesunden und an Pneumonie erkrankten Kälbern / P. Reinhold, G. Födich // *Monatshefte für Veterinärmedizin.* – 1993. – Vol. 48. – P. 113–117.
427. Reinhold, P. Pathophysiologische Reaktionen des pulmonalen Kreislaufsystems auf Atemwegs- und Lungenerkrankungen / P. Reinhold, P. Höchel // *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift.* – 2005. – Vol. 118, № 1-2. – P. 52–56.
428. Reinhold, P. The influence of variables of ventilation on the concentration of urea and ammonia in the exhaled breath condensate / P. Reinhold, A. Langenberg, G. Födich, M. Rothe // *Eur Respir J.* – 2004. – Vol. 24. – P. 402s.

429. Reynolds, L. P. Placental angiogenesis in sheep models of compromised pregnancy / L. P. Reynolds, P. P. Borowicz, K. A. Vonnahme, M. L. Johnson, A. T. Grazul-Bilska, D. A. Redmer, J. S. Caton // *J Physiol.* – 2005. – Vol. 565, № 1. – P. 43–58.
430. Ricci, F. Sensor and biosensor preparation, optimisation and applications of Prussian Blue modified electrodes / F. Ricci, G. Palleschi // *Biosensors and Bioelectronics.* – 2005. – Vol. 21, № 3. – P. 389–407.
431. Rickett, G. M. Developmental expression of antioxidant enzymes in guinea pig lung and liver / G. M. Rickett, F. J. Kelly // *Development.* – 1990. – Vol. 108, № 2. – P. 331–336.
432. Rihák, V. Nitrite in exhaled breath condensate as a marker of nitrosative stress in the airways of patients with asthma, COPD, and idiopathic pulmonary fibrosis / V. Rihák, P. Zatloukal, J. Chládková, A. Zimulová, Z. Havlínová, J. Chládek // *J Clin Lab Anal.* – 2010. – Vol. 24, № 5. – P. 317–322.
433. Rinehart, J. J. Effects of endotoxin on proliferation of human hematopoietic cell precursors / J. J. Rinehart, L. Keville // *Cytotechnology.* – 1997. – Vol. 24, 2. – P. 153–159.
434. Rivera, J. D. Effects of supplemental vitamin E on performance, health, and humoral immune response of beef cattle / J. D. Rivera, G. C. Duff, M. L. Galyean, D. A. Walker, G. A. Nunnery. – *Journal of Animal Science.* – 2002. – Vol. 80, № 4. – P. 933–941.
435. Roller, C. B. Measurement of exhaled nitric oxide in beef cattle using tunable diode laser absorption spectroscopy / C. B. Roller, B. P. Holland, G. McMillen, D. L. Step, C. R. Krehbiel, K. Namjou, P. J. McCann // *Appl Opt.* – 2007. – Vol. 46, № 8. – P. 1333–1342.
436. Rosedale, P. D. Fetal programming for athletic performance in the horse: Potential effects of IUGR / P. D. Rosedale, J. C. Ousey // *Equine Vet Educ.* – 2002. – Vol. 14, № 2. – P. 98–112.

437. Rozance, P. J. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep / P. J. Rozance, G. J. Seedorf, A. Brown, G. Roe, M. C. O'Meara, J. Gien, J.-R. Tang, S. H. Abman // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2011. – Vol. 301, № 6. – P. L860–L871.
438. Sarici, S. Ü. Plasma ionized magnesium levels in neonatal respiratory distress syndrome / S. U. Sarici, M. A. Serdar, G. Erdem, F. Alpay, G. Tekinalp, M. Yurdakök, S. Yigit, E. Gökçay // *Biol. Neonate*. – 2004. – Vol. 86, № 2. – P. 110–115.
439. Scannell, G. Leukocyte responses to hypoxic/ischemic conditions / G. Scannell // *New Horizon*. – 1996. – Vol. 4, № 2. – P. 179–183.
440. Schäfer, M. Formen der enzootischen Pneumonie bei Kälbern und ihre Auswirkungen auf die Atmung / M. Schäfer, S. Paentzer, A. Uhling // *Klinische Deutsche tierärztliche Wochenschrift*. – 1992. – Vol. 99, № 5. – P. 200–204.
441. Scholz, H. Untersuchungen zur Bronchopneumonie des Rindes. 2. Mitteilung: Endoskopische, Tracheobronchialsekret und Blutgasuntersuchungen / H. Scholz, M. Currie, W. Fischer // *Tierärztl Umschau*. – 1987. – Vol. 42, № 5. – P. 371–378.
442. Schröder, C. Evaluation of different components of the exhaled breath condensate and their potential to reflect pulmonary inflammations in calves / C. Schröder: Doctoral thesis. – Berlin, 2006. – 192 p.
443. Shaheen, M. Assessment of exhaled breath condensate pH in asthmatic children / M. Shaheen, M. M. Farid, A. H. Abdel Karim, N. K. Hazaa // *Egyptian Journal of Bronchology*. – 2009. – Vol. 3. – P. 59–66.
444. Sharma, A. Adaptation for life: a review of neonatal physiology / A. Sharma, S. Ford, J. Calvert // *Anaesth Intens Care Med*. – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 85–90.
445. Shukla, D. Hypoxic preconditioning with cobalt attenuates hypobaric hypoxia-induced oxidative damage in rat lungs / D. Shukla, S. Saxena, P. Jayamurthy, M.

- Sairam, M. Singh, S. K. Jain, A. Bansal, G. Ilavazaghan // High Altitude Medicine & Biology. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 57–69.
446. Simms, H. H. Studies on polymorphonuclear leukocyte bactericidal function. II. The role of oxidative stress / H. H. Simms, R. D'Amico // Shock. – 1997. – Vol. 7, № 5. – P. 339–344.
447. Skiepkó, R. Exhaled breath condensate in the assessment of airway inflammation / R. Skiepkó, Z. Zietkowski, M. M. Tomasiak, A. Bodzenta-Lukaszyk / Przegł Lek. – 2006. – Vol. 63, № 12. – P. 1321–1325.
448. Slocombe, R. F. Importance of neutrophils in the pathogenesis of acute pneumonic pasteurellosis in calves / R. F. Slocombe, J. Malark, R. Ingersoll, F. J. Derksen, N. E. Robinson // Am J Vet Res. – 1985. – Vol. 46, № 11. – P. 2253–2258.
449. Slocombe, R. F. Interactions of cold stress and *Pasteurella haemolytica* in the pathogenesis of pneumonic pasteurellosis in calves: changes in pulmonary function / R. F. Slocombe, F. J. Derksen, N. E. Robinson // American Journal of Veterinary Research. – 1984. – Vol. 45, № 9. – P. 1764–1770.
450. Solomon, R. Detection of inflammation and oxidative lung injury in exhaled breath condensate of rats with acute lung injury due to Staphylococcal enterotoxin B / R. Solomon, H. Sandhu, S. Phumeetham, K. M. Narayana Gowda, S. M. Heidemann // J Breath Res. – 2013. – Vol. 7, № 2. – P. 026003.
451. Šoltésová, H. Blood gases, acid-base status and plasma lactate concentrations in calves with respiratory diseases / H. Šoltésová, O. Nagy, C. Tóthová, I. Paulíková, H. Seidel // Acta Veterinaria. – 2015. – Vol. 65, № 1. – P. 111–124.
452. Stanton, A. L. The effect of respiratory disease and a preventative antibiotic treatment on growth, survival, age at first calving, and milk production of dairy heifers / A. L. Stanton, D. F. Kelton, S. J. LeBlanc, J. Wormuth, K. E. Leslie / J. Dairy Sci. – 2012. – Vol. 95, № 9. – P. 4950–4960.
453. Stanton, A. L. The effect of treatment with long-acting antibiotic at postweaning movement on respiratory disease and on growth in commercial dairy

- calves / A. L. Stanton, D. F. Kelton, S. J. LeBlanc, S. T. Millman, J. Wormuth, R. T. Dingwell, K. E. Leslie // *J. Dairy Sci.* – 2010. – Vol. 93, № 2. – P. 574–581.
454. Steinhardt, M. Adaptation reaction of dairy calves in the first days of life. Effects of type of delivery and individuality of the newborn / M. Steinhardt, H. H. Thielscher, R. Von Horn, T. Von Horn, K. Ermgassen, J. Ladewig, D. Smidt // *Tierarztl Prax.* – 1995. – Vol. 23, № 3. – P. 243–249.
455. Steinhardt, M. Clinical chemical and hematological blood values and adaptation reactions in suckling calves in the first weeks of life / M. Steinhardt, H. H. Thielscher, A. Lehr, B. Ihnen, S. Szalony, J. Ladewig, D. Smidt // *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* – 1995. – Vol. 102, № 10. – P. 399–405.
456. Step, D. L. Effects of commingling beef calves from different sources and weaning protocols during a forty-two-day receiving period on performance and bovine respiratory disease / D. L. Step, C. R. Krehbiel, H. A. DePra, J. J. Cranston, R. W. Fulton, J. G. Kirkpatrick, D. R. Gill, M. E. Payton, M. A. Montelongo, A. W. Confer // *J Anim Sci.* – 2008. – Vol. 86, № 11. – P. 3146–3158.
457. Sukul, P. Applied upper-airway resistance instantly affects breath components: a unique insight into pulmonary medicine / P. Sukul, J. K. Schubert, S. Kamysek, P. Trefz, W. Miekisch // *J Breath Res.* – 2017. – Vol. 11, № 4. – 047108.
458. Surai, P. F. Tissue-specific antioxidant profiles and susceptibility to lipid peroxidation of the newly hatched chick / P. F. Surai, B. K. Speake, R. C. Noble, N. H. Sparks // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1999. – Vol. 68, № 1. – P. 63–78.
459. Szymonowicz, W. Severe preeclampsia and infants of very low birthweight / W. Szymonowicz, V. Y. Yu // *Arch Dis Child.* – 1987. – Vol. 62. – P. 712–716.
460. Tamashiro, K. L. Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring / K. L. Tamashiro, T. H. Moran // *Physiol Behav.* – 2010. – Vol. 100, № 5. – P. 560–566.
461. Tanaka, S. Age-related changes in leukocytes and T cell subsets in peripheral blood of Japanese Black cattle / S. Tanaka, K. Miyazawa, A. Kuwano, K. Watanabe,

- S. Ohwada, H. Aso, S. Nishida, T. Yamaguchi // *Animal Science Journal*. – 2008. – Vol. 79, № 3. – P. 368–374.
462. Teng, Y. Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate in patients with asthma: a promising biomarker? / Y. Teng, P. Sun, J. Zhang, R. Yu, J. Bai, X. Yao, M. Huang, I. M. Adcock, P. J. Barnes // *Chest*. – 2011. – Vol. 140 № 1. – P. 108–116.
463. Thomas, L. H. Evaluation of respiratory disease in calves: comparison of disease response to different viruses / L. H. Thomas, E. J. Stott, A. P. Collins, N. J. Jebbett, A. J. Stark // *Res Vet Sci*. – 1977. – Vol. 23, № 2. – P. 157–164.
464. Thornbury, J. C. Histological investigations into the relationship between low-birth-weight and spontaneous bowel damage in the neonatal piglet / J. C. Thornbury, P. D. Sibbons, D. Vanvelzen, R. Trickey, L. Spitz // *Pediatr Pathol*. – 1993. – Vol. 13. – P. 59–69.
465. Torre, P. M. Mild dietary copper insufficiency depresses blood neutrophil function in dairy cattle / P. M. Torre, R. J. Harmon, R. W. Hemken, T. W. Clark, D. S. Trammell, B. A. Smith // *Journal of Nutritional Immunology*. – 1996. – Vol. 4, № 3. – P. 3–24.
466. Trahair, J. F. Restriction of nutrition in utero selectively inhibits gastrointestinal growth in fetal sheep / J. F. Trahair, T. M. DeBarro, J. S. Robinson, J. A. Owens // *J Nutr*. – 1997. – Vol. 127, № 4. – P. 637–641.
467. Trakada, G. The pathophysiological significance of prognostic factors for fatal outcome in lower respiratory tract infections / G. Trakada, C. Gogos, C. Basiaris, K. Spiropoulos // *Respirology*. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 53–57.
468. Tsan, M. F. Tracheal insufflation of tumor necrosis factor protects rats against oxygen toxicity / M. F. Tsan, J. E. White, T. A. Santana, C. Y. Lee // *Journal of Applied Physiology*. – 1990. – Vol. 68, № 3. – P. 1211–1219.
469. Tyler, H. Hypoxia in neonatal calves: effect on selected metabolic parameters / H. Tyler, H. J. Ramsey // *Dairy Sci*. – 1991. – Vol. 74. – P. 1957–1962.

470. Tyler, J. W. Colostral immunoglobulin concentrations in Holstein and Guernsey cows / J. W. Tyler, B. J. Steevens, D. E. Hostetler, J. M. Holle, J. L. Denbigh // *Amer. J. Vet. Res.* – 1999. – Vol. 60, № 9. – P. 1136–1139.
471. Udem, B. J. Subtypes of vagal afferent C-fibres in guinea-pig lungs / B. J. Udem, B. Chuaychoo, M. G. Lee // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 556, № 3. – P. 905–917.
472. Urbaniak, A. Comparison of local and systemic inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia and pneumonia coexisting with lung cancer / A. Urbaniak, M. Zięba, A. Zwolińska, U. Szkudlarek, M. Luczyńska, K. Noweta, S. Kwiatkowska // *Pneumonol Alergol Pol.* – 2011. – Vol. 79. – P. 90–98.
473. Uystepruyst, C. Mechanics of the respiratory system in healthy newborn calves using impulse oscillometry / C. Uystepruyst, P. Reinhold, J. Coghe, F. Bureau, P. Lekeux // *Res Vet Sci.* – 2000. – Vol. 68, № 1. – P. 47–55.
474. Valli, V. E. The kinetics of haematopoiesis in the calf. I. An autoradiographical study of myelopoiesis in normal, anaemic and endotoxin treated calves / V. E. Valli, T. J. Hulland, B. J. McSherry, G. A. Robinson, J. P. Gilman // *Res. Vet. Sci.* – 1971. – Vol. 12, 6. – P. 535–550.
475. Van Beurden, W. J. An efficient and reproducible method for measuring hydrogen peroxide in exhaled breath condensate / W. J. Van Beurden, G. A. Harff, P. N. Dekhuijzen, M. J. van den Bosch, J. P. Creemers, F. W. Smeenk // *Respir Med.* – 2002. – Vol. 96, № 3. – P. 197–203.
476. Van der Fels-Klerx, H. J. Effects on productivity and risk factors of bovine respiratory disease in dairy heifers; a review for the Netherlands / H. J. van der Fels-Klerx, S. W. Martin, M. Nielen, R. B. M. Huirne // *Netherlands Journal of Agricultural Science.* – 2002. – Vol. 50, № 1. – P. 27–45.
477. Van Donkersgoed, J. Epidemiological study of enzootic pneumonia in dairy calves in Saskatchewan / J. Van Donkersgoed, C. S. Ribble, L. G. Boyer, H. G.

- Townsend // *Canadian Journal of Veterinary Research*. – 1993. – Vol. 57, № 4. – P. 247–254.
478. Vannucchi, C. I. Prenatal and neonatal adaptations with a focus on the respiratory system / C. I. Vannucchi, L. C. Silva, C. F. Lúcio, F. M. Regazzi, G. A. Veiga, D. S. Angrimani // *Reprod Dom Anim*. – 2012. – Vol. 47. – P. 177–181.
479. Varga, J. Improved pulmonary adaptation in newborn calves with postnatal acidosis / J. Varga, L. Mester, L. Börzsönyi, P. Lekeux, O. Szenci // *Vet J*. – 2001. – Vol. 162, № 3. – P. 226–232.
480. Vaughan, J. Exhaled breath condensate pH is a robust and reproducible assay of airway acidity / J. Vaughan, L. Ngamtrakulpanit, T. N. Pajewski, R. Turner, T. Nguyen, A. Smith, P. Urban, S. Hom, B. Gaston, J. Hunt // *Eur Respir J*. – 2003. – Vol. 22, № 6. – P. 889–894.
481. Verhoeff, J. Spontaneous bovine respiratory syncytial virus infections in calves: arterial blood gas, pH and bicarbonate values // J. Verhoeff, A. Wierda, A. P. van Nieuwstadt, J. W. Buitelaar // *The Veterinary Record*. – 1985. – Vol. 117, № 9. – P. 202–204.
482. Vestweber, G. E. Chronic bronchopneumonia in cattle / G. E. Vestweber, M. Guffy, B. Kelly, H. W. Leipold // *Journal of the American Association of Bovine Practitioners*. – 1977. – № 12. – P. 55–62.
483. Viegas, J. Biological effects of thermal water-associated hydrogen sulfide on human airways and associated immune cells: implications for respiratory diseases / J. Viegas, A. F. Esteves, E. M. Cardoso, F. A. Arosa, M. Vitale, L. Taborda-Barata // *Frontiers in Public Health*. – 2019. – Vol. 7. – 128.
484. Virtala, A. M. Epidemiologic and pathologic characteristics of respiratory tract disease in dairy heifers during the first three months of life / A. M. Virtala, G. D. Mechor, Y. T. Gröhn, H. N. Erb, E. J. Dubovi // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. – 1996. – Vol. 208, № 12. – P. 2035–2042.

485. Voronkova, Y. G. Influence of 10-(6'-plastoquinonyl)decyltriphenylphosphonium (SKQ1) on oxidative status in rats with protamine sulfate-induced hyperglycemia / Y. G. Voronkova, T. N. Popova, A. A. Agarkov, M. V. Skulachev // *Biochemistry (Moscow)*. – 2015. – Vol. 80, № 12. – P. 1606–1613.
486. Wang, J. Physiological alterations associated with intrauterine growth restriction in fetal pigs: causes and insights for nutritional optimization / J. Wang, C. Feng, T. Liu, M. Shi, G. Wu, F. W. Bazer // *Molecular Reproduction & Development*. – 2017. – Vol. 84, № 9. – P. 897–904.
487. Wang, S. pH effects on measurements of ionized calcium and ionized magnesium in blood / S. Wang, E. H. McDonnell, F. A. Sedor, J. G. Toffaletti // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 126, № 8. – P. 947–950.
488. Weaver, D. M. Passive transfer of colostral immunoglobulins in calves / D. M. Weaver, J. W. Tyler, D. C. VanMetre, D. E. Hostetler, G. M. Barrington // *J Vet Intern Med.* – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 569–577.
489. White, C. W. Pulmonary antioxidant defense mechanisms / C. W. White, J. E. Repine // *Experimental lung research*. – 1985. – Vol. 8, № 2-3. – P. 81–96.
490. White, C. W. Recombinant tumor necrosis factor/cachectin and interleukin 1 pretreatment decreases lung oxidized glutathione accumulation, lung injury, and mortality in rats exposed to hyperoxia / C. W. White, P. Ghezzi, C. A. Dinarello, S. A. Caldwell, I. F. McMurtry, J. E. Repine // *The Journal of clinical investigation*. – 1987. – Vol. 79, № 6. – P. 1868–1873.
491. Wilder, J. Paradoxical reactions to treatment / J. Wilder // *N Y State J Med.* – 1957. – Vol. 57. – P. 3348–3352.
492. Willson, R. L. Vitamin, selenium, zinc and copper interactions in free radical protection against ill-placed iron / R. L. Willson // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 1987. – Vol. 46, № 1. – P. 27–34.

493. Windeyer, M. C. Factors associated with morbidity, mortality, and growth of dairy heifer calves up to 3 months of age / M. C. Windeyer, K. E. Leslie, S. M. Godden, D. C. Hodgins, K. D. Lissemore, S. J. LeBlanc // *Preventive Veterinary Medicine*. – 2014. – Vol. 113, № 2. – P. 231–240.
494. Wood, L. G. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma / L. G. Wood, P. G. Gibson, M. L. Garg // *Eur Respir J*. – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 177–186.
495. Wright, D. T. Interactions of oxygen radicals with airway epithelium / D. T. Wright, L. A. Cohn, H. Li, B. Fischer, C. M. Li, K. B. Adler // *Environmental health perspectives*. – 1994. – Vol. 102, Suppl. 10. – P. 85–90.
496. Wu, G. Board-invited review: Intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences / G. Wu, F. W. Bazer, J. M. Wallace, T. E. Spencer // *J Anim Sci*. – 2006. – Vol. 84, № 9. – P. 2316–2337.
497. Wu, G. Maternal nutrition and fetal development / G. Wu, F. W. Bazer, T. A. Cudd, C. J. Meininger, T. E. Spencer // *J Nutr*. – 2004. – Vol. 134. – P. 2169–2172.
498. Wyse, C. A. Effects of changes to the stable environment on the exhalation of ethane, carbon monoxide and hydrogen peroxide by horses with respiratory inflammation / C. A. Wyse, K. Skeldon, J. W. Hotchkiss, G. Gibson, P. S. Yam, R. M. Christley, T. Preston, D. R. Cumming, M. Padgett, J. C. Cooper, S. Love // *Vet Rec*. – 2005. – Vol. 157, № 14. – P. 408–412.
499. Yoo, H. S. Increased tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta expression in the lungs of calves with experimental pneumonic pasteurellosis / H. S. Yoo, S. K. Maheswaran, S. Srinand, T. R. Ames, M. Suresh // *Vet Immunol Immunopathol*. – 1995. – Vol. 49. – P. 15–28.
500. Zeineldin, M. Clinical utilization of point-of-care blood L-lactate concentrations in naturally occurring respiratory disease in feedlot cattle / M. Zeineldin, M. Ghanem, Y. A. El-Raof, H. Elattar // *Pakistan Veterinary Journal*. – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 210–214.

501. Zhang, Q. A novel method for the determination of hydrogen peroxide in bleaching effluents by spectroscopy / Q. Zhang, S. Fu, H. Li, Y. Liu // *BioResources*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 3699–3705.
502. Zhao, L. Reactive oxygen species contribute to lipopolysaccharide-induced teratogenesis in mice / L. Zhao, Y. H. Chen, H. Wang, Y. L. Ji, H. Ning, S. F. Wang, C. Zhang, J. W. Lu, Z. H. Duan, D. X. Xu // *Toxicol Sci*. – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 149-157.
503. Zhou, M. Breath biomarkers in diagnosis of pulmonary diseases / M. Zhou, Y. Liu, Y. Duan // *Clinica Chimica Acta*. – 2012. – Vol. 413, № 21-22. – P. 1770–1780.
504. Ziniewicz, H. K. Relationships between serum calcium and magnesium levels and lipoproteins, homocysteine and insulin resistance/sensitivity markers at birth / H. K. Ziniewicz, E. Gesteiro, M. J. González-Muñoz, S. Bastida, F. J. Sánchez-Muniz // *Nutr. Hosp*. – 2015. – Vol. 31, № 1. – P. 278–285.
505. Zwahlen, R. D. Chemotactic competence of neutrophils from neonatal calves. Functional comparison with neutrophils from adult cattle / R. D. Zwahlen, D. R. Roth // *Inflammation*. – 1990. – Vol. 14, 1. – P. 109–123.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ПРЕЗИДИУМ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК

НАГРАЖДАЕТ
ДИПЛОМОМ

старшего научного сотрудника ГНУ Всероссийского
научно-исследовательского ветеринарного института
патологии, фармакологии и терапии, кандидата
биологических наук

**Черницкого
Антон Евгеньевича**

*За лучшую завершённую научную
разработку 2012 года*

«Способ прогнозирования развития респираторных
болезней у новорожденных телят»

Президент Российской академии
сельскохозяйственных наук



Г.Романенко

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 134772

**УСТРОЙСТВО ДЛЯ СБОРА КОНДЕНСАТА
ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ЖИВОТНЫХ**

Патентообладатель(ли): *Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт
патологии, фармакологии и терапии Российской академии
сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии)
(RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2013135753

Приоритет полезной модели 30 июля 2013 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации 27 ноября 2013 г.

Срок действия патента истекает 30 июля 2023 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2614621

**Способ определения концентрации пероксида водорода в
выдыхаемом воздухе у животных**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВПО "ВГУ") (RU)*

Авторы: *Черницкий Антон Евгеньевич (RU), Сыромятников Михаил Юрьевич (RU), Попов Василий Николаевич (RU)*

Заявка № 2015127178

Приоритет изобретения 06 июля 2015 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 28 марта 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 06 июля 2035 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2599377

СПОСОБ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИТА У ТЕЛЯТ

Патентообладатель(ли): *Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный
институт патологии, фармакологии и терапии Российской
академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ
Россельхозакадемии) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015124687

Приоритет изобретения 23 июня 2015 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 14 сентября 2016 г.

Срок действия патента истекает 23 июня 2035 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2564877

СПОСОБ НЕИНВАЗИВНОЙ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ОРГАНАХ
ДЫХАНИЯ У ТЕЛЯТ

Патентообладатель(ли): *Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014131430

Приоритет изобретения 29 июля 2014 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 сентября 2015 г.

Срок действия патента истекает 29 июля 2034 г.

Заместитель руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2491550

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ
РЕСПИРАТОРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ
ТЕЛЯТ

Патентообладатель(ли): *Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт
патологии, фармакологии и терапии Российской академии
сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии)
(RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2012135718

Приоритет изобретения **20 августа 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **27 августа 2013 г.**

Срок действия патента истекает **20 августа 2032 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2557709

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИТА У
ТЕЛЯТ

Патентообладатель(ли): *Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014134595

Приоритет изобретения 22 августа 2014 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 29 июня 2015 г.

Срок действия патента истекает 22 августа 2034 г.

Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2593793

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ
НОВОРОЖДЕННЫХ ТЕЛЯТ

Патентообладатель(ли): *Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015138318

Приоритет изобретения 08 сентября 2015 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 15 июля 2016 г.

Срок действия патента истекает 08 сентября 2035 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Излиев Г.П. Излиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2441650

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХОПНЕВМОНИИ У ТЕЛЯТ

Патентообладатель(ли): *Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт
патологии, фармакологии и терапии Российской академии
сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии)
(RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2010151736

Приоритет изобретения **16 декабря 2010 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **10 февраля 2012 г.**

Срок действия патента истекает **16 декабря 2030 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Б.П. Симонов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2016660700

"Программа для оценки взаимосвязи клинического состояния и биохимического профиля новорожденных телят"

Правообладатель: *Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный
институт патологии, фармакологии и терапии Российской
академии сельскохозяйственных наук (RU)*

Авторы: *Черницкий Антон Евгеньевич (RU), Сафонов Владимир
Александрович (RU), Шабунин Сергей Викторович (RU),
Посметьев Виктор Валерьевич (RU)*

Заявка № 2016618205

Дата поступления 25 июля 2016 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 20 сентября 2016 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2016661901

«Программа для оценки риска развития и исхода болезней органов пищеварения и дыхания у телят по гематологическим и биохимическим показателям их матерей в сухостойный период»

Правообладатель: *Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016618534

Дата поступления 04 августа 2016 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 25 октября 2016 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2016662738

**"Программа для оценки риска развития и исхода
желудочно-кишечных и респираторных болезней у телят в
неонатальный период"**

Правообладатель: *Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный
институт патологии, фармакологии и терапии Российской
академии сельскохозяйственных наук (RU)*

Авторы: *Черницкий Антон Евгеньевич (RU), Шабунин Сергей
Викторович (RU), Сафонов Владимир Александрович (RU),
Посметьев Виктор Валерьевич (RU)*

Заявка № 2016618514

Дата поступления 04 августа 2016 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 21 ноября 2016 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ
ГНУ «ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ВЕТЕРИНАРНЫЙ ИНСТИТУТ ПАТОЛОГИИ, ФАРМАКОЛОГИИ
И ТЕРАПИИ РОССЕЛЬХОЗАКАДЕМИИ»



МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ
по прогнозированию
и ранней диагностике
респираторных болезней у телят



ВОРОНЕЖ
ИСТОКИ

2013

УДК 619:616.2-07.001.18:636.2-053.81

Методическое пособие разработано ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии» (А.Е. Черницкий, Л.И. Ефанова, А.И. Золотарёв, А.Г. Шахов, С.В. Шабунин, М.И. Рецкий)

Методическое пособие рассмотрено, одобрено и рекомендовано к изданию Секцией «Патология, фармакология и терапия» Отделения ветеринарной медицины РАСХН (протокол № 5 от 24 октября 2013 года)

Рецензенты:

доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I» *Никулин И.А.*,
доктор ветеринарных наук, заведующий лабораторией диагностического мониторинга ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии *Ю.Н. Бригадинов*

Ответственный за выпуск:

директор ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии», доктор ветеринарных наук, профессор, академик РАСХН *С.В. Шабунин*

Методическое пособие по прогнозированию и ранней диагностике респираторных болезней у телят / ГНУ ВНИВИПФиТ. – Воронеж: издательство «Истоки», 2013. – 48 с.

ISBN 978-5-88242-993-4

Предназначено для научных работников, студентов, аспирантов, преподавателей вузов зооветеринарного профиля и ветеринарных специалистов сельскохозяйственных предприятий различных форм собственности.

УДК 619:616.2-07.001.18:636.2-053.81

© ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии», 2013

ISBN 978-5-88242-993-4

© Издательство «Истоки», 2013

Оргкомитет Международной специализированной
выставки животноводства и племенного дела «АгроФарм»
присуждает звание



AgroFarm 2015

Лучшая научная разработка



научной разработке:

**Методическое пособие по
прогнозированию и ранней
диагностике респираторных
болезней у телят**

разработанной:

**ГНУ Всероссийским
научно-исследовательским
ветеринарным институтом
патологии, фармакологии
и терапии**

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации

ОАО «ВДНХ»

ДЛГ Интернэшнл ГмбХ

г. Москва, 3 февраля 2015 г.



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ДИПЛОМ

НАГРАЖДАЕТСЯ

**ГНУ «Всероссийский НИВИ патологии, фармакологии
и терапии»**

*за разработку методического пособия по прогнозированию и
ранней диагностики респираторных болезней у телят*

МИНИСТР
СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ТКАЧЕВ А. Н.



АГРОРУСЬ

МЕЖДУНАРОДНАЯ АГРОПРОМЫШЛЕННАЯ ВЫСТАВКА

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2015