

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

АЛХАМЕД МОХАММАД

КОМПЛЕКСНЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ В СИСТЕМЕ
«МАТЬ – НОВОРОЖДЕННЫЙ» И ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОСЛОЖНЕННОМУ ТЕЧЕНИЮ
РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ТЕЛЯТ

06.02.01 – Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и

морфология животных

03.03.01 – Физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научные руководители:

доктор биологических наук, профессор

Калаев Владислав Николаевич

доктор биологических наук

Черницкий Антон Евгеньевич

Воронеж 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Характеристика функциональной системы «мать–плацента–новорожденный»	10
1.2. Маркеры эндогенной интоксикации у глубококостельных коров	15
1.3. Особенности гематологического статуса глубококостельных коров и новорожденных телят	18
1.4. Роль минеральных элементов в организме. Микроэлементный статус взрослых и новорожденных животных	24
1.5. Стероидные гормоны, их свойства и функции. Особенности гормонального статуса глубококостельных коров и новорожденных телят	36
1.6. Микроядра в эритроцитах периферической крови как маркеры генетической нестабильности организма.....	43
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ	52
2.2.1. Маркеры эндогенной интоксикации у глубококостельных коров и их влияние на формирование предрасположенности новорожденных к бронхопневмонии	52
2.2.2. Гематологические статусы глубококостельных коров и полученных от них телят и их роль в формировании предрасположенности новорожденных к бронхопневмонии.....	58
2.2.3. Макро- и микроэлементный статусы глубококостельных коров и полученных от них телят и их связь с риском развития у новорожденных бронхопневмонии .	65
2.2.4. Гормональные статусы глубококостельных коров и полученных от них телят и их связь с предрасположенностью новорожденных к бронхопневмонии	77
2.2.5. Связь между уровнем микроядер в эритроцитах у новорожденных телят и их восприимчивостью к респираторным заболеваниям	86
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89

4. ВЫВОДЫ.....	95
5. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
6. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	98
7. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	99
8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы и степень ее разработанности

Респираторные заболевания телят – одна из наиболее распространенных проблем промышленного животноводства [Ackermann M.R. et al., 2010; Love W.J. et al., 2014; Windeyer M.C. et al., 2014; Kovačić M. et al., 2017; Handan H.A., Umit O., 2018; Murray G.M. et al., 2018]. На их долю приходится до 75 % общей заболеваемости и более 50 % случаев падежа молодняка крупного рогатого скота [Rodriguez-Castillo J.L. et al., 2017]. Важными причинами заболеваний органов дыхания являются незрелость легочной ткани, нарушение образования сурфактанта у новорожденного, дефицит основных питательных веществ, витаминов, макро- и микроэлементов у матери и плода [Петухова Г.И., Идрисова Р.Р., 2010; Шабунин С.В. и соавт., 2015].

Диагностика респираторных заболеваний у телят проводится комплексно, на основании анамнеза, эпизоотических данных, результатов клинических [Левченко В.И., 2001], патологоанатомических и лабораторных исследований [Данилевский В.М., 1983; Шабунин С.В. и соавт., 2015]. Симптомы поражения органов дыхания у молодняка не всегда позволяют объективно оценить степень повреждения легочной ткани [Buczinski S. et al., 2015a; Šoltésová H. et al., 2015], поэтому «золотым стандартом» диагностики остается рентгенологическое и ультразвуковое исследование грудной клетки [Abutarbush M. et al., 2012]. Однако перечисленные методы требуют наличия дорогостоящего оборудования, высококвалифицированного персонала и не дают возможности прогнозировать развитие болезни. Существует потребность в разработке новых подходов для прогнозирования индивидуального риска респираторных заболеваний у телят, которые можно применять в рутинной практике животноводства [Buczinski S. et al., 2015a; Kovačić M. et al., 2017; Marcato F. et al., 2018].

К настоящему времени сложилась общемировая тенденция перехода к предиктивной ветеринарной медицине. Предикторы – это показатели, которые могут быть использованы для раннего выявления особей с повышенным риском разви-

тия определенного заболевания, когда его клинические признаки еще отсутствуют [Wilson B.K. et al., 2017]. Показано, что прогнозировать развитие респираторных заболеваний у телят возможно еще до их рождения, по показателям коров-матерей [Шабунин С.В. и соавт., 2015].

В связи с этим особый научный и практический интерес представляет сравнительное исследование связей между показателями крови в системе «мать – новорожденный» у крупного рогатого скота в физиологических условиях и при развитии респираторных заболеваний в неонатальном периоде. Раннее профилирование телят по группам риска позволит оптимизировать затраты на лечебно-профилактические мероприятия и снизить уровень заболеваемости молодняка.

Цель и задачи исследования

Целью работы было изучить комплексные связи между показателями крови в системе «мать – новорожденный» и их роль в формировании предрасположенности к осложненному течению респираторных заболеваний у телят красно-пестрой породы.

На разрешение были поставлены следующие **задачи**:

1. Провести количественную оценку показателей эндогенной интоксикации, гематологического, минерального и гормонального статусов у новорожденных телят красно-пестрой породы, предрасположенных к развитию респираторных заболеваний, и их матерей.

2. Выявить функциональные связи между гематологическими характеристиками, маркерами эндогенной интоксикации, гормонального и минерального статусов у глубокопестрых коров красно-пестрой породы и полученных от них телят и оценить их роль в формировании предрасположенности новорожденных к осложненному течению бронхита (бронхопневмонии).

3. Оценить диагностическую значимость маркеров эндогенной интоксикации, гематологического, минерального и гормонального статусов у глубокопестрых коров красно-пестрой породы и их новорожденных для прогнозирования бронхопневмонии у телят в неонатальном периоде.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ влияния маркеров эндогенной интоксикации, гормонального и минерального статусов у глубокопестрых коров красно-пестрой породы на гематологические характеристики их новорожденных. В условиях Воронежской области РФ выявлены особенности распределения микроэлементов у крупного рогатого скота в системе «мать–новорожденный» при субклиническом дисэлементозе – дефиците меди, цинка, кобальта, хрома и мышьяка и избытке железа и никеля. Обнаружены зависимости между биохимическими и цитологическими показателями крови телят красно-пестрой породы через 24 часа после рождения и характером течения у них респираторных заболеваний в неонатальный период. Впервые дана сравнительная оценка гематологического профиля 1-суточных телят, впоследствии заболевших бронхитом и бронхопневмонией. Выявлены предикторы, позволяющие прогнозировать у новорожденных телят осложнение бронхита пневмонией с чувствительностью 85,7–100,0 % и специфичностью 63,6–77,3 %. Впервые предложена концептуальная схема взаимосвязей между клеточными, минеральными, гормональными компонентами крови в системе «мать–новорожденный» и их роли в формировании у телят предрасположенности к бронхопневмонии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширено современное представление о влиянии метаболических нарушений у беременных коров на внутриутробное развитие, здоровье и жизнеспособность их новорожденных. Результаты исследований позволяют уточнить существующие референсные значения биохимических и цитологических показателей крови у крупного рогатого скота на завершающем этапе беременности и в период новорожденности. Получены дополнительные сведения о распределении макро- и микроэлементов в системе «мать–новорожденный» при дисэлементозах. Определены критерии для выявления новорожденных телят группы риска по бронхопневмонии. Экспериментальные данные о влиянии эндогенной интоксикации, функциональной недостаточности фетоплацентарной системы и внутриутробного

дисэлементоза на формирование предрасположенности новорожденных телят к развитию бронхопневмонии позволяют предложить новые подходы к ее профилактике и терапии.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследований является анализ научной литературы, который создает теоретические предпосылки для изучения функциональных связей между показателями крови в системе «мать–новорожденный» у крупного рогатого скота с целью выяснения их влияния на особенности постнатальной адаптации телят и роли в формировании предрасположенности новорожденных к развитию респираторных заболеваний. Экспериментальные данные получены с использованием клинических, гематологических, физико-химических, биофизических, биохимических, цитологических, цитогенетических и статистических методов исследований.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Эндогенная интоксикация, функциональная недостаточность фетоплацентарной системы и субклинические дисэлементозы (дисбаланс в системе «железо–медь–цинк», избыток никеля и дефицит мышьяка) у беременных коров приводят к нарушениям гемопоэза и снижают резистентность их новорожденных к респираторным заболеваниям.

2. Гематологические профили телят, впоследствии заболевших неосложненным бронхитом и бронхопневмонией, в 1-суточном возрасте имеют характерные различия.

3. Новорожденные телята с пониженным содержанием альдостерона, меди, избытком железа и никеля в сыворотке крови, признаками микроцитарной гипохромной анемии и лейкоцитоза с увеличением доли палочкоядерных нейтрофилов и уменьшением числа лимфоцитов относятся к группе риска по бронхопневмонии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов, основных положений и выводов работы обусловлены достаточным количеством животных в эксперименте, использованием валидированных тест-систем, клинических и лабораторных методов исследований, сертифицированного оборудования и результатами статистического анализа с использованием специализированных пакетов прикладных программ – Stadia 7.0 Professional (InCo, Россия) и MedCalc for Windows, version 17.5.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Результаты научных исследований вошли в отчеты по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» за 2017–2020 гг. Основные положения диссертационной работы были представлены на XXIII Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Воронеж, 18–22 сентября 2017 г.), Международной научной конференции по биоорганической химии «XII чтения памяти академика Юрия Анатольевича Овчинникова», VIII Российском симпозиуме «Белки и пептиды» (Москва, 18–22 сентября 2017 г.), VIII съезде НМОАГЭ (Воронеж, 23–26 мая 2019 г.), XXIII Международной научно-производственной конференции «Инновационные решения в аграрной науке – взгляд в будущее» (п. Майский Белгородской обл., 28–29 мая 2019 г.), Международной научно-практической конференции «Достижения в генетике, селекции и воспроизводстве сельскохозяйственных животных» (Санкт-Петербург, 29–30 мая 2019 г.), Международном симпозиуме «Innovations in Life Sciences» (Белгород, 10–11 октября 2019 г.), где получили высокую оценку.

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», ФГБОУ ВО «Костромская государственная сельскохозяйственная академия», научных исследованиях ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», внедрены в практику животноводства ООО «Воронежпищепродукт» Новоусманского района Воронежской области.

Личный вклад соискателя

Анализ литературы, клинические и лабораторные исследования, статистическая обработка экспериментальных данных, подготовка научных публикаций и рукописи диссертации выполнены непосредственно автором. Постановка цели и задач исследований, планирование экспериментов и интерпретация полученных результатов проводились при методической помощи научных руководителей, доктора биологических наук, профессора В.Н. Калаева и доктора биологических наук А.Е. Черницкого. Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 85%.

Публикации результатов исследований

По теме диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 1 статья в издании («Veterinary World»), индексируемом в базах данных Web of Science и Scopus, и 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ («Достижения науки и техники АПК», «Российская сельскохозяйственная наука», «Проблемы биологии продуктивных животных», «Генетика и разведение животных»).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа включает 131 страницу машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы содержит 281 источник, из них 159 зарубежных. Иллюстративный материал включает 15 рисунков и 15 таблиц.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Характеристика функциональной системы «мать–плацента–новорожденный»

Наиболее важным этапом онтогенеза является пренатальное развитие. В это время происходят основные фазы морфо- и органогенеза, от которых зависит полноценность дальнейшего развития организма.

Беременность – это физиологическое состояние длительной адаптации организма самки к новым условиям жизнедеятельности, связанным с вынашиванием и рождением плода. В этот период в организме матери формируется комплекс неспецифических реакций на действия экзо- и эндогенных факторов различной природы, необходимых для поддержания относительного гомеостаза внутренней среды. С определенного этапа онтогенеза плод активно включается в систему своего развития [Линева О.И. и соавт., 2004; Huppertz V.M. et al., 2006]. В ходе развития беременности возникает уникальная для животного мира ситуация, когда внутри организма матери существует и развивается наполовину генетически чужеродный плод (или несколько плодов) [Петрянкин Ф.П., 2003, Anthony R.V. et al., 2001]. Биологически значимым результатом полноценной беременности является рождение нормального жизнеспособного потомства. Материнский организм в период беременности обеспечивает физиологическое развитие плода [Белоусов Л.В., 2005; Гудков Г.В., 2001], поэтому морфофункциональная зрелость потомства зависит от адаптивного потенциала организма матери [Данилов Р.К., Боровая Т.Г., 2003; Rossant J.A., Cross J.C., 2001; Huppertz V.M. et al., 2006]. Выявлена зависимость жизнеспособности после рождения от полноценного течения беременности [Дмитриев А.Ф., 2012; Дмитриев А.Ф., Агарков А.В., 2014, 2015].

Значительная роль в нормальном протекании и исходе беременности принадлежит функциональным системам, обеспечивающим взаимосвязь в системе «мать – новорожденный» (или «плацента – плод», или «плод – плацента – матка»,

или «мать – плацента – новорожденный») [Медведев М.В., Юдина Е.В., 1998; Манухин И.Б. и соавт., 2002; Савельева Г.М. и соавт., 2006].

Исследование интеграции организмов матери и новорожденного в рамках теории функциональных систем является одним из актуальных направлений современной перинатологии [Савченков Ю.И., 1991; Захаров Ю.М. и соавт., 2012].

Система «мать – плацента – плод» формируется и функционирует с начала и до конца беременности. При этом реализуются три основных аспекта биологической целостности организма: гомеостаз, воспроизводство, рост и развитие [Савченков Ю.И., Шилов С.Н., 2002; Huppertz V.M. et al., 2006]. Установлено, что функциональная интеграция гомологичных органов матери и плода представляет собой систему, элементы которой тесно взаимосвязаны, взаимодополняемы и взаимообусловлены [Rossant J.A., Cross J.C., 2001; Zygmunt M.S., 2001; Mainardes G.A., DeVries T.J., 2016].

В период гестации материнский организм ограничивает собственную полифункциональность для повышения выживаемости потомства: высокая эффективность выполнения функций, необходимых для развития внутриутробного плода, ведет к утрате или снижению собственных функций жизнеобеспечения. Специализированные функциональные системы становятся более чувствительными и уязвимыми даже к незначительным воздействиям [Серов В.Н., 2002; Чекакина Л.И., 2009; Anthony R.V. et al., 2001]. Нарушения работы отдельных органов материнского организма приводят к неблагоприятным изменениям в системе «мать – плацента – плод», в связи с чем происходит снижение способности к обеспечению адекватного развития и роста плода [Дашукаева К.Г. и соавт., 1994]. Влияния матери, в том числе иммунные, могут как стимулировать, так и тормозить развитие соответствующих структур у плода [Панина О.Б. и соавт., 2003; Савченков Ю.И., 1991; Charnock-Jones D.S., Burton G.J., 2000].

Возникновение различных деструктивных изменений и патологических процессов, происходящих в плодный период, является причиной нарушений формирования, развития, роста, статуса здоровья животных в период новорожденности [Гудков Г.В., 2001; Афанасьев Ю.И. и соавт., 2004; Anderson A.D., Lichorad

N.A., 2000]. Большое значение имеет влияние патологий внутриутробного развития на изменения, возникающие в процессе онтогенеза в будущем [Медведев М.В., Юдина Е.В., 1998; Ширяев Т.Ю., Логачев М.Ф., 2002]. При этом наибольший антенатально-повреждающий эффект возникает в тех органах и системах, которые находились в стадии максимальной функциональной дифференцировки.

Взаимоотношения между организмом матери и новорожденного представляют двусторонний коммуникационный процесс [Ширшев С.В., 2000], при котором в результате взаимодействия организмов матери и внутриутробного плода формируется специализированная фетоплацентарная система [Лапина Т.И., 2000; Савельева Г.М. и соавт., 2006]. В состав фетоплацентарной системы, кроме плаценты, входят надпочечники матери и плода, основной функцией которых является синтез предшественников стероидных гормонов плаценты; печень плода и печень матери, участвующие в метаболизме гормонов плаценты; почки матери, выводящие продукты метаболизма плаценты [Зыков В.А., 1991; Степанов Д.В., 2006]. Основным фактором, обеспечивающим все процессы метаболизма между матерью и плодом, является трансплацентарный перенос веществ [Погорелова Т.Н и соавт., 1997; Bowen J.M. et al., 2002; Charnock-Jones D.S., Burton G.J., 2000].

Главным связующим звеном между подсистемами матери и плода является плацента. Плацента является провизорным органом, который функционирует в строгой изоляции от других функциональных систем, обеспечивает дыхание, метаболизм и иммунную защиту в антенатальном периоде [Савченков Ю.И., Шилов С.Н., 2002; Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002]. Таким образом, зрелость и функциональная активность системы «мать – плод» зависит от наличия полноценной плаценты [Афанасьев Ю.И. и соавт., 2004; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002] как обоюдно сформировавшейся структуры [Лапина Т.И., 2001], которая включает плодную часть (сосудистая оболочка плода) и материнскую (слизистая оболочка матки).

Изменения патологического характера в плаценте влияют на жизнеспособность потомства, от которой зависит этиопатогенетическая предрасположенность

к заболеваниям в постнатальном онтогенезе [Абонеев Д.В., 2004; Anderson A.D., Lichorad N.A., 2000; Dmitriev A.F., Agarkov A.V., 2014].

Нарушения функционирования плаценты, возникающие в результате различных видов воздействий, как правило, приводят к появлению целого комплекса клинических и морфологических изменений, обуславливающих впоследствии развитие пре-, пери- и постнатальной патологии. Эти нарушения влияют на функциональную взаимосвязь систем матери и плода [Коган И.Ю. и соавт., 2003; Савельева Г.М. и соавт., 2006; Аржанова О.Н. и соавт., 2006].

Выявлено [Криворучко А.Ю., 2007], что большинство нарушений взаимосвязей в системе «мать – плод» приводят к дефектам развития плаценты, что становится триггерным механизмом для её деструктивных изменений. Действие повреждающих факторов на сформированную плаценту вызывает нарушения с характерными признаками компенсаторных реакций [Лапина Т.И., 2001; Тимченко Л.Д., 2001; Серов В.Н., 2002; Charnock-Jones D.S., Burton G.J., 2000; Zygmunt M.S., 2001].

Показано [Нежданов А.Г., 2004; Власов С.А., 2000], что гипоксия и гипотрофия, как основные патофизиологические состояния плода, возникают при нарушении взаимосвязи функциональных систем при беременности. Гипоксия приводит к нарушению роста плода и развития его органов и систем, а гипотрофия – к морфофункциональной незрелости плода, характеризующейся отставанием массы тела и длины плода от нормативных показателей, соответствующих гестационному сроку. Эти процессы становятся одной из главных причин перинатальной смертности [Агарков А.В., 2015].

Разнообразие вариантов проявления недостаточности функциональных систем беременной и плода зависит от срока беременности, силы, длительности и характера воздействия повреждающих факторов, а также от стадии развития плода и плаценты, степени выраженности компенсаторно-приспособительных возможностей системы «мать – плод» [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Коган И.Ю. и соавт., 2003].

Ведущим признаком задержки роста и развития плода является нарушение проницаемости плаценты. Тяжесть плацентарной недостаточности во многом зависит от тяжести основного заболевания, которое вызвало эту патологию, а также от выраженности патологических изменений в плаценте [Ширшев С.В., 2000].

Таким образом, пренатальное формирование организма происходит под влиянием многочисленных и разнообразных внешних факторов, среди которых важное место занимают гематологический, биохимический, гормональный, иммунный статусы матери. Поэтому для анализа причин и форм нарушения внутриутробного развития любой этиологии необходимо учитывать комплекс качественных и количественных показателей, характеризующих взаимодействие сопряженных функциональных систем беременной и плода, и возникающие при этом нарушения, среди которых наиболее частыми являются фетоплацентарная недостаточность, гипоксия и гипотрофия плода. Этот подход позволит судить о причинах нарушений статуса здоровья потомства и развития предрасположенности к тем или иным заболеваниям.

1.2. Маркеры эндогенной интоксикации у глубокостельных коров

Гестоз – патологическое состояние организма беременных, проявляющееся эндогенной интоксикацией, генерализованным эндотелиозом, сосудистым спазмом, фетоплацентарной и полиорганной недостаточностью [Gutyj V. et al., 2017]. Известно, что на фоне гестоза рождается маложизнеспособное или ослабленное потомство, подверженное развитию различного рода патологий.

В период гестации, когда на организм матери ложится дополнительная нагрузка, даже несущественные воздействия способны нарушить неустойчивый гомеостаз и вызвать сбой в работе систем детоксикации [Сидельникова В.И. и соавт., 2015]. Эндогенная интоксикация длительное время может протекать скрыто, при этом истощая адаптивный потенциал организма. Эндогенная интоксикация у стельных коров вызывает уменьшение содержания кислорода в крови и развитие тканевой гипоксии, что приводит к снижению содержания NADP, являющегося кофактором более чем 250 дегидрогеназ [Andersen P.H., 2003].

Развитие эндогенной интоксикации у глубокостельных коров сопровождается уменьшением количества эритроцитов, содержания гемоглобина и общего белка в периферической крови. Также наблюдается увеличение количества лейкоцитов, повышение активности печеночных аминотрансфераз. Прогрессирование эндогенной интоксикации вызывает нарушение функций печени (синтеза белка и детоксикации продуктов метаболизма), подавляет активность ферментов системы глутатиона и антиоксидантной защиты. Существенное повышение содержания первичных продуктов пероксидного окисления липидов в плазме крови коров с симптомами эндогенной интоксикации приводит к накоплению малонового альдегида. Дисбаланс между генерацией и утилизацией активных форм кислорода и их метаболитов, подавление активности системы антиоксидантной защиты приводят к оксидативному стрессу [Gutyj V. et al., 2017].

Накопление токсинов оказывает негативное влияние не только на системы и органы беременной коровы, но и на теленка, поскольку все физиолого-

биохимические процессы в системе «мать – плод – новорожденный» тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены [Mainardes G.A., DeVries T.J., 2016].

При исследовании эндогенной интоксикации используют различные маркеры [Onasanya G.O. et al., 2015]. В качестве одного из первых в практике стал применяться лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Я.Я. Кальф-Калифа [Кальф-Калиф Я.Я., 1941], отражающий неспецифическую реактивность системы полиморфноядерных гранулоцитов в отношении патогенов различного происхождения [Власов В.В., 1994]. Однако ЛИИ и другие лейкоцитарные индексы (лимфоцитарный, ядерный индекс сдвига и др.) в ряде случаев могут не отражать наличия эндогенной интоксикации [Roland L. et al., 2014].

В качестве молекулярного маркера интоксикации широко используется концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) [Великанов В.В., Василевская Е.М., 2013; Semenenko M.P. et al., 2017]. Именно вещества с молекулярной массой 300 – 5000 Да в основном ответственны за негативные эффекты эндогенной интоксикации [Малахова М.Я., Зубаткина О.В., 2006]. Окончательно пул ВНСММ не идентифицирован, однако точно установлено, что он включает в себя компоненты пептидной природы, производные олигоспиртов и глюкуроновой кислоты. К настоящему времени достаточно подробно изучено биологическое действие среднемолекулярных пептидов (СМП) – эндогенных компонентов с молекулярной массой 500 – 2000 Да, образующихся в результате протеолиза в поврежденных тканях, а также в плазме при выходе в кровь протеолитических ферментов. Многие из СМП обладают нейротоксической активностью, угнетают процессы биосинтеза белка, подавляют активность ферментов, разобщают процессы окислительного фосфорилирования, нарушают механизмы регуляции синтеза адениловых нуклеотидов, изменяют транспорт ионов через мембраны, эритропоэз, фагоцитоз, микроциркуляцию, лимфодинамику, вызывают вторичную иммунодепрессию, блокируют рецепторы на мембранах. Считается, что СМП могут проникать через плацентарный барьер, оказывая непосредственное токсическое влияние на плод, вызывая полиорганные нарушения [Аксенова В.М., 2015].

Еще одним маркером эндогенной интоксикации служит концентрация альбумина. Кроме поддержания осмотического давления и белкового резерва организма [Грызунов Ю.А., 1998], альбумин осуществляет транспортировку и депонирование слаборастворимых веществ экзогенного и эндогенного происхождения [Борченко Р.В., 2007], участвуя тем самым в процессах детоксикации. Блокирование пептидами, билирубином и другими веществами сайтов связывания на молекуле альбумина выявляется при различных патологиях [Аксенова В.М., 2015]. При этом общая концентрация альбумина в сыворотке крови практически не меняется, но резерв его связывающей способности снижается.

Более манифестно степень эндогенной интоксикации отражают интегральные показатели, или индексы, представляющие собой различные соотношения между концентрациями свободного альбумина, общего альбумина, СМП. Индексы определяют баланс между накоплением и детоксикацией метаболитов [Матвеев С.Б. и соавт., 2013]; например, коэффициент интоксикации (КИ) – это соотношение между концентрацией СМП и эффективной концентрацией альбумина (ЭКА).

Таким образом, существует целый ряд признаков, позволяющих оценить состояние клеточного и молекулярного компонентов системы детоксикации у глубокостельных коров. Однако диагностическая ценность этих маркеров и возможности их применения для прогнозирования состояния здоровья плода и новорожденных животных изучены недостаточно.

1.3. Особенности гематологического статуса глубокостельных коров и новорожденных телят

Кровь является динамической равновесной системой, которая обеспечивает гомеостаз и отражает состояние организма в целом. Гематологические показатели отражают способности к адаптации организма к условиям окружающей среды и другим стрессовым факторам. Кровь является компонентом иммунной системы, в котором проявляется суммарный эффект изменения ее активности в процессе борьбы с чужеродным [Шабунин С.В. и соавт., 2015]. Гематологический и биохимический профили, находящиеся в пределах нормы, установленной для данной породы, возраста и физиологического состояния, свидетельствуют об удовлетворительном статусе здоровья и заметно коррелируют с молочной продуктивностью коров [Coroian C.O. et al., 2017].

Нормальные гематологические показатели коров представлены в Таблице 1.

Стебельность сопровождается значительными изменениями гематологического статуса материнского организма [Ездакова И.Ю., 2007; Баймишев Х.Б., 2013; Котович И.В., Позывайло О.П., 2016]. Морфологический состав крови беременных животных характеризуется динамическим равновесием [Кочарян В.Д., Чижова Г.С., 2008]. Однако сведения об изменениях клеточного состава крови коров, полученные разными авторами, довольно противоречивы.

Было показано [Багманов М.А., Мухаметгалиев Р.Н., 2001; Сюдюкова Е.Г. и соавт., 2013], что с увеличением срока беременности количество лейкоцитов и эритроцитов возрастает и достигает максимума к моменту отела, вместе с тем отмечается снижение количества эозинофильных и полиморфноядерных гранулоцитов и моноцитов в циркулирующей крови. И.В. Ненашев и Ш.М. Биктеев (2008), напротив, отмечали, что в периферической крови стельных коров в последнем триместре беременности и в первый месяц после отела снижается содержание клеток красной и белой крови [Ненашев И.В., Биктеев Ш.М., 2008]. Д.С.Х. Хабибом (2017) установлено, что во время беременности уровень лейкоцитов и

эритроцитов в периферической крови коров повышен, при этом наблюдается снижение процентного содержания гранулоцитов, а за месяц до отела – микроцитоз [Хабиб Д.С.Х., 2017]. Другие авторы [Москвина А.С., Максимов В.И., 2011; Завалишина С.Ю., 2015] указывают, что у высокопродуктивных молочных коров до и после родов наблюдается снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, концентрации иммуноглобулинов А и М.

Таблица 1 – Нормальные показатели крови коров

Показатель	Норма [Кондрахин И.П., 2004; Замана С.П., 2006; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Lamand M., 2013]
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	4,8 – 7,0
Гемоглобин, г/л	90 – 140
Гематокрит, %	25,0 – 34,0
Средний объем эритроцита (MCV), мкм^3	49,5 – 54,0
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	16,8 – 20,0
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	30,0 – 35,0
Степень анизоцитоза (RDW), %	15,5 – 18,2
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	6,0 – 11,0
Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты (ПЯН), %	1,5 – 2,5
Сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты (СЯН), %	17 – 25
Лимфоциты (ЛФ), %	60 – 70
Моноциты (Мон), %	1,5 – 3
Эозинофильные гранулоциты (ЭФ), %	5 – 6

С.А. Чуличковой и М.А. Дерхо (2014, 2016) установлено, что в 1-ю и 2-ю неделю стельности на фоне антигенного воздействия плода на организм матери происходит увеличение величины кровно-клеточного показателя, индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, уменьшение лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса, индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов, индекса соотношения нейтрофилов и эозинофилов за счет прироста в лейкограмме коров числа эозинофилов и сегментоядерных нейтрофилов [Чуличкова С.А.,

Дерхо М.А., 2014, 2016]. По данным ряда авторов [Громыко Е.В., 2005; Шапошников Л.В., 2009; Вуков О.А., 2014; 2015; Gorelik O.V. et al., 2016], с 14-го дня стельности в крови коров регистрируется достоверное повышение содержания Т-лимфоцитов, Т-супрессоров и естественных киллеров. Таким образом, вопрос изменения показателей крови коров в разные периоды стельности требует дополнительной проработки и уточнений.

Новорождённые телята характеризуются незрелостью строения и функционирования систем организма [Малашко В.В. и соавт., 2010]. Защитные реакции у них слабо развиты и несовершенны: кожные покровы и слизистые оболочки относительно легко проницаемы, воспалительная реакция в первые дни жизни не выражена [Husband A.J., 1988; Minor P.D., 1992; Valtenen I.S. et al., 2000].

Важной особенностью периода беременности является то, что плацента крупного рогатого скота не пропускает материнских антител в кровяное русло плода и телёнок рождается с очень низким содержанием иммуноглобулинов, например, содержание IgG составляет лишь 0,8 мг/мл [Мозжерин В.Н. и соавт., 2000].

Количество эритроцитов и содержание гемоглобина в крови новорожденных животных связано с характером внутриутробного развития, обеспеченностью матерей питательными и биологически активными веществами [Кондрахин И.П., 2004].

Процессы гемопоэза у телят активизируются в суточном возрасте [Кондрахин И.П., 2004]. У телят черно-пестрой породы максимальное содержание лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови отмечается на 10 сутки после рождения [Кондрахин И.П., 2004]. Морфологические и биохимические показатели крови телят (количество тромбоцитов, эритроцитов, концентрация гемоглобина) в течение молочной и переходной фаз постнатального онтогенеза максимально изменяются с 14-х по 44-е сутки жизни. В течение первого месяца жизни содержание гемоглобина, величина гематокрита и средний объем эритроцитов постепенно уменьшаются, а количество эритроцитов не изменяется [Кондрахин И.П., 2004]. К возрасту 235 суток содержание лейкоцитов и тромбоцитов прибли-

жалось к уровню, соответствующему норме у взрослых животных. Количество эритроцитов значительно увеличивается на 117 сутки жизни. [Корякин Л.П., Борисов Н.И., 2015].

Нормальные гематологические показатели у телят суточного возраста представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Нормальные показатели крови телят суточного возраста

Показатель	Норма [Кондрахин И.П., 2004; Замана С.П., 2006; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Lamand M., 2013; Юткина С.С., 2017]
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	5,7 – 9,3
Гемоглобин, г/л	98 – 126
Гематокрит, %	37,5 – 47,5
Средний объем эритроцита (MCV), мкм^3	52,8 – 62,2
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	13,6 – 18,4
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	25,7 – 28,7
Степень анизоцитоза (RDW), %	15,5 – 18,2
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,0 – 9,3
Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты (ПЯН), %	12 – 15
Сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты (СЯН), %	32 – 38
Лимфоциты (ЛФ), %	40 – 50
Моноциты (Мон), %	0 – 5
Эозинофильные гранулоциты (ЭФ), %	0 – 3

Популяционный состав эритроцитов у телят 1 – 30-дневного возраста непостоянен: до 3 суток жизни нарастает количество «зрелых» и «старых» эритроцитов, а с 6-дневного возраста увеличивается доля «молодых» клеток.

В периферической крови у новорожденных животных в заметных количествах могут обнаруживаться микроциты. Микроцитоз у телят является результатом общей функциональной слабости печени и, в частности, ее низкой гематопоетической функции [Буткевич С.К. и соавт., 2002].

Иммунная система формируется у новорожденных телят постепенно, до 45-дневного возраста не вырабатывает антитела на введенный антиген, даже в возрасте 45-110 дней она слабореактивна [Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990].

Количество лейкоцитов у телят суточного возраста больше, чем в последующие дни после рождения. Это так называемый физиологический лейкоцитоз. Анализ лейкоцитарной формулы позволяет выявить характерные особенности телят разного возраста: у телят до 3 – 5-суточного возраста наблюдается нейтрофильный профиль крови, а с 5 суток жизни превалирует лимфоцитарный; среди нейтрофилов до 20-дневного возраста преобладают палочкоядерные клетки; в крови очень мало моноцитов, эозинофилов и базофилов [Кондрахин И.П., 2004].

Новорождённые животные в первые дни жизни отличаются иммунологической незрелостью, связанной со слабым развитием собственной лимфоидной ткани. Телята рождаются с относительно развитой Т-системой лимфоцитов и недостаточно развитой В-системой. Т-лимфоциты уже на ранних этапах эмбриогенеза выполняют функцию контроля дифференцировки клеток при нормальном развитии плода и не нуждаются в поддержке В-системы. И только после рождения, при поступлении в организм значительного количества чужеродных антигенов, Т-лимфоциты через Т-хелперов активируют В-лимфоциты, в результате чего образуются плазматические клетки и начинается продукция антител. Следовательно, эмбриональный период завершается созреванием В-лимфоцитов, чувствительных ко всем возможным антигенам, до стадии иммунокомпетентных клеток. После рождения требуется время для формирования первичного иммунного ответа на поступающие в организм антигены, с образованием клеток памяти и плазмоцитов [Ярилин А.А., 1999; Петров А.М., 2006; Малашко В.В. и соавт., 2010].

Слабее, чем у взрослых животных, у телят выражена и фагоцитарная активность, хотя система фагоцитов, в целом, развита достаточно хорошо. После приёма молозива фагоцитоз у новорождённых животных заметно активизируется в основном за счёт гуморальных материнских иммунных факторов. Однако фагоцитарная активность у телят стабилизируется лишь с месячного возраста, когда организм приобретает способность синтезировать большинство гуморальных фак-

торов защиты [Радченков В.П., Хлопонин В.С., 2002; Davis W.C., Hamilton M.J., 1998].

Гематологические параметры являются высокоинформативными диагностическими маркерами состояния здоровья. Однако сами по себе усредненные значения гематологических параметров и пределы их варьирования являются дескриптивными признаками, мало объясняющими физиологические механизмы изменений статуса здоровья или продуктивности животных [Van Saun R.J., 2000]. Поэтому для получения объективной информации о состоянии здоровья их необходимо использовать в сочетании с клиническими, биохимическими и другими диагностическими показателями [Roland L. et al., 2014; Coroian C.O. et al., 2017]. В связи с изложенным выше становится очевидной необходимость проведения комплексных исследований для установления причинно-следственных связей между клиническими, гематологическими и биохимическими показателями крови и их роли в формировании предрасположенности к развитию тех или иных патологий у молодняка крупного рогатого скота.

1.4. Роль минеральных элементов в организме. Микроэлементный статус взрослых и новорожденных животных

Микроэлементы необходимы для нормального функционирования организма человека и животных, в том числе крупного рогатого скота. По данным из разных источников [Bednarek D., Bik D., 1994; Nutrient requirements..., 2016], от 17 до 22 химических элементов считаются жизненно необходимыми для животных. 8 из них относятся к группе макроэлементов – кальций, фосфор, калий, натрий, хлор, магний и сера, железо и 14 – к группе микроэлементов – йод, цинк, медь, марганец, кобальт, молибден, селен, хром, олово, ванадий, фтор, кремний, никель и мышьяк.

В силу важности, разнообразия и большого количества биологических функций, выполняемых микроэлементами, дефицит любого из них может оказывать негативное влияние на состояние здоровья [Abdelrahman M.M., Kincaid R.L., 1993; Underwood E.J., Suttle N.F., 1999; Hostetler C.E. et al., 2003; Pavlata L. et al., 2003]. Избыток, дефицит или дисбаланс химических элементов в организме животных, обозначаемый в биологической литературе как «дисэлементоз» [Скальный А.В. и соавт., 2005], всегда сопровождается развитием различных скрытых или клинически выраженных патологических состояний. У сельскохозяйственных животных дисэлементозы, как правило, обусловлены биогеохимическими условиями среды или нарушением абсорбции химических элементов из воды и корма.

Воронежская область – одна из южных областей Центрального Федерального округа Российской Федерации, расположена в центральной полосе европейской части страны и входит в Среднерусскую провинцию. В геологическом плане территория Воронежской области находится в юго-восточной части Воронежского кристаллического массива (ВКМ) – крупной докембрийской структуры платформенного типа. С докембрийскими образованиями юго-востока ВКМ ассоциировано интенсивное проявление сульфидоносного ультрамафитмафитового магматизма, с которым связаны месторождения и многочисленные проявления сульфидно-медноникелевых руд. С породами осадочного комплекса связаны место-

рождения и проявления нерудных полезных ископаемых. Показатели качества питьевой воды в регионе обусловлены факторами природного характера (повышенным содержанием в воде водоносных горизонтов соединений железа, марганца, бора, солей жесткости). В большинстве случаев качество подземных вод на территории Воронежской области определяется либо повышенной жесткостью (до 20 мг-экв/дм³), за счет присутствия в водовмещающей толще карбонатной составляющей, либо значительным количеством в них железа (от 0,3 до 6,8 мг/дм³; 1-26 ПДК) и марганца (0,55 – 1,10 мг/дм³; 5-10 ПДК, иногда до 25 ПДК). Другие тяжелые металлы в концентрациях, превышающих ПДК, в воде не обнаруживаются [Доклад о состоянии..., 2018]. Почвы и растения на территории Воронежской области бедны йодом, цинком и молибденом [Протасова Н.А. и соавт., 2015].

Нормы содержания некоторых минеральных элементов в крови взрослых и новорожденных животных представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Нормы содержания минеральных элементов в сыворотке крови коров и новорожденных телят

Показатель	Взрослые животные	Новорожденные животные
Кальций (Ca), ммоль/л	2,50–3,13	1,81–3,41
Магний (Mg), ммоль/л	0,82–1,23	0,79–0,95
Калий (K), ммоль/л	4,00 – 6,00	4,1–5,7
Натрий (Na), ммоль/л	127,0 – 153,0	126,0–151,0
Железо (Fe), мг/л	0,96–2,01	1,00–1,30
Медь (Cu), мг/л	0,80–1,20	0,48–0,79
Цинк (Zn), мг/л	3,00–5,00	1,00–1,50
Стронций (Sr), мг/л	не нормируется	не нормируется
Мышьяк (As), мкг/л	50,0–200,0	50,0–200,0
Никель (Ni), мг/л	0,10–0,50	0,10–0,50
Кобальт (Co), мкг/л	30,0–50,0	28,0–38,5
Хром (Cr), мкг/л	4,00	4,00
Молибден (Mo), мкг/л	< 10,0	< 10,0
Селен (Se), мкг/л	40,0–70,0	65,0–87,0

Кратко проанализируем роль некоторых макро- и микроэлементов в организме животных.

Ионы натрия (Na^+) и калия (K^+) являются основными катионами, ответственными за поддержание физиологических значений рН крови у животных. Их содержание значительно отличается во внутриклеточной и внеклеточной жидкостях (плазме и внеклеточной, внесосудистой жидкости). Внутри клеток концентрации калия выше, чем концентрации натрия, тогда как в плазме на долю натрия приходится 90 % доли всех минеральных элементов. Натрий и калий регулируют осмотическое давление в тканях организма. Различия в концентрации ионов Na^+ и K^+ по разные стороны клеточной мембраны способствуют поддержанию стабильного мембранного потенциала покоя и обеспечивают нервную проводимость [Guilloteau P. et al., 2009]. Ионы Na^+ и K^+ влияют на мышечную сократимость. Физиологические концентрации натрия поддерживают поглощение моносахаридов и аминокислот. Источником обсуждаемых макроэлементов являются в основном корма, включая молоко и заменители молока у молодых животных и твердые корма у взрослых, также важны качество и количество питьевой воды. Натрий и калий выводятся в основном почками с мочой, в меньших количествах они выводятся через желудочно-кишечную систему и кожу. Физиологические уровни Na^+ и K^+ , регулируются нервной системой, включая гипоталамус и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, гормонами, включая гормоны щитовидной железы, и предсердными натрийуретическими факторами [Dratwa A. et al., 2004]. У телят стрессовые факторы увеличивают потребность в электролитах. Это можно объяснить повышенной секрецией адренкортикотропного гормона у них и усиленным выделением альдостерона и кортикостерона из коры надпочечников. Альдостерон является ключевым гормоном, который регулирует абсорбцию натрия в почках и секрецию его с мочой [Fitzsimons J.T., 1998]. Эти гормоны также увеличивают поглощение воды и натрия. У телят дефицит натрия усиливает неадекватные поведенческие реакции на стресс. Показано [Phillips C.J.C. et al., 1999], что повышенные концентрации натрия улучшают потребление кормов и воды, увеличивают прирост тела и нормализуют поведенческие реакции. Использование растворов электролитов рекомендуется для снижения стресса перед различными манипуляциями с животными, например, перед транспортировкой

[Schaefer A.L. et al., 1997]. Дефицит натрия, калия и хлора, обусловленный низкими концентрациями пищевых макроэлементов, редко встречается у молодых жвачных животных. У телят и ягнят дефицит натрия и хлора проявляется снижением аппетита, редким, плохо развитым шерстным покровом, низким приростом массы тела. Другие симптомы включают облизывание друг друга, предметов ухода, питье собственной мочи или мочи других животных. У жвачных животных дефицит электролитов может усугублять течение желудочно-кишечных заболеваний с диарейным синдромом [Bazeley K., 2003]. В тяжелых случаях наблюдаются признаки обезвоживания, включая слабый тургор кожи, экзофтальм, тахикардию, снижение суточного диуреза [Guzelbektes H. et al., 2007]. Восполнение дефицита воды и электролитов обычно улучшает состояние здоровья животных и устраняет клинические симптомы [Naylor J.M., 1990].

Кальций (Ca) – один из самых важных минералов. Он необходим для обеспечения сокращения скелетных мышц, сердца, для передачи нервных импульсов, нормальной свертываемости крови, для построения каркаса костей и зубов. Около 99 % этого минерала сосредоточено в костях и менее 1 % циркулирует в крови. Почти половина кальция в крови является метаболически активной (ионизированной), оставшаяся часть связана с белками (в основном с альбуминами) и с анионами (лактатом, фосфатом, бикарбонатом, цитратом) и является неактивной. Только свободный кальций может быть использован организмом. Часть кальция ежедневно выводится из организма, фильтруясь из крови почками и выделяясь с мочой. При повышении концентрации кальция в крови уровень фосфата снижается, когда же содержание фосфата повышается – снижается доля кальция [Камышиников В.С., 2009; Долгов В.В., Меньшиков В.В., 2012].

Паращитовидные железы при высоком содержании фосфата (и низком уровне кальция) выделяют паратгормон, высвобождающий кальций из костной ткани, тем самым увеличивая его концентрацию; при высоком уровне кальция в крови щитовидная железа вырабатывает кальцитонин, который вызывает перемещение кальция из крови в кости, гормон паращитовидных желез активирует витамин D, увеличивая всасывание кальция в ЖКТ и обратное его всасывание в

почках [Камышников В.С., 2009; Долгов В.В., Меньшиков В.В., 2012]. Повышение уровня общего кальция – гиперкальциемия. Две ее самые распространенные причины – гиперпаратиреоз и злокачественные новообразования. Некоторые другие причины гиперкальциемии: гипертиреоз, саркоидоз, туберкулез, продолжительная неподвижность, избыток витамина D, заболевания системы крови (лимфома, лейкоз, миеломная болезнь, истинная полицитемия), дегидратация. Достаточно частая причина гипокальциемии – снижение уровня белка (главным образом, альбуминов) в крови. При этом снижен только уровень связанного кальция, ионизированный остается в норме, и обмен кальция продолжает регулироваться паратиреоидным гормоном и кальцитонином. Некоторые другие причины гипокальциемии: гипопаратиреоз, врожденная устойчивость к воздействию паратиреоидного гормона, недостаток кальция в рационе, недостаток магния (гипомагниемия), недостаток витамина D, повышение концентрации фосфора, хроническая почечная недостаточность [Камышников В.С., 2009; Долгов В.В., Меньшиков В.В., 2012; Taguchi K. et al., 2014].

Магний (Mg) является вторым наиболее распространенным внутриклеточным катионом у млекопитающих, после калия. Кости и мышцы являются основными пулами Mg в организме. Магний играет жизненно важную роль практически во всех физиологических процессах, участвует во многих метаболических путях. Он активирует около 30 ферментов и участвует в обмене углеводов, нуклеиновых кислот и белков. Магний стабилизирует структуру ДНК и влияет на транскрипцию РНК, а также образование субъединиц рибосом. Присутствие ионов Mg^{2+} требуется во всех процессах с участием АТФ. Способность магния стабилизировать клеточные мембраны является одной из его наиболее важных функций [Soetan K.O. et al., 2010]. Магний и кальций остаются в динамическом равновесии, и более высокое потребление магния, чем кальция, может нарушать рост костей [Zimmermann P. et al., 2000]. Магний улучшает поглощение калия и защищает клетки сердечной мышцы и нейроны от свободных радикалов и токсических веществ. Он активирует классический и альтернативный пути комплемента [McCooy J.H., Kenney M.A., 1992].

Железо (Fe) необходимо для поддержания системного гомеостаза [Mohri M. et al., 2004], входит в состав ферментов (каталаза, пероксидаза, цитохром С и др.) и кислородсвязывающих белков (гемоглобина и миоглобина). Наряду с регулированием фагоцитоза и продукции иммуноглобулинов, железосодержащие ферменты участвуют в неспецифических иммунных реакциях, обусловленных белками острой фазы – трансферрином, гаптоглобином и лактоферрином [Walter T. et al, 1997; Benito P., Miller D., 1998]. Механизмы, которые регулируют обмен железа, стимулируют его усвоение, но не обеспечивают удаления избыточных концентраций из организма [Radwińska J., Żarczyńska K., 2014].

У молодых жвачных животных риск дефицита железа определяется величиной его запасов в печени и селезенке, аккумулированных за время плодного периода онтогенеза. Запасы железа истощаются в первые 3 – 4 недели жизни [Heidarpour M.V. et al, 2008]. Содержание железа в печени падает сразу после рождения из-за высокой потребности в нем для замены фетального гемоглобина гемоглобином взрослого типа [Grimes R.M. et al., 1958]. Это может объяснить снижение уровня железа в печени у 7-суточных животных. Изменения содержания железа в печени новорожденных телят относительно высоки, намного выше, чем изменения содержания меди, цинка или селена. Вместе с тем, у молодняка жвачных животных риск анемии, вызванной дефицитом железа, не так высок, как у поросят, у которых скорость эритропоэза и превращения плода в гемоглобин взрослого типа очень высока. Субклиническая анемия, которая приводит, главным образом, к замедлению роста, редко наблюдается у подсосных жвачных животных. Клинические симптомы анемии обычно исчезают после перехода на растительные корма [Heidarpour M.V. et al, 2008].

Метаболическую активность никеля (Ni) наиболее целесообразно оценивать в свете его способности к комплексообразованию и распределению в организме в хелатированном виде. Токсическое действие никеля основано на его способности связывать кислород, препятствовать процессам окислительного фосфорилирования и блокировать сульфгидрильные группы, снижая активность ряда ферментов. Возникающий при этом дефицит АТФ сопровождается нарушением функции

многих органов (легких, почек, кроветворной ткани), однако в первую очередь страдают ткани с высокой интенсивностью метаболизма [Cameron K.S. et al., 2011]. Токсичность никеля также может быть связана с его влиянием на обмен марганца, цинка, кальция и магния [Spears J.W. et al., 1986; Coogan T.P. et al., 1989; Камра М., Castanas E., 2008]. Никель проявляет свойства антагониста по отношению к меди и синергиста по отношению к железу и цинку [Филиппович Ю.Б., 1999].

Медь (Cu) играет важную роль в регуляции биохимических процессов, являясь компонентом ключевых ферментов аэробного метаболизма – цитохром С оксидазы и супероксиддисмутазы, регулирует прооксидантно-антиоксидантное равновесие. Маталл участвует в образовании миелиновых оболочек нервных волокон, кроветворении и развитии скелета; регулирует синтез коллагена, эластина, меланина и катехоламинов. Медь регулирует усвоение и метаболизм железа [Hostetler C.E. et al., 2003]. Проблема гипокупремии, по-видимому, является широко распространенным явлением у крупного рогатого скота: дефицит меди является в разных регионах мира примерно у 40 % коров [Hansen S.L. et al., 2010; Hill G.M., Shannon M.C., 2019]. Низкий уровень меди в крови у телят может быть обусловлен тем, что церулоплазмин – основной переносчик металла в крови, не вырабатывается в достаточном количестве у новорожденных [Underwood E.J., Suttle N.F., 1999].

Цинк (Zn) является компонентом либо активатором почти 300 ферментов [Al-Saad K.M. et al., 2010, Miao X. et al., 2013]: супероксиддисмутазы, щелочной фосфатазы, карбоангидразы, лактатдегидрогеназы, РНК и ДНК-полимераз и др. [Kavas G.O. et al., 2013]. Цинк необходим для синтеза гормона роста, глюкагона, инсулина, тиреотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и адренотропного гормонов [Alves C.X. et al., 2012]. Он регулирует иммунный ответ, развитие и активность нейтрофилов, НК-клеток, экспрессию генов лимфоцитов [Kincaid R.L., 1999; El-Far A.H., 2013].

Дефицит меди и цинка может снижать устойчивость крупного рогатого скота к инфекционным и неинфекционным заболеваниям [Moeini M.M. et al., 2011],

поскольку нарушает функции нейтрофилов и реакции на внутриклеточные патогены. У животных с дефицитом меди наблюдается выраженное истощение цитохромоксидазы в желудочно-кишечном тракте. Сообщалось об увеличении повреждения ДНК у крупного рогатого скота с дефицитом меди, что может быть связано с неспособностью животного обеспечивать адекватный уровень антиоксидантной защиты [Hill G.M., Shannon M.C., 2019]. Молодняк испытывает большую потребность в железе и цинке по сравнению со взрослыми животными [Eisler R., 1993; Suttle N.F., 2010]. Уровень цинка в организме животных неуклонно падает с рождения до 2 лет, потому что цинк активно расходуется растущим организмом [Miller W.J. et al., 1965]. Токсичный для взрослых животных уровень цинка (более 500 мг/кг с.м.) считается низким или нормальным для молодых животных [Graham T.W. et al., 1988]. У крупного рогатого скота голштинской породы встречается аутосомно-рецессивная летальная мутация A46, которая приводит к снижению способности усваивать цинк. У телят с этим наследственным признаком при рождении имеется достаточное количество функционально активных лимфоцитов, но по мере того, как телята становятся Zn-дефицитными, активность лимфоцитов снижается [Perryman L.E. et al., 1989].

Нарушение равновесия в системе Cu – Zn – Fe [Gowanlock D.W. et al., 2015] в организме может индуцировать сбой иммунной и антиоксидантной защиты.

Мышьяк (As) взаимодействует с тиоловыми группами белков, цистеином, глутатионом, липоевой кислотой. Возможно, мышьяк участвует в некоторых ферментативных реакциях. Как активатор ферментов, мышьяк, вероятно, выступает заместителем фосфата. Как ингибитор, мышьяк реагирует с сульфгидрильными группами ферментов. Металл влияет на окислительные процессы в митохондриях, участвует в обмене азотистых оснований, оказывая прямое воздействие на интенсивность синтеза белка, и опосредованное – гемоглобина. Дефицит мышьяка может нарушать кроветворение и приводить к анемии. Известно об иммунотоксическом действии мышьяка. Антагонистами мышьяка являются сера, фосфор, селен, витамины С и Е, аминокислоты [He Y. et al., 2016; Garlandh T., 2015].

Молибден (Mo) является эссенциальным элементом, связанным с различными металлоферментами. Он присутствует почти во всех грубых кормах. Молибден, всасываемый из кормов, накапливается в печени; вместе с серой он влияет на эффективность усвоения меди. Высокое содержание молибдена и/или серы в пище приводит к снижению поглощения меди в кишечном тракте из-за образования трудно абсорбируемых комплексов [Suttle N.F., McLaughlin M., 1976]. Таким образом, чрезмерное потребление молибдена с пищей вызывает вторичный дефицит меди. Синдром, о котором преимущественно сообщается у жвачных (по сравнению с другими видами молодняка), наблюдается во всем мире. Крупный рогатый скот и овцы в 10 раз более восприимчивы к избытку молибдена, чем другие (нежвачные) животные [Blakley V.R., 2019].

Кобальт (Co) необходим для оптимального развития и функционирования микрофлоры рубца. Жвачные животные, как телята, так и взрослый крупный рогатый скот, подвержены дефициту кобальта [Sharman E.D. et al., 2008]. Последний приводит у них к гиперхромной макроцитарной анемии [Digest E.M., 2007], снижает иммунную функцию, и, в частности, устойчивость к паразитарным инфекциям желудочно-кишечного тракта [Schwarz F.J. et al., 2000].

У высших животных функции селена (Se) тесно связаны с витамином E и серусодержащими аминокислотами. Физиологическое значение Se объясняется его присутствием в более чем 30 селенопротеинах, большинство из которых является ферментами. Соединения Se участвуют в регуляции гуморальной защиты, синтезе иммуноглобулина M [Maggini S. et al., 2007; Rowntree J.E. et al., 2004; Guyot H. et al., 2007; Salles M.S.V. et al., 2014]. Молодняк крупного рогатого скота с дефицитом селена более восприимчив к респираторным и желудочным инфекциям [Aleman M., 2008]. M. S. Salles и соавт. (2014) было показано положительное влияние добавок селена на иммунную защиту телят. Высокие концентрации селена в сыворотке у 30-дневных телят вызывали повышение фагоцитарной активности макрофагов [Salles M.S. et al., 2014]. Продемонстрировано, что добавлением минерального селена коровам перед отелом повышало концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови у полученных от них телят [Rowntree J.E. et al., 2004;

Guyot H., 2007]. Что касается влияния других минералов на обмен селена, известно, что Fe^{3+} снижает скорость его поглощения селена и переводит в сложную форму, не доступную для усвоения энтероцитами [Spears J.W., Weiss W.P., 2008]. Содержание кальция в корме на уровне 0,8 % позволяет оптимально усваивать селен молочным коровам на поздних сроках беременности [Harrison J.H., Conrad H.R., 1984]. Избыточное содержание кальция в рационе крупного рогатого скота снижает усвоение селена [García-Vaquero M. et al., 2011].

Основная роль хрома (Cr III) в метаболизме связана с регуляцией чувствительности клеток к инсулину [Morris B.W. et al., 1992]. Он также является неотъемлемым компонентом хромодулина, кофактором некоторых ферментов и необходим для стабилизации белков [Hayirli A., 2005]. Одним из механизмов действия Cr является иммуносупрессия, проявляющаяся во время стресса и облегчающая его течение [Toghyani M. et al., 2007; Ghazi H.S. et al., 2011]. Недавние исследования [Vincent J.B., 2017] показали, что хром (III) может не являться эссенциальным микроэлементом. Однако выявлено, что в фармакологически значимых дозах он оказывает благоприятное воздействие на чувствительность к инсулину и уровень холестерина у грызунов, с индуцированным сахарным диабетом 2 типа. Механизм действия Cr (III) на молекулярном уровне все еще остается предметом активных дискуссий; однако обмен Cr (III) в организме, особенно в ответ на изменения концентрации инсулина, позволяет предположить, что этот микроэлемент может выступать в качестве вторичного мессенджера, усиливающего передачу сигналов от инсулина [Vincent J.B., 2017].

Поскольку стронций (Sr) не является жизненно необходимым минералом, не существует понятия его дефицита. В чистом виде металл не представляет опасности для человека и животных. Функции его в организме сопряжены с обменом кальция. Поскольку стронций может увеличить задержку кальция в организме, его иногда используют для предотвращения потери костной массы при остеопорозе [Anupama et al., 2016].

Известно, что дисэлементоз у беременных коров приводит к нарушению развития эмбриона и плода и снижению жизнеспособности новорожденных

[Radwińska J., Żarczyńska K., 2014; McKeating D.R. et al., 2019]. Даже субклинические нарушения минерального обмена у глубокостельных коров негативно сказываются на элементном статусе и здоровье потомства [Kegley E.B., 2016].

Широко распространено представление, что все необходимые микроэлементы свободно передаются через плаценту плоду [Hostetler C.E. et al., 2003]. Однако данные ряда авторов [Pavlata L. et al., 2004] не подтверждают такую точку зрения. В целом считается, что микроэлементный статус новорожденного теленка определяется статусом коровы-матери во время гестации [Hostetler C.E. et al., 2003]. Однако установлены [Pavlata L. et al., 2004] значительные различия параметров метаболизма микроэлементов у коров-матерей и их потомства: одни элементы способны преимущественно аккумулироваться в организме матери, другие – плода; общих для всех минералов закономерностей обмена в системе «мать – новорожденный» не существует. Например, организм теленка может накапливать цинк в течение всего внутриутробного развития [Pavlata L. et al., 2004]. Относительно распределения селена и меди такого не наблюдается. Одни авторы [Abdelrahman M.M., Kincaid R.L., 1993; Graham T.W. et al., 1994; Ceballos-Marquez A. et al., 2010] считают, что перенос селена и меди от матери к плоду происходит беспрепятственно, так как по мере увеличения размеров плода содержание меди в его печени возрастает, что свидетельствует об активной передаче микроэлемента. Другие [Pavlata L. et al., 2005], напротив, указывают, что трансплацентарный перенос меди частично ограничен, так что концентрация металла в сыворотке крови у новорожденных телят не превышает 60 % содержания у их матерей.

У жвачных животных передача селена от коровы новорожденному осуществляется через плаценту и с молоком, при этом трансплацентарный перенос более эффективен [Enjalbert F. et al., 1999]. Причиной этого может быть более высокая концентрация селена в сыворотке крови, чем в молоке. Последние месяцы беременности коров представляют собой критический период в плане доступности селена. Считается [Hefnawy, 2010], что передача селена плоду, а затем и новорожденному, происходит в значительных количествах даже тогда, когда у коров-матерей наблюдается дефицит элемента. Данная гипотеза была экспериментально

подтверждена: уровень селена в почке у растущего плода оставался неизменным, тогда как у коров в конце беременности снижался [House W.A., Bell A.W., 1999]. Однако, в работах других исследователей [Abdelrahman M.M., Kincaid R.L., 1993; Graham T.W. et al., 1994; Pavlata L. et al., 2004; Ceballos-Marquez A. et al., 2010] статус селена у новорожденных телят был аналогичен таковому у их матерей. С возрастом уровень селена в организме телят снижался [Pavlata L. et al., 2004; Mehdi Y., Dufrasne I., 2016].

Таким образом, широкий размах варьирования концентраций отдельных минеральных элементов в сыворотке крови, сложная система связей между ними и разнообразие компенсаторных механизмов регуляции минерального обмена существенно усложняют анализ и интерпретацию их роли в формировании предрасположенности к той или иной патологии. Вместе с тем, субклинический дисэлементоз у глубокоостельных коров или внутриутробных плодов влечет за собой заметные изменения статуса здоровья новорожденных животных. Поэтому необходимо совершенствовать систему референсных значений показателей минерального обмена для адекватной интерпретации результатов анализов и установления диагноза [Counotte G. et al., 2019]. Также необходимы исследования для выявления среди показателей минерального обмена биомаркеров респираторных заболеваний, которые возможно применять в рутинной клинической практике [Buczinski S. et al., 2015; Buczinski et al., 2015a; Marcato F. et al., 2018].

1.5. Стероидные гормоны, их свойства и функции. Особенности гормонального статуса глубококостельных коров и новорожденных телят

У млекопитающих изучено и описано 10 желез внутренней секреции, которые формируют эндокринную систему и вырабатывают специфические биологически активные соединения – гормоны [Кондрахин И.П., 2004]. Гормоны оказывают влияние на все фундаментальные процессы в организме: определяют уровень активности ДНК- и белоксинтезирующих систем, рост клеток и их пролиферацию, формирование тканей, адаптацию и поддержание метаболического гомеостаза.

Взаимоотношения между содержанием гормонов у матери и эмбриона формируются за счет эндокринной функции обоих организмов. Дополнительно во время беременности появляется новый мощный эндокринный орган – плацента. Синтезированные в плаценте гормоны избирательно поступают в организмы матери и плода, потенцируя или ослабляя эффекты их собственных гормонов, что способствует нормальному развитию плода [Худаверян А.Д., 2016].

Различия в содержании гормонов у беременной и эмбриона являются результатом функционирования плацентарного барьера, который обеспечивает избирательный транспорт веществ между организмами матери и плода [Худаверян А.Д., 2016]. Так, полипептидные гормоны проходят через него в незначительных количествах, стероидные – с различной скоростью при высокой проницаемости плацентарного барьера для андрогенов, эстрогенов, прогестерона и глюкокортикоидов, хотя последние могут расщепляться ферментами плаценты. В условиях нормального развития беременности проницаемость фетоплацентарного барьера возрастает до 32-35 недели, а затем несколько уменьшается, что связано с особенностями ее строения в различные сроки гестации, а также с потребностями плода в тех или иных веществах [Савельева Г.М. и соавт., 2010].

Эндокринный статус плода важен для своевременного созревания его внутренних органов, которые к моменту рождения должны быть полностью подготов-

лены к прекращению прямого снабжения кислородом и питательными веществами от материнского организма. Тем не менее, на момент рождения многие органы являются функционально незрелыми. Гормональный статус плода у крупного рогатого скота не полностью сформирован к концу беременности. Он претерпевает значительные изменения в последние недели внутриутробного и в первые недели постнатального периодов развития, чтобы обеспечить адаптацию новорожденных телят к внеутробным условиям существования [Kirovski D., 2015].

Иммунная и эндокринная системы организма тесно взаимосвязаны. Гормональный дисбаланс у новорожденных телят провоцирует развитие вторичных иммунодефицитов [Шабунин С.В. и соавт., 2015], снижает устойчивость к действию специфических и неспецифических стрессоров, повышает риск развития инфекционных заболеваний [Рецкий М.И. и соавт., 2010].

Рассмотрим роль некоторых стероидных гормонов в организме и их влияние на статус здоровья животных.

Прогестерон – женский половой гормон, гормон беременности; является промежуточным продуктом в синтезе многих стероидных гормонов; главный стероидный продукт яичников (желтого тела) и плаценты, синтезируется надпочечниками [Марри Р. и соавт., 1993]. Прогестерону принадлежит основополагающая роль в сохранении и развитии беременности. Благодаря способности подавлять иммунный ответ материнского организма с помощью прогестерон-индуцированного блокирующего фактора [Репина М.А., 2011], данный гормон обеспечивает благополучное вынашивание плода. Прогестерон, образующийся в плаценте, в основном поступает в кровоток матери и лишь в незначительных количествах – в организм плода [Худаверян А.Д., 2016]. Прогестерон матери обеспечивает синтез дегидроэпиандростерон-сульфата и кортизола у плода [Марри Р. и соавт., 1993].

Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) – «мать всех стероидов», предшественник эстрадиола и андрогенов (тестостерона). Выработка ДГЭА-С контролируется адренокортикотропным гормоном. ДГЭА-С не имеет специфического переносчика, но может связываться с альбумином. Стрессы стимулируют сниже-

ние концентрации ДГЭА-С. Уменьшение уровня ДГЭА-С в организме матери во время беременности свидетельствует о фетоплацентарной недостаточности [Марри Р. и соавт., 1993].

Эстрогены (эстрон, эстриол, эстрадиол) – женские половые гормоны, синтезируемые яичниками из ДГЭА-С. Повышают сопротивляемость организма к вредным воздействиям, улучшают регенерацию тканей. Через регуляцию метаболических процессов в материнском организме прогестерон защищает развивающийся плод от действия неблагоприятных факторов [Харитонов Л.В. и соавт., 2018]. 90 % эстриола в крови беременных синтезируется надпочечниками плода из андрогенов, и его содержание в крови матери является одним из показателей нормального развития плода и плаценты [Худаверян А.Д., 2016].

Установлены выраженные колебания половых гормонов в сыворотке крови коров в зависимости от сроков беременности [Хабиб Д.С.Х., 2017]. Так, содержание прогестерона в крови коров за 30 дней до отела по сравнению с уровнем в предыдущие сроки гестации существенно повышается (в 7 – 10 раз), а затем резко снижается (в 5,3 раза) в день отела. За месяц до отела концентрация эстрогена находится на пике, в 2–3 раза выше, чем в день родов и в течение месяца после них. Наиболее высокий уровень кортизола отмечается в крови коров за 30 дней до отела, а в день родов и в течение месяца после них достоверно снижается. Наибольшая концентрация тироксина и тиреотропного гормона в крови коров наблюдается за 30 дней до отела [Хабиб Д.С.Х., 2017].

Альдостерон – гормон надпочечников, относится к группе минералокортикоидов, не имеет специфического белка-переносчика. Рецепторы к альдостерону локализируются на внутренней стороне мембраны клеток. Альдостерон регулирует транспорт ионов натрия, задерживает его в организме, повышает число натриевых каналов на мембране, увеличивает внутриклеточную концентрацию Na^+ , усиливает выработку АТФ. Способствует выведению ионов калия, аммония и протонов из организма. Повышение концентрации альдостерона в крови приводит к гипертензии и алкалозу [Марри Р. и соавт., 1993].

Ключевыми гормонами, обеспечивающими адаптацию телят к внеутробным условиям существования, являются кортизол, катехоламины, инсулин, глюкагон, тиреоидные гормоны и инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF-I и IGF-II). Секреция кортизола и катехоламинов связана со стрессом, обусловленным родами [Aurich J.E. et al., 1993; Chung H.R., 2014; Vannucchi C.I. et al., 2015]. Инсулин и глюкагон обеспечивают регуляцию метаболизма глюкозы и, в целом, энергетического обмена новорожденного [Donkin S.S., Armentano L.E., 1994]. Гормоны щитовидной железы, в основном, участвуют в терморегуляции [Mullur R. et al., 2014], а IGF-I и IGF-II необходимы для адаптивного органогенеза [Blum J.W., Baumrucker C.R., 2008].

Кортизол – глюкокортикоидный гормон, синтезируемый из холестерина, и регулируемый гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, является основным гормоном, участвующим в реакции организма на стресс. Специфическими переносчиками кортизола являются транскортин и альбумин. В активной (несвязанной) форме в крови находится около 8 % от общего количества кортизола [Марри Р. и соавт., 1993]. Основное действие кортизола состоит в активации биологических функций при реагировании на стресс и восстановление гомеостаза после воздействия стрессоров [Mormede P. et al., 2007].

Кортизол «подготавливает» плод к рождению, поддерживает созревание многих органов и метаболических путей в течение переходного периода к внеутробным условиям жизни [Vannucchi C.I. et al., 2015]. Большая часть кортизола плода синтезируется в его надпочечниках, поскольку, по-видимому, передача кортизола от материнского организма к плоду существенно ограничена [Chung H.R., 2014]. Плод защищен от высоких уровней материнского кортизола 11β -гидроксистероиддегидрогеназой типа 1 (11β -HSD1) – плацентарным ферментом, который окисляет кортизол до биологически неактивного кортизона [Yang R. et al., 1996]. Рецепторы плаценты к 11β -HSD1 регулируются эстрогеном, и поздний гестационный рост концентрации эстрогена связан с повышенной экспрессией 11β -HSD1 [Pepe G.J. et al., 2001].

Увеличение веса надпочечников плода, как следствие созревания гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, происходит в основном в течение последнего месяца беременности [Chung H.R., 2001], и приводит к повышению уровня кортизола. Повышение концентрации кортизола у плода в последние 3 – 5 дней беременности приводит к каскаду эндокринных реакций, провоцирующих роды, а также к созреванию легких и желудочно-кишечного тракта плода [Steinhoff-Wagner J. et al., 2011]. Кроме того, пренатальное повышение концентрации кортизола оказывает существенное влияние на созревание метаболических путей глюкозы в печени плода [Chung H.R., 2001]. Кортизол увеличивает включение глюкозы в гликоген в фетальных гепатоцитах путем индукции гликогенсинтазы. После рождения, до приема молозива, уровень кортизола у новорожденного непрерывно повышается и достигает пика вскоре после родов («выброс кортизола») вследствие стресса, связанного с родами [Stojić V. et al., 2002]. С молозивом новорожденным поступает дополнительный кортизол, таким образом, материнский кортизол, поглощенный молочной железой во время колострогенеза, может быть передан новорожденному. Однако 60 % кортизола в молозиве связано с белком [Grosvenor C.E. et al., 1993] и поэтому недоступно для новорожденного. При отсутствии дополнительного источника колострального кортизола уровень кортизола значительно снижается в течение первых 12 часов жизни новорожденного [Stojić V. et al., 2002].

Референсные значения концентраций кортизола в крови у новорожденных телят не описаны в литературе. У взрослого крупного рогатого скота в спокойном состоянии физиологичным принято считать уровень кортизола 3...4 нг/мл [Warriss P.D. et al., 1995]. При рождении уровень гормона в крови телят очень высок, в дальнейшем снижается и достигает к 27-м суткам уровня взрослых животных [Knowles T.G. et al., 2000].

Концентрация кортизола у новорожденных телят оказывает значительное влияние на характер адаптации к внеутробным условиям жизни. Кортизол ускоряет созревание ряда компонентов эндокринной системы, так как его повышенный уровень поддерживает высвобождение катехоламинов тканями надпочечни-

ков и приводит к увеличению конверсии тироксина в трийодтиронин. «Всплеск кортизола» также увеличивает плотность β -адренергических рецепторов во многих тканях, включая сердце и легкие, и провоцирует созревание сурфактантной системы [Padbury J.F. et al., 1996]. Глюкокортикоиды ускоряют созревание соматотропной оси новорожденного. Повышенная концентрация кортизола в течение перинатального периода играет важную роль в инициации переключения соматотропной системы телят от фетального статуса (когда рост организма не зависит от гормонов роста) к постнатальному [Sauter S.N. et al., 2004]. Было показано, что повышенные уровни кортизола у новорожденного, как и у плода, оказывают существенное влияние на доступность глюкозы [Franko K.L. et al., 2007]. Адреналэктомия у новорожденных крыс ингибирует расщепление гликогена на 15–20 %, следовательно, кортизол у новорожденных играет ключевую роль в гликогенолизе [Girard J.R et al., 1973]. Глюкокортикоиды также важны для термогенеза: значительное повышение концентрации глюкокортикоидов в крови у новорожденных телят происходит в ответ на воздействие холода [Gluckman P.D. et al., 1999]. Наиболее вероятно, что глюкокортикоиды играют косвенную роль в поддержании термогенеза посредством мобилизации липидов и гликогена [Godfrey R.W. et al., 1991].

Вероятно, повышенные концентрации кортизола в течение короткого периода времени (острый стресс) являются полезными для постнатальной адаптации телят [Рецкий М.И. и соавт., 2010]. Однако, длительное или повторяющееся воздействие избыточных концентраций кортизола (хронический стресс) может негативно влиять на здоровье новорожденных [Padbury J.F. et al., 1996]. Р. Aich и соавт. (2009) на модели вирусно-бактериальной респираторной инфекции показали, что у погибших в эксперименте животных за сутки до заражения наблюдается значительно более высокий уровень (до 150 ммоль/л) кортизола в крови по сравнению с выжившими особями [Aich P. et al., 2009]. В других исследованиях [Fujiwara T. et al., 1996; Rosmond R., 2005] установлено, что длительное повышение концентрации кортизола в крови стимулирует потребление глюкозы, увеличивает резистентность к инсулину, ингибирует гликогенсинтазу в скелетных мышцах и

приводит к висцеральному ожирению. Кроме того, повышение уровня циркулирующих глюкокортикоидов влечет за собой изменения продукции цитокинов лейкоцитами [DeRijk R.H. et al., 1996; DeRijk R.H., 1997; Deuster P.A. et al., 1999]. Таким образом, животные, испытывающие длительный стресс, в большей степени подвержены риску инфекционных заболеваний [Vegas O. et al., 2011]. Приведенные сведения позволяют рассматривать повышенный уровень кортизола в крови и соответствующие ему изменения иммунного статуса новорожденных в качестве потенциальных предикторов респираторных заболеваний.

В гуманной медицине изучению взаимосвязей гормонального статуса матери и новорожденного посвящено большое число работ, в физиологии и ветеринарии сельскохозяйственных животных (в частности, крупного рогатого скота) таких исследований крайне мало. Недостаточно изученной остается и роль гормонального статуса новорожденных телят в формировании предрасположенности к развитию заболеваний.

1.6. Микроядра в эритроцитах периферической крови как маркеры генетической нестабильности организма

Микроядра, также известные как тельца Хауэлла-Жолли, были впервые обнаружены в конце XIX века в ретикулоцитах Вильямом Хауэллом (William Howell) и Джастином Жолли (Justin Jolly) [Sears D.A., Udden M.M., 2011]. Тельца Жолли были описаны как остатки ядер эритроцитов, циркулирующих в органах с патологическими изменениями [Sears D.A., Udden M.M., 2011].

Микроядра – внутриклеточные хроматиновые образования, имеющие собственную оболочку, обособленные от ядра (Рисунок 1). Микроядра представляют собой ацентрические хромосомные фрагменты и отдельные целые хромосомы, «потерянные» во время митоза. Эти «потери» могут быть результатом апоптоза и деструкции ядра, а также могут возникать при «освобождении» клетки от лишнего хроматина, образовавшегося после мутационного воздействия [Калаев В.Н. и соавт., 2016].

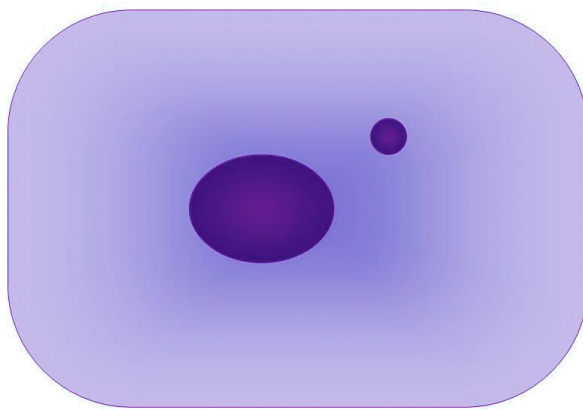


Рисунок 1. Клетка с микроядром (схема).

Ценность микроядер как диагностического маркера впервые была показана в середине XX в. Доусоном и Бьюри (Dawson and Bury), которые обнаружили микроядра в эритроцитах костного мозга при различных патологических состояниях. Авторы также считали, что формирование телец Жолли связано с дефици-

том фолиевой кислоты и витаминов группы В [Dawson D.W., Bury H.P., 1961]. Благодаря тому, что микроядра быстро появляются в клетках в ответ на негативные воздействия и могут быть легко идентифицированы, они стали наиболее предпочитаемым маркером повреждений хромосом, вызванных генотоксическими агентами. Микроядерный тест был признан методом выбора для оценки *in vivo* повреждений хромосом, вызванных цитотоксическими агентами [Fenech M., Morley A.A., 1985]. Поскольку микроядра появлялись в эритроцитах периферической крови у спленэктомированных пациентов после химиотерапии, подсчет микроядер в таких клетках стал применяться для мониторинга кластогенных эффектов у индивидов [Schlegel R. et al., 1986]. Большое количество кластогенных и анеугенных токсинов было протестировано на различных клетках с использованием микроядерного теста.

Подсчет клеток с микроядрами является обобщенным показателем разных компонентов мутационных спектров: геномных мутаций, изменений числа хромосом, не связанных с повреждением молекул ДНК, и других типов мутаций, в основе которых лежат двуцепочечные разрывы ДНК [Глазко Т.Т. и соавт., 2013]. Возможность различать фрагменты хромосом и целые хромосомы в конце анафазы позволяет определять механизм действия различных мутагенов [Luzhna L. et al., 2013].

Известно, что селекция сельскохозяйственных животных, направленная на повышение продуктивности, все более приближает организм к пределу физиологических возможностей, что обуславливает его бóльшую генетическую нестабильность [Кленовицкий П. М., 2015]. Одним из показателей такой нестабильности является частота встречаемости эритроцитов с микроядрами [Семенов А.С., 2010].

Цитогенетические методы являются ведущими при изучении мутагенности различных факторов и практически единственными при изучении мутабельности в животноводстве [Семенов А.С., 2010]. Исходя из того, что в организме животных зрелые клетки красной крови доступны без вмешательства в кроветворные органы, представляется обоснованным их использование в качестве объекта ис-

следования с целью оценки и прогнозирования физиологического состояния организма животного [Семенов А.С., 2010]. Однако вопрос генетической стабильности крупного рогатого скота в зависимости от возрастных и породных особенностей, физиологического состояния организма, влияния различных факторов экзо- и эндогенного происхождения остается малоизученным.

Считается, что микродра отражают начальные стадии развития геномной нестабильности и злокачественной трансформации клеток. Особи, предрасположенные к развитию злокачественных новообразований, характеризуются более быстрым и резким накоплением клеток с микроядрами, чем остальные индивиды [Luzhna L. et al., 2013]. В случаях спонтанного сочетанного течения лейкоза и туберкулеза у коров снижаются показатели иммунобиохимического статуса организма, возрастает хромосомная нестабильность, которая проявляется увеличением количества эритроцитов с микроядрами в крови животных [Магер С.Н., 2006].

Накоплены данные о том, нестабильность генетического аппарата, выявляемая на основании частот встречаемости цитогенетических аномалий в клетках периферической крови, статистически достоверно коррелирует с количеством морфологически дефектных сперматозоидов [Rubes J. et al., 1991], с репродуктивными нарушениями и может служить основанием для прогноза вероятности снижения воспроизводительной функции [Жигачев А.И. и соавт., 2008; Бакай Ф.Р., Семенов А.С., 2009; Семенов А.С., 2010; Migliore L. et al., 2006; Fenech M., 2011].

Выявлена тенденция к повышению геномной нестабильности у domesticированных животных по сравнению с дикими видами. Оценка частот встречаемости эритроцитов с микроядрами свидетельствует, что у животных, воспроизводящихся в условиях зоны рискованного скотоводства, этот показатель ниже, чем у групп животных того же вида, выращиваемых в более благоприятных условиях. Животные, разводимые в условиях хронического интенсивного давления естественного отбора, отличаются от представителей того же вида, воспроизводимых в более благоприятных условиях, повышенной стабильностью хромосомного аппарата [Глазко Т.Т. и соавт., 2013].

Хотя изучению микроядер посвящено множество исследований, некоторые важные проблемы до сих пор остаются нерешенными. Не ясно, сохраняется ли при образовании микроядер целостность генома клетки, и вносят ли микроядра вклад в экспрессию генов. Точный механизм деградации микроядер также неизвестен. Требуется серьезное изучение влияния эпигенетических факторов на образование микроядер [Luzhna L. et al., 2013]. Метод может применяться для анализа кластогенных эффектов широко используемых лекарственных средств. Биомониторинговые исследования могут быть нацелены на понимание эффектов воздействия окружающей среды на популяции с различным образом жизни и чувствительностью к генотоксикантам. Выявление генов, ассоциированных с образованием микроядер, может помочь лучшему пониманию значения хромосомных повреждений, индуцированных генотоксикантами. Скрининговые исследования с применением микроядерного теста могут служить ценным методом для предсказания ряда заболеваний, включая онкологические.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводили на коровах и телятах красно-пестрой породы Воронежского типа в ООО «Воронежпищепродукт» Новоусманского района Воронежской области РФ. Были обследованы 33 отобранные случайным образом глубокостельные коровы с физиологически протекающей одноплодной беременностью и полученные от них телята, рожденные в марте – апреле 2016 года. Биохимические и цитологические исследования образцов крови проводили в 2016 – 2017 гг. на базах лаборатории болезней органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» и кафедры генетики, цитологии и биоинженерии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет».

Все международные и национальные руководящие принципы по уходу и использованию животных были соблюдены.

Телята содержались в профилактории по 5 – 6 голов в клетке в течение первых 10 – 20 суток жизни. Новорожденные получали молозиво от своих матерей из сосковых поилок 3 раза в сутки. В течение 10 суток после рождения молозиво (затем молоко) выпаивали в количестве 1/10 от массы тела животного.

При клиническом исследовании телят измеряли ректальную температуру, определяли частоту сердечных сокращений и дыхательных движений в минуту; обращали внимание на наличие/отсутствие диареи, кашля, одышки, носовых истечений, выделений из глаз; учитывали изменения поведения, активность сосательного рефлекса, аппетит; проводили балльную оценку по шкале WI, разработанной ветеринарами Висконсинского университета [McGuirk S.M., 2008], поражения легких выявляли по результатам аускультации и ультрасонографии грудной клетки с помощью сканера «Easi-Scan-3» (BCF Technology Ltd., Великобритания) с линейным датчиком 4,5-8,5 МГц [Buczinski S. et al., 2015].

В течение первого месяца жизни у всех телят диагностировали разной тяжести. В ряде случаев при надлежащем уходе и кормлении отмечали самовыздоровление животных. У 7 телят бронхит осложнился пневмонией.

Ретроспективно выборки взрослых и новорожденных животных были разделены на 2 группы каждая: К1 – коровы, родившие телят с неосложненным течением бронхита (n=26); К2 – коровы, телята которых впоследствии заболели бронхопневмонией (n=7); Т1 – телята с неосложненным течением бронхита (n=26); Т2 – телята, заболевшие бронхопневмонией (n=7).

Забор венозной крови у коров производили на 239 – 262 день гестации, у телят – через 24 часа после рождения, в утренние часы до кормления путем пункции яремной вены. Образцы крови отбирали в стерильные вакуумные пробирки с ЭДТА или без антикоагулянта. После свертывания в течение 1 часа при комнатной температуре образцы крови без антикоагулянта центрифугировали (UC-1612, ULAB, Китай) при 4000 g и комнатной температуре в течение 10 минут, сыворотку тщательно отбирали и хранили при -20°C до проведения биохимических анализов.

Концентрацию среднемолекулярных пептидов (СМП) в сыворотке крови коров определяли на спектрофотометре «Shimadzu UV-1700» (Япония) по методу Черницкого и соавт. [Черницкий А.Е. и соавт., 2014]. К 0,1 мл сыворотки крови добавляли 0,2 мл дистиллированной воды. К 0,3 мл полученного раствора при постоянном помешивании добавляли 3,0 мл охлажденного до $+4^{\circ}\text{C}$ 96% этанола. Коагулированные белки осаждали центрифугированием при 3000 об./мин в течение 15 мин. Супернатант сыворотки крови разводили контрольным раствором (1 объемная часть дистиллированной воды и 10 объемных частей 96% этанола) в соотношении 1: 2 и фотометрировали против контрольного раствора при 210 нм. Концентрацию СМП выражали в условных единицах экстинкции. Концентрация СМП в сыворотке до 0,400 у.е. соответствовала норме, более 0,400 у.е. – состоянию эндогенной интоксикации [Черницкий А.Е. и соавт., 2014].

Измерение показателей «эффективная концентрация альбумина» (ЭКА) и «общая концентрация альбумина» (ОКА) в сыворотке крови коров проводили с

помощью коммерческих наборов НИИ Физико-химической медицины (Россия) на спектрофлуорофотометре «Shimadzu RF-5301 PC» (Япония). В норме эти величины практически одинаковы, и соотношение ЭКА/ОКА близко к единице.

Интегральные показатели (индексы) рассчитывали по следующим формулам:

Индекс токсичности [Лисицын В.В., 2013]:

$$ИТ = \frac{ОКА}{ЭКА} - 1 \quad (1).$$

Коэффициент интоксикации [Лисицын В.В., 2013]:

$$КИ = \frac{СМП}{ЭКА} \times 1000 \quad (2).$$

Лейкоцитарный индекс интоксикации [Кальф-Калиф Я.Я., 1941]:

$$ЛИИ = \frac{(4МЦ + 3МетаМЦ + 2ПЯН + 1СЯН) \times (ПК + 1)}{(МОН + ЛФ) \times (ЭФ + 1)} \quad (3),$$

где *МЦ* – миелоциты, *МетаМЦ* – метамиелоциты, *ПЯН* – палочкоядерные нейтрофилы, *СЯН* – сегментоядерные нейтрофилы, *ПК* – плазматические клетки, *МОН* – моноциты, *ЛФ* – лимфоциты, *ЭФ* – эозинофилы.

Определение содержания эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, гистограмм распределения клеток крови проводили на анализаторе «Micros-60» («Horiba ABX», Франция).

Для определения лейкоцитарной формулы готовили мазки образцов венозной крови, высушивали их на воздухе, фиксировали 96 % этанолом и окрашивали по Романовскому методом Май-Грюнвальда-Гимза. Затем подсчитывали не менее 200 клеток, классифицировали их и определяли процентное соотношение отдельных типов лейкоцитов [Theml H. et al., 2004].

Содержание микроэлементов в сыворотке крови животных определяли на атомно-адсорбционном спектрофотометре «Shimadzu AA6300» (Япония), кальция

и магния – с помощью ионоселективных электродов на анализаторе «Olympus-400» («Beckman Coulter», США).

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

Мазки периферической крови окрашивали по Романовскому-Гимза и анализировали на микроскопе Laboval-4 (Carl Zeiss Jena GmbH, Германия) при увеличении $100\times 1,5\times 10$. Просматривали не менее 3000 клеток на препарате и вычисляли частоту встречаемости (%) эритроцитов с микроядрами [Жулева Л.Ю., Дубинин Н.П., 1994].

Статистическую обработку результатов проводили в пакетах программ Stadia 7.0 Professional (InCo, Россия) и MedCalc for Windows, version 17.5.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) согласно рекомендациям Калаевой и соавт. [Калаева Е.А. и соавт., 2016].

Данные представляли в формате «среднее арифметическое \pm стандартное отклонение» ($M\pm s_x$), приводили медианы показателей (Me).

Выборочные средние величины признаков, распределение которых подчинялось нормальному закону, сравнивали по критериям Фишера и Стьюдента; медианы признаков, распределение которых было отлично от нормального – по критерию Вилкоксона.

Функциональные связи между анализируемыми признаками выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r_s).

Для обнаружения предикторов пневмонии у телят использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) по методу DeLong и соавт. [DeLong E.R. et al., 1988]. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров [Леонов В.П., 2009; Серебрякова Е.Н. и соавт., 2014; Бояркина А.В., Потапов А.Л., 2015]. Анализировали следующие параметры: чув-

ствительность (Se) и специфичность (Sp) теста, критические значения (cut-off point) показателя, площадь под кривой (AUC – Area Under Curve) в координатах «100 % – специфичность» (ось абсцисс) и «чувствительность» (ось ординат). Чувствительность теста (Se) – это показатель доли (%) истинно-положительных результатов у всех обследуемых, имеющих данную патологию; специфичность теста (Sp) – показатель доли истинно-отрицательных результатов у обследуемых, не имеющих данной патологии (здоровых). Значения Se и Sp вычисляли по формулам: $Se = (TP/(TP+FN)) \times 100 \%$; $Sp = (TN/(TN+FP)) \times 100 \%$, где TP – истинно-положительный тест, FN – ложноотрицательный тест; FP – ложноположительный тест, TN – истинно-отрицательный тест. Критическое значение (cut-off point) – значение показателя, отсекающее выборку «здоровых» от «больных» при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности теста.

Для получения численного значения клинической значимости теста используется показатель AUC (Area Under Curve – площадь под кривой). Судить о качестве теста можно по экспертной шкале для значений AUC.: 0,9-1,0 – отлично; 0,8-0,9 – очень хорошо; 0,7-0,8 – хорошо, 0,6-0,7 – средне, 0,6 и меньше – неудовлетворительно. Для AUC вычисляется уровень значимости ($P < 0,05$).

Нулевую гипотезу при применении всех методов статистической обработки отвергали при $P < 0,05$.

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

В настоящем разделе изложены результаты исследований, опубликованные в научных статьях совместно с Кавериным Н.Н. (2017), Калаевым В.Н. (2017, 2019, 2020, 2021), Калаевой Е.А. (2017, 2019, 2020, 2021), Сафоновым В.А. (2019, 2020, 2021), Черницким А.Е. (2017, 2019, 2020, 2021), содержащие уточненные, расширенные и новые сведения. Соавторы не возражают против использования совместно изданных материалов.

2.2.1. Маркеры эндогенной интоксикации у глубококостельных коров и их влияние на формирование предрасположенности новорожденных к бронхопневмонии

Была проведена количественная оценка показателей эндогенной интоксикации у глубококостельных коров. Установлено, что общая концентрация альбумина и у коров, родивших телят с неосложненным течением бронхита (группа К1), и у матерей, чьи новорожденные заболели бронхопневмонией (группа К2), колебалась в пределах нормы (Таблица 4).

Статистически достоверных различий между группами сравнения не было обнаружено ($38,11 \pm 4,67$ и $37,61 \pm 6,08$ г/л, соответственно, в группах К1 и К2). Корреляции между общей концентрацией альбумина в сыворотке крови коров и случаями бронхопневмонии у их потомства не выявлено.

Эффективная концентрация альбумина была ниже общей концентрации (и, соответственно, ниже нормы) в обеих группах ($24,52 \pm 4,44$ и $23,27 \pm 5,04$ г/л у коров из групп К1 и К2, соответственно), достоверных различий между выборками не наблюдалось (Рисунок 2).

Таким образом, хотя снижение эффективной концентрации альбумина является признаком эндогенной интоксикации [Сидельникова В.И. и соавт., 2015] у коров-матерей, этот показатель у не информативен в отношении оценки состоятельности систем специфической и неспецифической резистентности новорожденного к респираторным заболеваниям.

Уровень среднемoleкулярных пептидов в период гестации у коров из группы К1 составлял $0,408 \pm 0,152$ у.е. ($Me = 0,354$ у.е.), что соответствовало норме. У коров из группы К2 содержание среднемoleкулярных пептидов достоверно повышалось ($0,615 \pm 0,197$ у.е., $Me = 0,674$ у.е.; $P = 0,013$). Выявлена корреляция между концентрацией среднемoleкулярных пептидов в сыворотке крови коров и случаями бронхопневмонии у их потомства ($r_s=0,536$; $P = 0,002$), что согласуется с результатами более ранних исследований [Черницкий А.Е., 2020].

Таблица 4 – Маркеры эндогенной интоксикации у глубокостельных коров

Показатель	группа К1		группа К2	
	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x, Me$	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x, Me$
Общая концентрация альбумина (ОКА), г/л	27,46 – 48,87	$38,11 \pm 4,67,$ $Me=37,63$	28,36 – 48,27	$37,61 \pm 6,08,$ $Me=37,04$
Эффективная концентрация альбумина (ЭКА), г/л	14,76 – 36,00	$24,52 \pm 4,44,$ $Me=24,21$	16,20 – 30,45	$23,27 \pm 5,04,$ $Me=21,75$
Концентрация среднемoleкулярных пептидов, у.е.	0,229 – 0,757	$0,408 \pm 0,152,$ $Me=0,354$	0,200 – 0,779	$0,615 \pm 0,197,$ $Me=0,674^*$
Лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ)	0,02 – 0,40	$0,15 \pm 0,09,$ $Me=0,15$	0,02 – 0,73	$0,16 \pm 0,25,$ $Me=0,07$
Индекс токсичности (ИТ)	0,07 – 0,86	$0,58 \pm 0,18,$ $Me=0,60$	0,37 – 0,80	$0,64 \pm 0,15,$ $Me=0,70$
Коэффициент интоксикации (КИ)	7,2 – 32,2	$17,2 \pm 6,8,$ $Me=16,0$	12,3 – 33,9	$26,5 \pm 8,4,$ $Me=26,8^{**}$

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия между медианами выборок статистически достоверны ($P = 0,013$), ** – различия между медианами выборок статистически достоверны ($P = 0,007$).

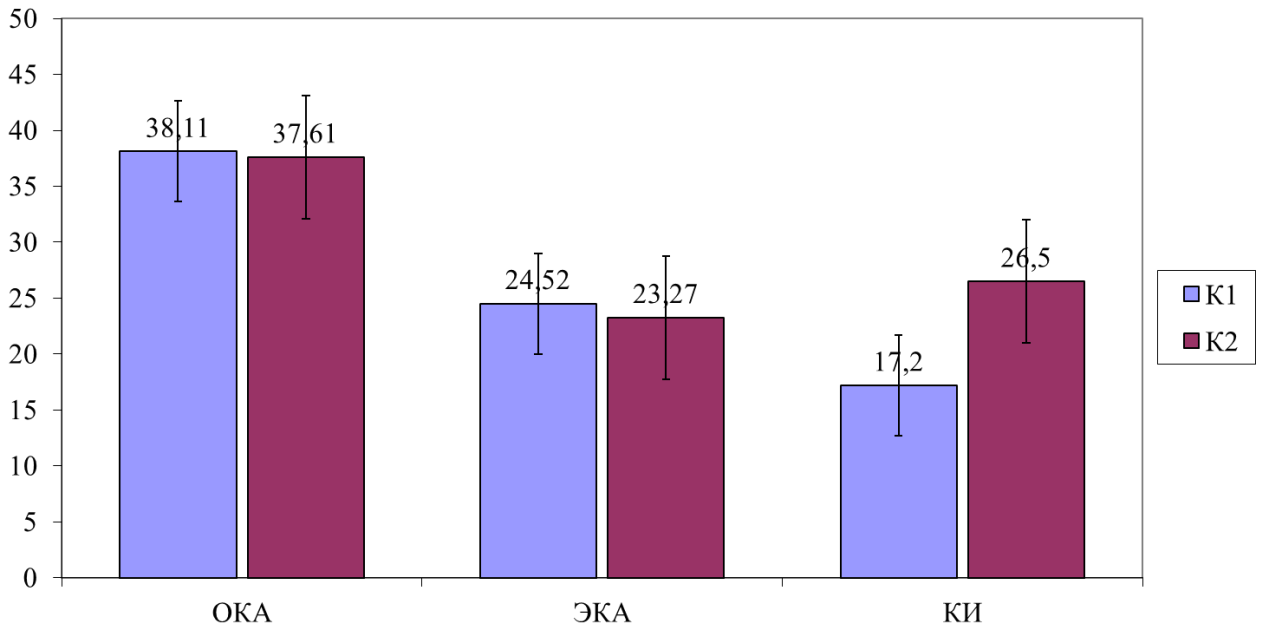


Рисунок 2. Маркеры эндогенной интоксикации (ОКА, ЭКА, КИ) у глубокостельных коров из групп К1 и К2. Обозначения: ОКА – общая концентрация альбумина в сыворотке крови (г/л), ЭКА – эффективная концентрация альбумина в сыворотке крови (г/л), КИ – коэффициент интоксикации (усл. ед.).

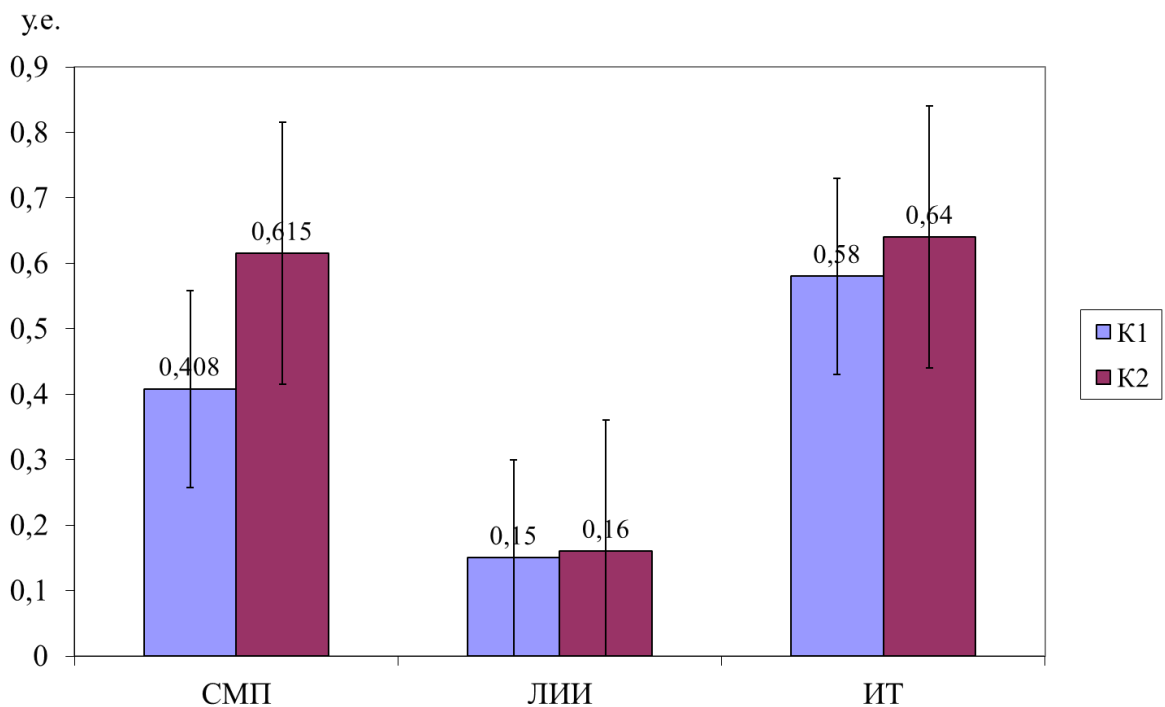


Рисунок 3. Маркеры эндогенной интоксикации (СМП, ЛИИ, ИТ) у глубокостельных коров из групп К1 и К2. Обозначения: СМП – концентрация среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови, ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации, ИТ – индекс токсичности.

Лейкоцитарный индекс интоксикации и индекс токсичности в обеих группах коров существенно варьировали (Таблица 4, Рисунок 3), различий между группами сравнения не обнаружено. Лейкоцитарный индекс интоксикации не демонстрировал корреляции со степенью тяжести протекания респираторного заболевания у телят, для индекса токсичности выявлена положительная связь между величиной анализируемого показателя и случаями бронхопневмонии ($r_s = 0,337$; $P = 0,03$). Коэффициент интоксикации у коров, телята которых впоследствии заболели бронхопневмонией ($КИ = 26,5 \pm 8,4$), статистически достоверно ($P = 0,007$) превышал таковой показатель в группе матерей, у потомства которых диагностировали бронхит ($КИ = 17,2 \pm 6,8$). Обнаружена корреляция между коэффициентом интоксикации у коров и развитием бронхопневмонии у их новорожденных ($r_s=0,568$; $P < 0,0008$).

ROC-анализ (Рисунок 4) позволил установить, что содержание среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови коров может служить предиктором развития бронхопневмонии у их потомства [Калаева Е.А. и соавт., 2017б; Калаева Е.А. и соавт, 2019а; Kalaeva E.A. et al., 2019а; Черницкий А.Е., 2020].

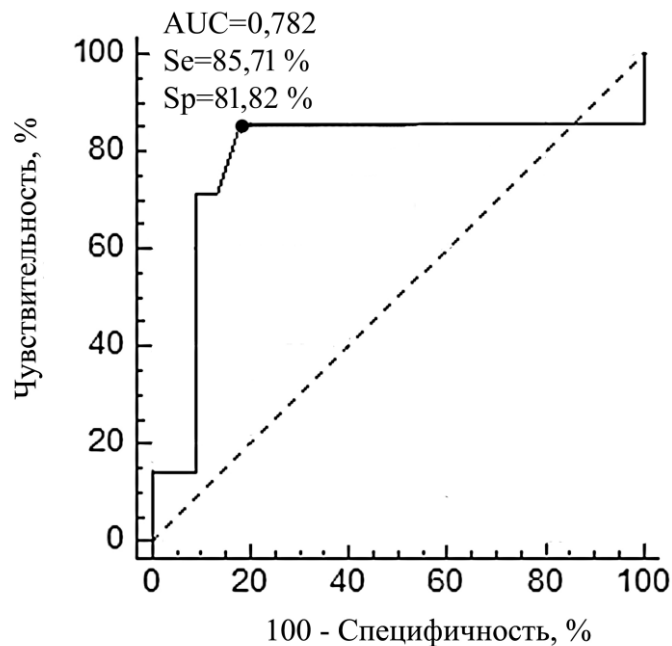


Рисунок 4. ROC-кривая предиктора бронхопневмонии у телят – содержания среднемолекулярных пептидов в крови коров. Обозначения: AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность предиктора; Sp – специфичность предиктора.

Данный показатель характеризовался хорошей диагностической ценностью ($AUC = 0,782$, $P = 0,04$), высокой чувствительностью (85,71 %) и специфичностью (81,82 %). Критическое значение концентрации среднемолекулярных пептидов, отсекающее группу риска по развитию бронхопневмонии – $> 0,547$ у.е.

Однако, диагностически более информативным оказался показатель КИ – коэффициент интоксикации ($AUC = 0,812$ – информативность показателя очень хорошая, $P = 0,002$), чувствительность – 71,43 %, специфичность – 86,36 %, критическое значение – $> 22,5$ (Рисунок 5).

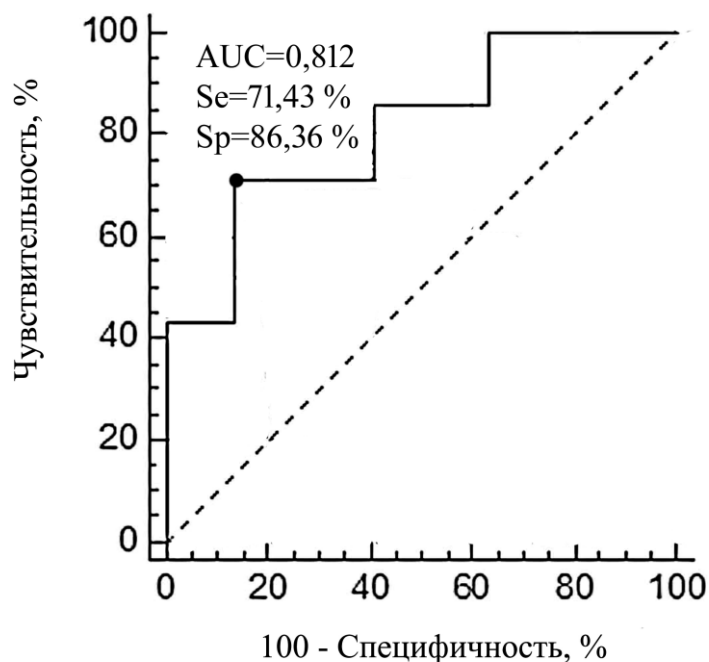


Рисунок 5. ROC-кривая предиктора бронхопневмонии у телят – коэффициента интоксикации коров. Обозначения: AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность предиктора; Sp – специфичность предиктора.

Таким образом, концентрация среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови и коэффициент интоксикации позволяют не только оценивать тяжесть эндогенной интоксикации у глубокостельных коров, но и с высокой точностью прогнозировать развитие бронхопневмонии у их потомства [Калаева Е.А. и соавт., 2019а; Kalaeva E.A. et al., 2019а; Черницкий А.Е., 2020].

Экспериментальные данные [Сафонов В.А. и соавт., 2021] позволяют считать, что основная роль в формировании предрасположенности новорожденных

телят к развитию бронхопневмонии принадлежит среднемолекулярным пептидам. Гидрофобные метаболиты (билирубин, уробилин, жирные кислоты, соли желчных кислот и др.), преимущественно связываемые альбумином, при отсутствии явно выраженного негативного воздействия на организм коров-матерей также могут снижать резистентность новорожденных к респираторным заболеваниям.

Высокую ценность для прогнозирования бронхопневмонии у телят показали интегральные показатели (например, коэффициент интоксикации), учитывающие совокупный негативный эффект воздействия токсикантов различной природы на развивающийся плод, даже при отсутствии статистически значимого изменения эффективной концентрации альбумина в сыворотке крови матери.

2.2.2. Гематологические статусы глубококостельных коров и полученных от них телят и их роль в формировании предрасположенности новорожденных к бронхопневмонии

У глубококостельных коров большая показателей периферической крови, характеризующих состояние эритроцитарной системы, находилась в пределах нормы [Кондрахин И.П., 2004; Шахов А.Г. и соавт., 2013] (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели периферической крови, характеризующие состояние эритроцитарной системы, у глубококостельных коров

Показатель	Группа К1		Группа К2	
	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x$, Me	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x$, Me
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	4,66 – 6,82	$6,0 \pm 0,5$, Me=5,9	5,36 – 6,94	$5,9 \pm 0,6$, Me=5,8
Гемоглобин, г/л	102 – 140	121 ± 9 , Me=120	103 – 136	118 ± 11 , Me=119
Гематокрит, %	24,9 – 34,3	$30,8 \pm 2,5$, Me=31,3	26,1 – 36,2	$31,0 \pm 3,0$, Me=31,2
Средний объем эритроцита (MCV), $\mu\text{км}^3$	45 – 57	$51,0 \pm 3,0$, Me=52,0	49 – 55	$52,0 \pm 2,0$, Me=52,0
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	18,4 – 22,0	$20,2 \pm 1,4$, Me=20,1	18,7 – 21	$19,8 \pm 0,9$, Me=19,7
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	37,8 – 41,7	$39,3 \pm 1,4$, Me=39,1	35 – 40,4	$37,9 \pm 1,6$, Me=38,0*
Степень анизоцитоза (RDW), %	15,2 – 19,3	$16,6 \pm 1,0$, Me=16,7	14,5 – 16,4	$15,7 \pm 0,7^{**}$, Me=15,9

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – есть различия между медианами выборок ($P=0,02$), ** – есть различия между выборочными средними ($P=0,006$).

Содержание эритроцитов в крови составляло $(6,0 \pm 0,5) \times 10^{12}$ и $(5,9 \pm 0,6) \times 10^{12}$ кл/л, концентрация гемоглобина – 121 ± 9 и 118 ± 11 г/л, гематокрит – $30,8 \pm 2,5$ и $31,0 \pm 3,0$ %, средний объем эритроцита – $51,0 \pm 3,0$ и $52,0 \pm 2,0$ мкм³, среднее содержание гемоглобина в эритроците – $20,2 \pm 1,4$ и $19,8 \pm 0,9$ пг, степень анизоцитоза – $16,6 \pm 1,0$ и $15,7 \pm 0,7$ % в группах К1 и К2, соответственно. При этом средняя концентрация гемоглобина в эритроците превышала референсные значения в обеих группах коров: у матерей телят с неосложненным течением бронхита (К1) она составила $39,3 \pm 1,4$ г/л, у особей, чьи новорожденные заболели бронхопневмонией (К2), была достоверно ниже – $37,9 \pm 1,6$ г/л. У животных из группы К2 по сравнению с группой К1 ниже был показатель анизоцитоза ($15,7 \pm 0,7$ и $16,6 \pm 1,0$ %, соответственно).

Параметры, характеризующие состояние эритроцитарной системы новорожденных телят, представлены в Таблице 6.

Из таблицы 6 видно, что содержание эритроцитов ($(6,8 \pm 1,2) \times 10^{12}$ и $(7,3 \pm 0,6) \times 10^{12}$ кл/л в группах Т1 и Т2, соответственно) и концентрация гемоглобина (103 ± 20 и 107 ± 9 г/л в группах Т1 и Т2, соответственно) в крови телят обеих групп через 24 часа после рождения не выходили за границы нормы [Кондрахин И.П., 2004; Шахов А.Г. и соавт., 2013]. Гематокрит ($28,2 \pm 5,8$ и $29,4 \pm 2,7$ % в группах Т1 и Т2, соответственно), средний объем эритроцита ($41,0 \pm 2,0$ и $40,0 \pm 1,0$ мкм³ в группах Т1 и Т2, соответственно) и степень анизоцитоза ($15,2 \pm 1,3$ и $14,5 \pm 1,0$ % в группах Т1 и Т2, соответственно) были ниже, а средняя концентрация гемоглобина в эритроците ($36,4 \pm 1,4$ и $36,6 \pm 1,0$ пг в группах Т1 и Т2, соответственно), напротив, выше значений, физиологичных для данной породы и возраста [Кондрахин И.П., 2004; Шахов А.Г. и соавт., 2013]. Средний объем эритроцита у телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией (Т2), был достоверно ниже аналогичного показателя у особей, заболевших неосложненным бронхитом (Т1) [Калаева Е.А. и соавт., 2019в].

Таблица 6 – Показатели красной крови у телят через 24 часа после рождения

Показатель	Группа Т1		Группа Т2	
	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x$, Me	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x$, Me
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	4,9 – 8,8	$6,8 \pm 1,2$ Me=6,9	6,4 – 8,1	$7,3 \pm 0,6$ Me=7,4
Гемоглобин, г/л	68 – 134	103 ± 20 Me=103	93 – 120	107 ± 9 Me=107
Гематокрит, %	18,6 – 36,8	$28,2 \pm 5,8$ Me=27,5	25,1 – 33,3	$29,4 \pm 2,7$ Me=29,7
Средний объем эритроцита (MCV), $\mu\text{м}^3$	38 – 44	$41,0 \pm 2,0$ Me=41,0	39 – 41	$40,0 \pm 1,0$ Me=40,0*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	13,6 – 16,5	$15,0 \pm 1,0$ Me=15,0	13,9 – 15,3	$15,0 \pm 0,5$ Me=15,0
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	34,2 – 38,0	$36,4 \pm 1,4$ Me=36,4	35,4 – 37,8	$36,6 \pm 1,0$ Me=36,3
Степень анизоцитоза (RDW), %	12,4 – 17,7	$15,2 \pm 1,3$ Me=15,4	13,0 – 16,2	$14,5 \pm 1,0$ Me=14,7

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – есть различия между медианами выборок ($P=0,04$).

ROC-анализ показал, что средний объем эритроцита у новорожденных телят можно использовать в качестве надежного предиктора бронхопневмонии (Рисунок 6). Он характеризовался высокой чувствительностью (100 %) при средней специфичности (45,8 %); прогностическая значимость оценивалась как хорошая ($AUC = 0,762$ при $P = 0,002$), критическое значение, отсекающее группу риска, составило $\leq 41 \mu\text{м}^3$.

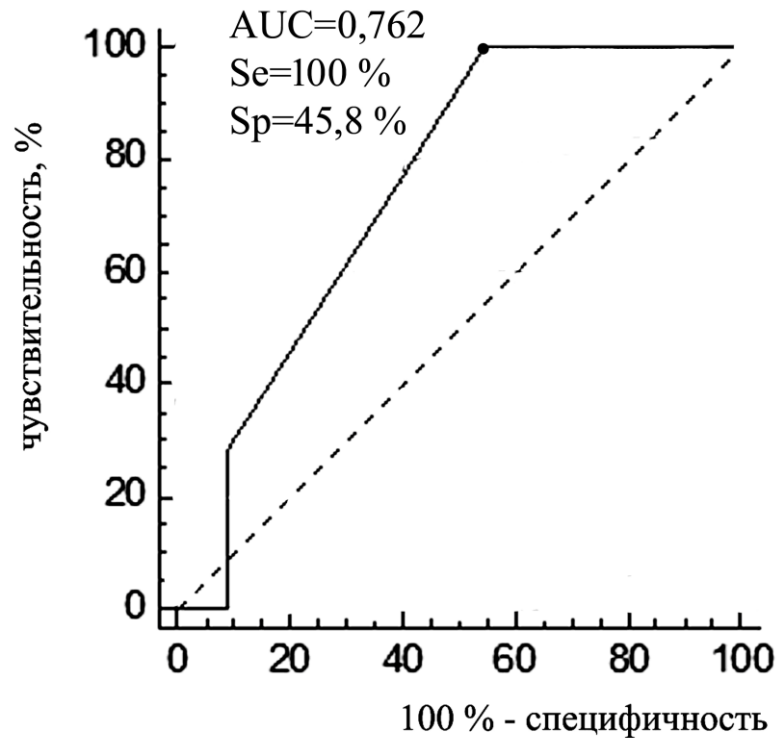


Рисунок 6. ROC-кривая среднего объема эритроцитов у телят через 24 часа после рождения как предиктора бронхопневмонии. Обозначения: AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность предиктора; Sp – специфичность предиктора.

Анализ лейкоцитарной формулы информативен не только для диагностики, но и прогнозирования течения и исхода широкого круга заболеваний сельскохозяйственных животных [Кондрахин И.П., 2004].

Результаты исследования (Таблица 7, Рисунок 7) показали, что лейкоцитарные формулы глубоководных коров в обеих группах характеризовались нейтрофилией (относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов $5,2 \pm 2,9$ и $4,1 \pm 1,9$ %, сегментоядерных – $27,5 \pm 8,7$ и $25,4 \pm 10,2$ % в группах К1 и К2, соответственно) и моноцитопенией ($0,7 \pm 0,8$ и $1,0 \pm 0,2$ % в группах К1 и К2, соответственно); достоверных различий между группами К1 и К2 не обнаружено. У матерей новорожденных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, (К2) выявлен незначительный лейкоцитоз ($(13,5 \pm 5,6) \times 10^9$ кл/л при норме до $11,0 \times 10^9$ кл/л). Среди показателей лейкоцитарной формулы глубоководных коров предикторов, позволяющих прогнозировать развитие бронхопневмонии у их потомства, не найдено.

Таблица 7 – Абсолютное содержание лейкоцитов и процентное соотношение их типов в периферической крови глубокостельных коров

Показатели	Группа К1		Группа К2	
	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x$, Me	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x$, Me
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,8 – 21,3	10,9 \pm 3,6, Me=10,1	7,5 – 24,0	13,5 \pm 5,6, Me=12,2 trend
Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты (ПЯН), %	1,0 – 12,0	5,2 \pm 2,9, Me=5,0	1,0 – 7,0	4,1 \pm 1,9, Me=4,0
Сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты (СЯН), %	10,0 – 39,0	27,5 \pm 8,7, Me=30,0	7,0 – 35,0	25,4 \pm 10,2, Me=31,0
Лимфоциты (ЛФ), %	40,0 – 84,0	61,9 \pm 11,0, Me=61,0	52,0 – 81,0	63,6 \pm 10,6, Me=62,0
Моноциты (Мон), %	0,0 – 2,0	0,7 \pm 0,8, Me=1,0	0,0 – 3,0	1,0 \pm 0,2, Me=1,0
Эозинофильные гранулоциты (ЭФ), %	1,0 – 14,0	4,6 \pm 3,3, Me=4,0	0,0 – 9,0	6,0 \pm 3,1, Me=7,0

Примечание: М – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, ^{trend} – есть различия между медианами выборок на уровне статистической тенденции ($0,05 < P < 0,1$).

У телят в обеих группах через 24 часа после рождения наблюдали незначительный лейкоцитоз ($(12,6 \pm 4,3)$ и $(10,8 \pm 2,9) \times 10^9$ кл/л в группах Т1 и Т2, соответственно, при норме до $9,3 \times 10^9$ кл/л) (Таблица 8). У новорожденных в группе Т1 он был обусловлен повышенным уровнем лимфоцитов ($55,2 \pm 8,4$ %, при норме до 50,0 %), а в группе Т2 – нейтрофилов (относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови $15,1 \pm 6,8$, Me = 17,0 %, при норме 12,0 – 15,0 %, сегментоядерных нейтрофилов – $39,7 \pm 10,7$, Me = 38,0 %, при норме 32,0 – 38,0 %).

Между группами Т1 и Т2 обнаружены достоверные различия по относительному содержанию в крови палочкоядерных нейтрофилов ($11,3 \pm 3,8$ и $15,1 \pm 6,8$ % в группах Т1 и Т2, соответственно) и лимфоцитов ($55,2 \pm 8,4$ и $44,4 \pm 13,0$ % в группах Т1 и Т2, соответственно). У новорожденных, впоследствии заболевших бронхопневмонией (Т2), зарегистрировано незначительное, на уровне статистиче-

ской тенденции ($0,05 < P < 0,1$), повышение доли сегментоядерных нейтрофилов ($39,7 \pm 10,7$, Me = 38,0 %) по сравнению с особями с неосложненным бронхитом (Т1) – $32,9 \pm 8,3$, Me=32,0 (Рисунок 7).

Таблица 8 – Абсолютное содержание лейкоцитов и процентное соотношение их типов в периферической крови телят через 24 часа после рождения

Показатели	Группа Т1		Группа Т2	
	размах варьирования (min – max)	M \pm s _x , Me	размах варьирования (min – max)	M \pm s _x , Me
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,8 – 20,0	12,6 \pm 4,3, Me=13,1	6,5 – 14,5	10,8 \pm 2,9, Me=10,8
Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты (ПЯН), %	4,0 – 19,0	11,3 \pm 3,8, Me=12,0	4,0 – 24,0	15,1 \pm 6,8, Me=17,0*
Сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты (СЯН), %	18,0 – 57,0	32,9 \pm 8,3, Me=32,0	26,0 – 54,0	39,7 \pm 10,7, Me=38,0 trend
Лимфоциты (ЛФ), %	36,0 – 75,0	55,2 \pm 8,4, Me=53,5	24,0 – 61,0	44,4 \pm 13,0, Me=43,0*
Моноциты (Мон), %	0,0 – 1,0	0,2 \pm 0,4, Me=0,0	0,0 – 1,0	0,1 \pm 0,4, Me=0,0
Эозинофильные гранулоциты (ЭФ), %	0,0 – 3,0	0,5 \pm 0,8, Me=0,0	0,0 – 2,0	0,6 \pm 1,0, Me=0,0

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – есть различия между медианами выборок ($P < 0,05$), trend – есть различия между медианами выборок на уровне статистической тенденции ($0,05 < P < 0,1$).

В качестве дискриминатора бронхопневмонии оптимальным показателем оказалось снижение относительного содержания лимфоцитов (менее 45,0 %) в периферической крови новорожденных (Рисунок 8). Данный предиктор характеризовался высокой чувствительностью (95,45 %) при средней специфичности (71,43 %); прогностическая значимость его оценивалась как хорошая (AUC = 0,760). Снижение относительного содержания лимфоцитов (вероятно, за счет субпопуляции Т-клеток) в крови телят свидетельствовало о высоком риске осложнения бронхита пневмонией [Калаева Е.А. и соавт., 2017, 2017а].

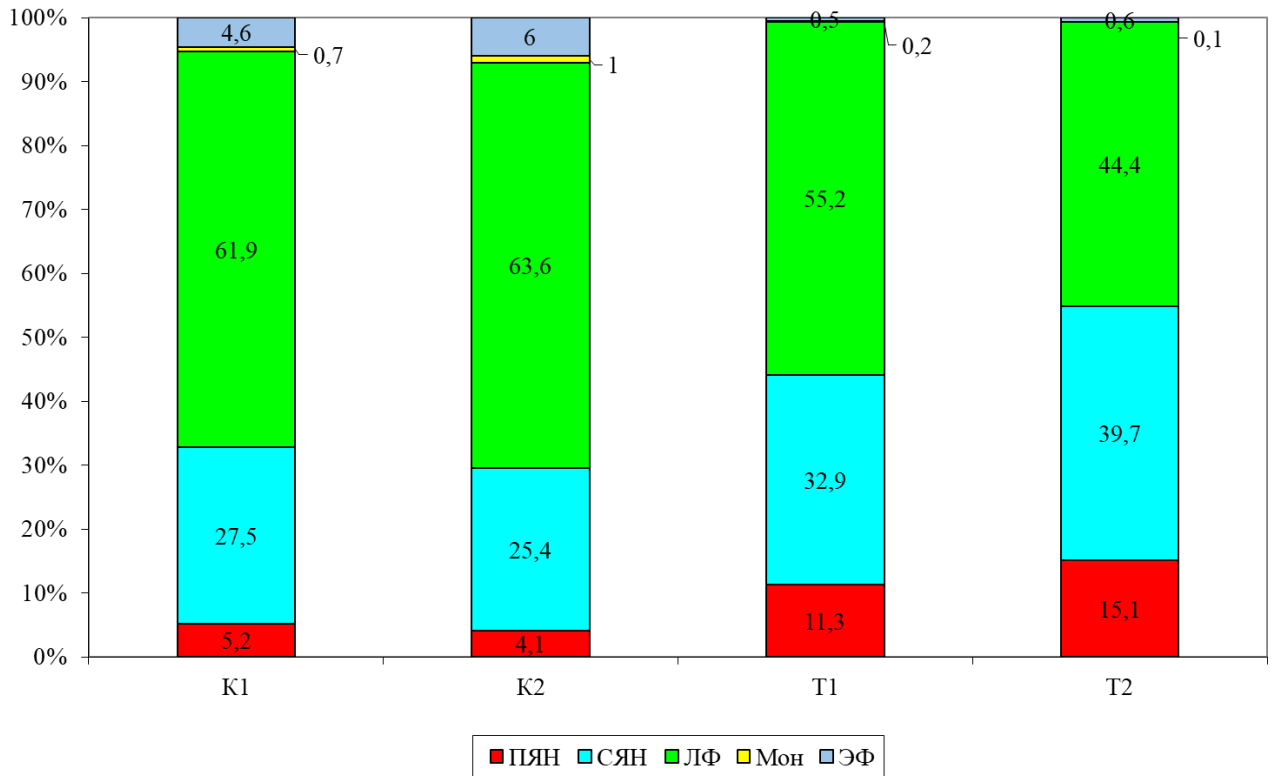


Рисунок 7. Относительное содержание субпопуляций лейкоцитов в периферической крови глубокоостельных коров и новорожденных телят.

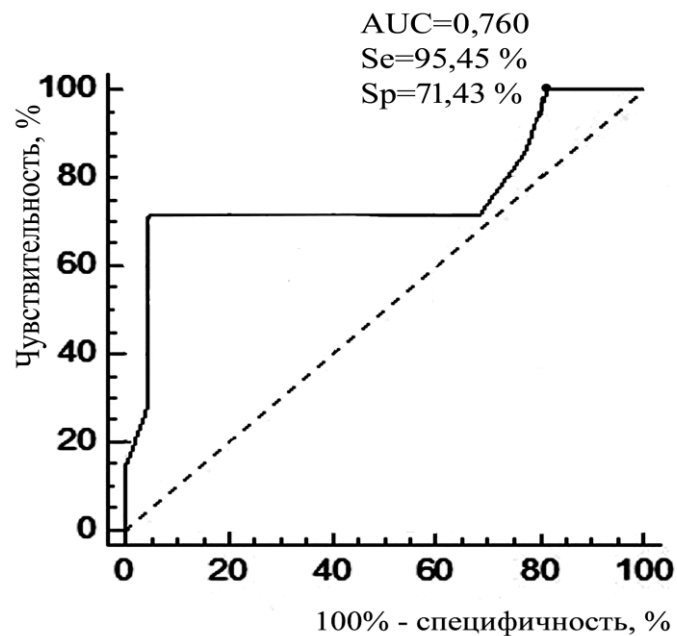


Рисунок 8. ROC-кривая предиктора бронхопневмонии – относительного содержания лимфоцитов в крови телят через 24 часа после рождения. Обозначения: AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность предиктора; Sp – специфичность предиктора.

2.2.3. Макро- и микроэлементный статусы глубококостельных коров и полученных от них телят и их связь с риском развития у новорожденных бронхопневмонии

Установлено, что у глубококостельных коров в обеих группах содержание кальция, магния, калия, натрия, молибдена и селена в сыворотке крови находилось в пределах нормы [Кондрахин И.П., 2004; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Lamand M., 2013; Blakley B.R., 2019], установленной для данной породы и возраста (Таблица 9).

У животных обеих групп содержание в сыворотке крови железа ($2,85 \pm 0,99$, $Me=2,85$ против $2,65 \pm 0,92$, $Me=2,50$ мг/л в группах К1 и К2, соответственно) и никеля ($1,02 \pm 0,54$, $Me=0,93$ против $1,31 \pm 0,62$, $Me=1,26$ мг/л в группах К1 и К2, соответственно) превышало референсные значения [Кондрахин И.П., 2004; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Lamand M., 2013; Blakley B.R., 2019], а концентрации меди ($0,50 \pm 0,10$, $Me=0,48$ против $0,59 \pm 0,16$, $Me=0,55$ мг/л в группах К1 и К2, соответственно), цинка ($0,58 \pm 1,51$, $Me=0,15$ против $2,75 \pm 6,84$, $Me=0,17$ мг/л в группах К1 и К2, соответственно), мышьяка ($37,1 \pm 15,1$, $Me=40,1$ против $51,0 \pm 37,3$, $Me=36,8$ мкг/л в группах К1 и К2, соответственно), кобальта ($22,1 \pm 6,8$, $Me=21,3$ против $20,8 \pm 5,6$, $Me=18,9$ мкг/л в группах К1 и К2, соответственно) и хрома ($0,35 \pm 0,80$, $Me=0,10$ против $0,13 \pm 0,05$, $Me=0,10$ мкг/л в группах К1 и К2, соответственно), напротив были ниже физиологических границ [Кондрахин И.П., 2004; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Lamand M., 2013; Blakley B.R., 2019] (Таблица 9).

Показатели минерального обмена у коров характеризовались широким размахом варьирования (Таблица 9), поэтому статистически достоверных различий между группами К1 и К2 по содержанию макро- и микроэлементов в сыворотке крови выявлено не было. На уровне тенденции ($0,05 < P < 0,1$) было повышение сывороточной концентрации меди и никеля у коров в группе К2 по сравнению с таковым в группе К1.

Таблица 9 – Содержание макро- и микроэлементов в сыворотке крови
у глубокостельных коров

Показатель	группа К1		группа К2	
	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x, Me$	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x, Me$
Кальций (Ca), ммоль/л	2,48–3,10	2,76 \pm 0,16, Me=2,75	2,61–2,75	2,67 \pm 0,05, Me=2,67
Магний (Mg), ммоль/л	0,87–0,92	0,89 \pm 0,02, Me=0,90	0,84–0,93	0,90 \pm 0,03, Me=0,91
Калий (K), ммоль/л	3,80–5,89	4,65 \pm 0,57, Me=4,47	3,84–7,62	4,71 \pm 0,95, Me=4,44
Натрий (Na), ммоль/л	95,6–164,3	127,6 \pm 15,6, Me=127,8	122,3–142,8	132,2 \pm 7,1, Me=132,7
Железо (Fe), мг/л	1,50–4,70	2,85 \pm 0,99, Me=2,85	1,40–4,00	2,65 \pm 0,92, Me=2,50
Медь (Cu), мг/л	0,29–0,68	0,50 \pm 0,10, Me=0,48	0,39–0,85	0,59 \pm 0,16, Me=0,55 ^{trend}
Цинк (Zn), мг/л	0,11–7,74	0,58 \pm 1,51, Me=0,15	0,13–18,25	2,75 \pm 6,84, Me=0,17
Стронций (Sr), мг/л	0,35–3,27	0,95 \pm 0,67, Me=0,74	0,27–1,22	0,81 \pm 0,36, Me=0,85
Мышьяк (As), мкг/л	14,3–64,2	37,1 \pm 15,1, Me=40,1	4,5–113,6	51,0 \pm 37,3, Me=36,8
Никель (Ni), мг/л	0,22–2,90	1,02 \pm 0,54, Me=0,93	0,53–2,23	1,31 \pm 0,62, Me=1,26 ^{trend}
Кобальт (Co), мкг/л	10,3–38,1	22,1 \pm 6,8, Me=21,3	14,5–29,7	20,8 \pm 5,6, Me=18,9
Хром (Cr), мкг/л	0,1–3,9	0,35 \pm 0,80, Me=0,10	0,1–0,2	0,13 \pm 0,05, Me=0,10
Молибден (Mo), мкг/л	0,4–3,2	1,38 \pm 0,71, Me=1,35	0,9–2,6	1,67 \pm 0,72, Me=1,40
Селен (Se), мкг/л	35,2–153,1	68,0 \pm 31,2, Me=57,9	39,3–188,2	90,6 \pm 62,6, Me=59,1

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, ^{trend} – отличия от группы К1 на уровне статистической тенденции (0,05<P<0,1).

У новорожденных телят установленным нормам [Кондрахин И.П., 2004; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Lamand M., 2013; Blakley B.R., 2019] соответствовало только содержание кальция (2,95 \pm 0,93, Me=2,95 против 2,96 \pm 0,15, Me=2,94

ммоль/л в группах Т1 и Т2, соответственно) и молибдена ($9,04 \pm 10,88$, $Me=5,40$ против $8,83 \pm 16,12$, $Me=3,30$ мкг/л в группах Т1 и Т2, соответственно) в сыворотке крови (Таблица 10).

Таблица 10 – Содержание макро- и микроэлементов в сыворотке крови у новорожденных телят

Показатель	Группа Т1		Группа Т2	
	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x$, Me	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x$, Me
Кальций (Ca), ммоль/л	2,79–3,12	$2,95 \pm 0,93$, Me=2,95	2,70–3,13	$2,96 \pm 0,15$, Me=2,94
Магний (Mg), ммоль/л	0,98–1,07	$1,02 \pm 0,02$, Me=1,02	0,98–1,05	$1,03 \pm 0,02$, Me=1,03
Железо (Fe), мг/л	0,50–31,00	$6,04 \pm 6,91$, Me=3,40	1,00–6,00	$2,61 \pm 1,71$, Me=2,10 ^{trend}
Медь (Cu), мг/л	0,14–1,09	$0,33 \pm 0,20$, Me=0,29	0,11–0,57	$0,36 \pm 0,18$, Me=0,38
Цинк (Zn), мг/л	0,7–4,22	$0,66 \pm 1,11$, Me=0,25	0,12–1,48	$0,59 \pm 0,55$, Me=0,35
Стронций (Sr), мг/л	0,06–2,14	$0,38 \pm 0,45$, Me=0,26	0,13–0,87	$0,35 \pm 0,26$, Me=0,31
Мышьяк (As), мкг/л	3,3–172,2	$41,7 \pm 42,9$, Me=28,4	8,7–126,4	$41,8 \pm 40,1$, Me=30,4
Никель (Ni), мг/л	0,10–3,85	$1,07 \pm 0,96$, Me=0,96	0,05–3,17	$1,74 \pm 0,39$, Me=1,93*
Кобальт (Co), мкг/л	27,4–241,9	$69,1 \pm 46,3$, Me=61,1	24,00–102,1	$63,2 \pm 30,0$, Me=72,9
Хром (Cr), мкг/л	0,20–13,1	$1,38 \pm 2,71$, Me=0,60	0,2–2,6	$0,74 \pm 0,84$, Me=0,50
Молибден (Mo), мкг/л	1,1–47,1	$9,04 \pm 10,88$, Me=5,40	1,0–45,2	$8,83 \pm 16,12$, Me=3,30 ^{trend}
Селен (Se), мкг/л	20,8–157,1	$54,9 \pm 31,1$, Me=48,1	27,6–106,7	$45,6 \pm 28,3$, Me=37,6 ^{trend}

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – есть различия между медианами выборок ($P < 0,05$), ^{trend} – есть различия между медианами выборок на уровне статистической тенденции ($0,05 < P < 0,1$).

Сывороточные концентрации магния незначительно ($1,02 \pm 0,02$, $Me=1,02$ против $1,03 \pm 0,02$, $Me=1,03$ ммоль/л в группах T1 и T2, соответственно), а железа ($6,04 \pm 6,91$, $Me=3,40$ против $2,61 \pm 1,71$, $Me=2,10$ мг/л в группах T1 и T2, соответственно), кобальта ($69,1 \pm 46,3$, $Me=61,1$ против $63,2 \pm 30,0$, $Me=72,9$ мкг/л в группах T1 и T2, соответственно) и никеля ($1,07 \pm 0,96$, $Me=0,96$ против $1,74 \pm 0,39$, $Me=1,93$ мг/л в группах T1 и T2, соответственно) в обеих группах новорожденных существенно превышали референсные значения [Кондрахин И.П., 2004; Шахов А.Г. и соавт., 2013; Lamand M., 2013; Blakley B.R., 2019].

Содержание в сыворотке крови телят меди ($0,33 \pm 0,20$, $Me=0,29$ против $0,36 \pm 0,18$, $Me=0,38$ мг/л в группах T1 и T2, соответственно), цинка ($0,66 \pm 1,11$, $Me=0,25$ против $0,59 \pm 0,55$, $Me=0,35$ мг/л в группах T1 и T2, соответственно), мышьяка ($41,7 \pm 42,9$, $Me=28,4$ против $41,8 \pm 40,1$, $Me=30,4$ мкг/л в группах T1 и T2, соответственно), хрома ($1,38 \pm 2,71$, $Me=0,60$ против $0,74 \pm 0,84$, $Me=0,50$ мкг/л в группах T1 и T2, соответственно) и селена ($54,9 \pm 31,1$, $Me=48,1$ против $45,6 \pm 28,3$, $Me=37,6$ мкг/л в группах T1 и T2, соответственно) было значительно ниже нормы [Кондрахин И.П., 2004; Шахов и соавт., 2013; Lamand M., 2013; Blakley B.R., 2019].

Из данных представленных в Таблице 10 видно, что у новорожденных, впоследствии заболевших бронхопневмонией (T2), отмечалось более высокое содержание в сыворотке крови никеля ($P < 0,05$), тенденция к снижению концентрации железа, молибдена, селена ($0,05 < P < 0,01$) по сравнению с особями с неосложненным бронхитом (T1), соответственно.

По результатам ROC-анализа среди изученных макро- и микроэлементов, как у матерей, так и у самих новорожденных надежных предикторов бронхопневмонии не обнаружено [Kalaeva E.A. et al., 2020].

У коров и полученных от них телят мы наблюдали признаки дисэлементоза, вызванного комплексом причин различного характера.

Повышенное содержание железа в сыворотке крови коров может быть следствием его избыточного поступления с питьевой водой. Известно, что механизмы, которые регулируют обмен железа, стимулируют его аккумуляцию, но не обеспе-

чивают выведения избыточных концентраций из организма [Radwińska J., Żarczyńska K., 2014]. Очевидно, что не всё железо, поступившее в организм коров, адекватно утилизировалось, вследствие чего его концентрация в пробах сыворотки крови превышала физиологические значения.

Никель, поступающий в организм животных преимущественно с кормами (вода вносит незначительный вклад в его аккумуляцию), обладает способностью накапливаться в тканях [Нибер Э. и соавт., 1993]. Наблюдаемый повышенный уровень никеля в сыворотке крови глубокостельных коров (Таблица 9), вероятно, связан с высоким содержанием этого элемента в почвах и растительных кормах региона [Протасова Н.А. и соавт., 2015]. Известно, что избыток никеля в организме крупного рогатого скота отрицательно влияет на баланс меди, цинка и железа [Филиппович Ю.Б., 1999; Kamra M., Castanas E., 2008], угнетает энергозависимые процессы [Cameron K.S. et al., 2011]. Нами выявлена отрицательная корреляция между сывороточным уровнем никеля и средней концентрацией гемоглобина в эритроците МСНС у коров ($r_s = -0,56$, $P=0,002$). Непараметрический 1-факторный дисперсионный анализ (ANOVA) по Крускалу-Уоллесу показал влияние фактора повышенного содержания никеля в сыворотке крови на МСНС ($k=4,01$; $P=0,04$). Это свидетельствует о негативном влиянии избыточных концентраций никеля на процессы эритропоэза у беременных животных.

У обследованных нами глубокостельных коров проблема дефицита меди (Таблица 9) усугублялась избыточным содержанием никеля в организме. Известно, что никель проявляет свойства антагониста в отношении меди [Филиппович Ю.Б., 1999], препятствует её нормальному усвоению и реализации биологических функций. Гипокупремия на фоне повышенного содержания железа (Таблица 9) может приводить к функциональной недостаточности системы антиоксидантной защиты организма [Hostetler C.E. et al., 2003; Hill G.M., Shannon M.C., 2019]. С недостатком меди также было связано ($r_s = 0,38$, $P=0,02$) снижение числа моноцитов в периферической крови коров (1,0 % в группах К1 и К2, при норме 1,5–3,0 %). Известно, что моноцитопения отрицательно влияет на функциональное состояние

системы тканевых макрофагов и снижает резистентность организма беременных к инфекциям [Moeini M.M. et al., 2011].

Дефицит кобальта у жвачных животных, приводит к нарушению синтеза витамина В₁₂ и созревания эритроцитов [Digest E.M., 2007; Sharman E.D. et al., 2008]. Нами показано, что дефицит меди и дефицит кобальта у беременных коров усугубляют друг друга, приводят к развитию субклинической гиперхромной макроцитарной анемии, что, в свою очередь, нарушает нормальное снабжение кислородом развивающегося плода [Калаева Е.А. и соавт., 2019, 2019г].

Недостаток мышьяка также угнетает кроветворение [Garland T., 2019]. Нами обнаружена корреляционная связь между уровнем мышьяка в сыворотке крови глубокостельных коров и средним объемом эритроцита ($r_s = 0,36$; $P=0,03$), что доказывает роль дефицита мышьяка (Таблица 9) патогенезе анемии беременных.

Низкий уровень цинка и хрома (III) в организме беременных коров может приводить к нарушениям углеводного обмена, задержке развития плода [Shabunin S. et al., 2017], а также повышать восприимчивость к инфекционным заболеваниям и стрессу [Moeini M.M. et al., 2011]. Описанные эффекты связаны с физиологической ролью этих химических элементов: цинк является компонентом или активатором ферментов [Miao X. et al., 2013; Kavas G.O. et al., 2013], необходимых для синтеза стероидных гормонов [Alves C.X. et al., 2012], регулирует функциональное состояние иммунной системы [Moeini M.M. et al., 2011; El-Far A.H., 2013]; хром, как кофактор ряда ферментов, регулирует метаболизм глюкозы [Vincent J.V., 2015, 2017] и проявляет свойства иммуносупрессора при стрессе [Hayirli A., 2005; Ghazi H.S. et al., 2011].

Дисбаланс в системе «медь–цинк–железо» у глубокостельных коров, в норме находящейся в состоянии динамического равновесия [Gowanlock D.W., 2015], на фоне избытка никеля и дефицита мышьяка, по нашему мнению, является главной причиной нарушений эритропоэза, сбоя в работе антиоксидантной и иммунной систем, а недостаток кобальта и хрома в организме беременных усиливает эти эффекты [Калаева Е.А. и соавт., 2021].

У телят обеих групп через 24 часа после рождения отмечалось незначительное по сравнению с установленной для данной породы и возраста нормой [Кондрахин И.П., 2004; Шахов и соавт., 2013; Lamand M., 2013; Blakley B.R., 2019] повышение уровня магния в сыворотке крови (Рисунок 9). Аналогичное мы наблюдали у их матерей (Таблица 9). Вероятно, это свидетельствовало о свободном трансплацентарном переносе магния и установлении динамического равновесия в системе «мать – новорожденный».

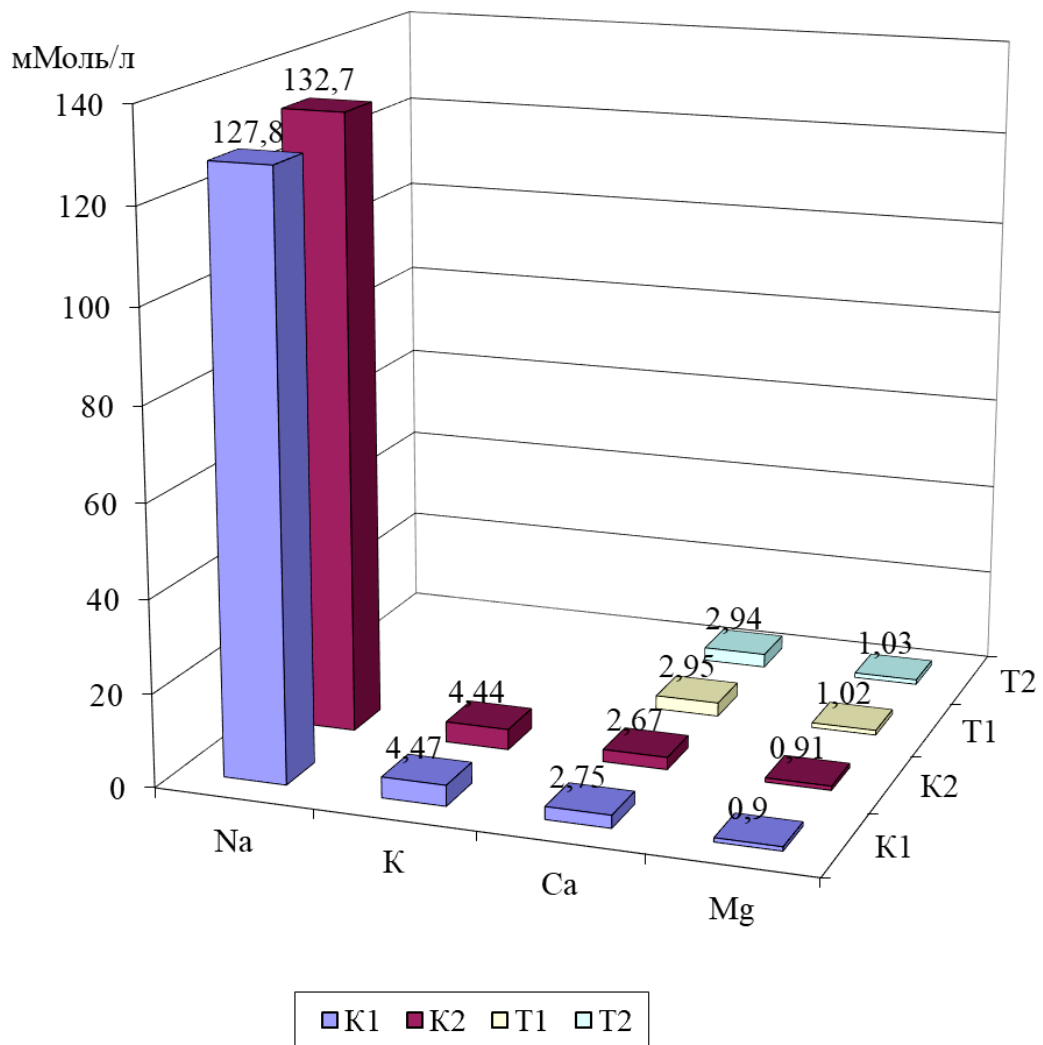


Рисунок 9. Содержание макроэлементов (Na, K, Ca, Mg) в сыворотке крови глубоководных коров и новорожденных телят; медианные значения показателей.

Обнаружено, что содержание железа в сыворотке крови телят с неосложненным бронхитом (Т1) было выше, чем у их матерей, а у новорожденных, впо-

следствии заболевших бронхопневмонией (Т2), напротив, ниже (Рисунок 10), хотя во всех группах исследуемый показатель превышал установленные для данной породы и возраста нормы (Таблицы 3, 9, 10). Экспериментальные данные указывают на то, что, возможно, что в период гестации у животных из групп К2 и Т2 обмен железа или его аккумуляция в организме были нарушены. С другой стороны, скорость замены фетального гемоглобина на взрослый у новорожденных группы Т2 была ниже, чем у особей группы Т1 [Калаева Е.А. и соавт., 2019г], поэтому у них не наблюдалось массового выхода железа из разрушенных эритроцитов в первые сутки жизни. Частично избыток железа мог включаться в состав гемоглобина, на что косвенно указывала положительная корреляция между концентрацией железа в сыворотке крови телят и средней концентрацией гемоглобина в эритроците ($r_s=0,32$; $P=0,04$). При выраженном микроцитозе (средний объем эритроцита 41,0 и 40,0 $\mu\text{м}^3$ у телят в группах Т1 и Т2, соответственно, норма – 52,8–62,2 $\mu\text{м}^3$) повышение средней концентрации гемоглобина в эритроците могло являться способом компенсации недостаточной функциональной состоятельности эритроцитов новорожденного.

Цинк активно накапливался в организме телят в условиях его дефицита у коров-матерей (Таблица 9). Уровень элемента в сыворотке крови новорожденных значительно превышал таковой у взрослых животных (Рисунок 10). Вероятно, это указывало на эффективный трансфер данного микроэлемента через фетоплацентарный барьер. Однако из-за низкого содержания цинка в организме беременных его дефицит [Кондрахин И.П., 2004; Шахов и соавт, 2013; Lamand M., 2013; Blakley V.R., 2019] у новорожденных не компенсировался.

Уровень меди в сыворотке крови новорожденных телят был ниже, чем у их матерей (Рисунок 10). Это могло быть связано как дефицитом самого элемента, так и недостаточным содержанием церулоплазмينا – основного переносчика меди в организме [Underwood E.J., Suttle N.F., 1999]. По нашему мнению, имело место частичное ограничение трансфера меди от матери к плоду, так как концентрация элемента в сыворотке крови беременных, хотя и была пониженной, но превышала таковую у их новорожденных. Выявленная корреляция между уровнем

меди и числом моноцитов в периферической крови телят через 24 часа после рождения ($r_s = 0,46$, $P=0,007$) может указывать на вклад данного элемента в формирование системы фагоцитоза у новорожденных. Таким образом, дефицит меди через угнетение моноцитарно-макрофагальной системы способен опосредованно снижать резистентность организма новорожденного к инфекциям.

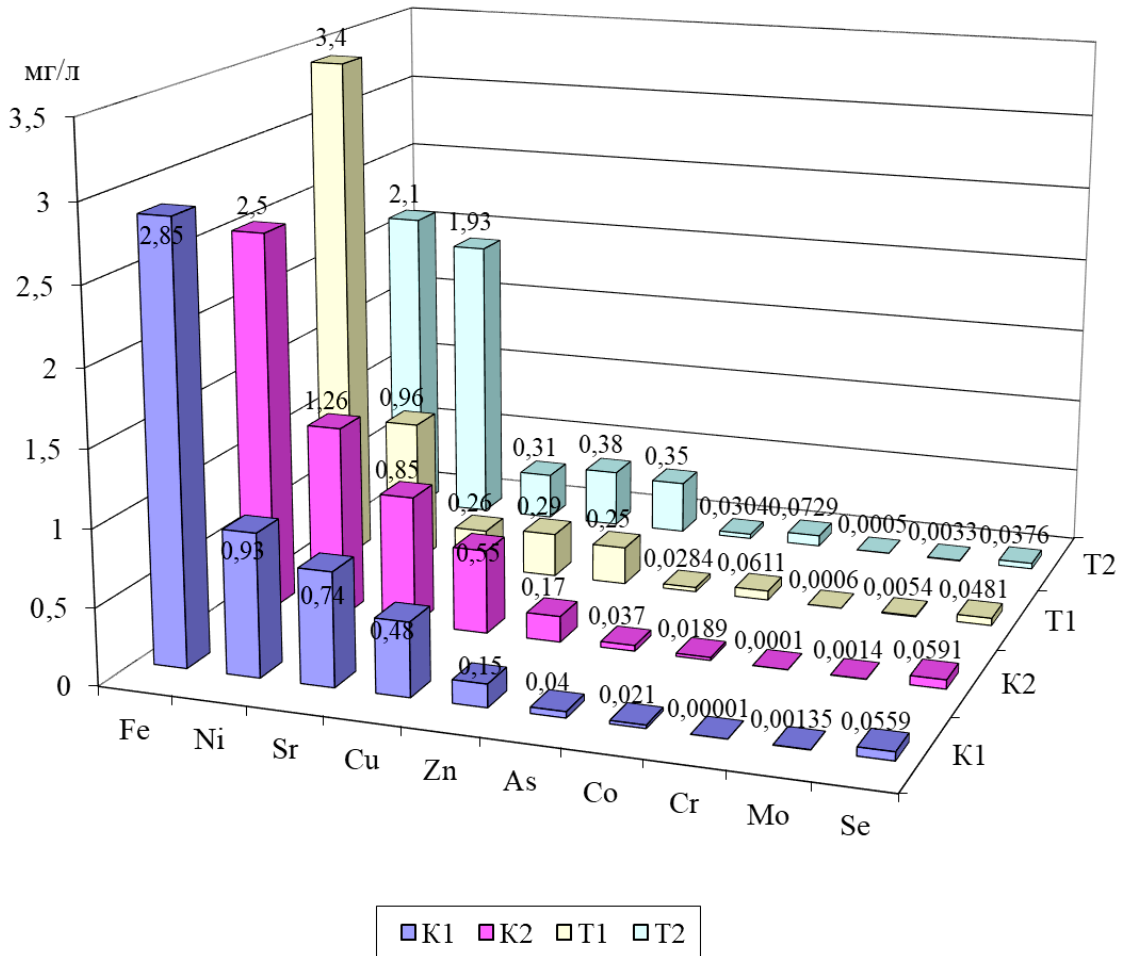


Рисунок 10. Содержание микроэлементов (Fe, Ni, Sr, Cu, Zn, As, Co, Cr, Mo, Se) в сыворотке крови глубокостельных коров и новорожденных телят, медианные значения показателей.

У новорожденных телят выявлен дефицит селена при нормальном его содержании у матерей, что указывало на ограничения трансфера элемента в системе «мать – новорожденный». Пониженная концентрация селена в сыворотке крови телят в 1-суточном возрасте также могла быть следствием активного расхода-

ния элемента для компенсации оксидативного стресса, связанного с рождением [Рецкий М.И. и соавт., 2010]. Содержание селена у новорожденных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, было ниже, чем особей с неосложненным бронхитом (Рисунок 10). Известно, что телята с гипоселенозом более восприимчивы к инфекциям, сопровождающимся поражениями желудочно-кишечного и респираторного трактов, в неонатальный период [Aleman M., 2008]. Связь между содержанием селена в сыворотке крови и числом моноцитов в периферической крови телят в эксперименте ($r_s = 0,45$, $P=0,007$) также свидетельствовала о роли дефицита данного элемента в снижении устойчивости к инфекциям.

Избыток железа в организме телят также мог отрицательно влиять на усвоение селена, поскольку Fe^{3+} образует с Se малорастворимые комплексы и снижает скорость поглощения последнего [Spears J.W., Weiss W.P., 2008].

Роль в организме железа, меди, цинка, селена и их обмен в системе «мать – новорожденный» изучены и описаны в литературе достаточно хорошо, тогда как распределение других микроэлементов между организмами матери и новорожденного исследовано в меньшей степени.

В эксперименте обнаружено, что интенсивного переноса стронция от матери к новорожденному не происходит. Содержание элемента в сыворотке крови новорожденных телят было заметно ниже, чем у их матерей (Рисунок 10). Вероятно, это связано с тем, что стронций накапливается и удерживается преимущественно в костной ткани [Anurama M. et al., 2018]. Между костной и сывороточной фракциями стронция устанавливается определенное динамическое равновесие, и интенсивное накопление элемента в организме происходит только при увеличении костной массы, в период активного роста скелета [Anurama M. et al., 2018].

Содержание никеля в сыворотке крови у животных во всех группах превышало установленные нормы [Кондрахин И.П., 2004; Шахов и соавт., 2013; Lamand M., 2013; Blakley B.R., 2019]. У новорожденных, впоследствии заболевших бронхопневмонией (Т2), и их матерей (К2) оно было выше, чем у особей в группах Т1 и К1 (Рисунок 10). Экспериментальные данные о влиянии никеля на иммунный

статус новорожденного оказались достаточно противоречивыми. С одной стороны, выявленная нами отрицательная корреляция между сывороточной концентрацией никеля и количеством лимфоцитов в периферической крови у новорожденных телят ($r_s = -0,35$, $P=0,03$) указывала на иммуносупрессивное действие повышенных концентраций данного металла. С другой стороны, сывороточная концентрация никеля положительно коррелировала с уровнем моноцитов в периферической крови телят ($r_s = 0,31$, $P=0,04$), что свидетельствовало о его стимулирующем действии на фагоцитарную систему крови. Вероятно, избыток никеля способствовал нарушению баланса в лимфоцитарно-моноцитарной системе, что отрицательно влияло на устойчивость организма к инфекциям [Калаева Е.А. и соавт., 2019, 2019г].

Концентрации кобальта, хрома и молибдена в сыворотке крови новорожденных телят превышали таковые у их матерей (Таблицы 9 и 10, Рисунок 10). Экспериментальные данные позволяют предположить, что эти тяжелые металлы активно переносятся через плаценту и аккумулируются в организме новорожденного независимо от содержания их у матери.

Дефицит мышьяка у плода (и новорожденного) негативно влиял на лейкопоз. Обнаружены корреляции между концентрацией мышьяка в сыворотке крови и относительным содержанием сегментоядерных нейтрофилов ($r_s=0,35$; $P=0,03$) и моноцитов ($r_s=0,37$; $P=0,02$) в крови новорожденных телят. Данные параметры лейкоцитарной формулы у телят находились на нижней границе нормы (сегментоядерные нейтрофилы 32,0 и 38,0; моноциты 0,0 и 0,0 в группах Т1 и Т2, соответственно), что могло снижать устойчивость организма к инфекциям.

Также как и у беременных, у новорожденных основные системные эффекты дисэлементоза были связаны с избытком никеля, дефицитом мышьяка и дисбалансом в системе «медь–цинк–железо», что индуцировало нарушения гемопоэза, приводило к развитию микроцитарной гипохромной анемии, функциональной недостаточности иммунной и антиоксидантной систем и, в целом, негативно влияло на устойчивость организма к вирусным и бактериальным инфекциям.

Дисэлементоз у коров в период гестации (избыток сывороточного железа и никеля и дефицит меди, цинка, мышьяка, кобальта, хрома) приводил к аналогичным нарушениям минерального статуса у новорожденных. Трансплацентарный перенос меди, мышьяка и селена от матери к плоду или аккумуляция этих элементов в молозиве были частично ограничены, что приводило к снижению их концентраций в сыворотке крови новорожденных. Тяжелые металлы (никель, кобальт, хром, молибден), напротив, активно переносились через плаценту и интенсивно накапливались у телят независимо от уровня обеспеченности этими элементами их матерей. Их содержание в сыворотке крови 1-суточных телят превышало таковое у беременных животных, а концентрации никеля и кобальта – физиологический уровень.

Широкий размах варьирования исследуемых показателей, сложная система связей между ними и разнообразие компенсаторных механизмов на уровне организма существенно затрудняют анализ и интерпретацию роли отдельных микроэлементов в формировании предрасположенности к той или иной патологии. Анализ взаимосвязей в системе минерального обмена позволил предположить, что избыточное содержание никеля, дефицит мышьяка и дисбаланс в триадах «железо–медь–цинк» и «железо–медь–кобальт» у коров-матерей и новорожденных телят представляют потенциальную угрозу для их здоровья. Эти изменения минерального статуса негативно влияют на эритропоэз, нарушают баланс в лимфоцитарно-фагоцитарной и антиоксидантной системах, что позволяет считать их факторами риска осложненного течения респираторных заболеваний у новорожденных [Kalaeva E.A. et al., 2020].

На системном уровне дисэлементоз в совокупности с воздействием других неблагоприятных факторов приводит к повышению нагрузки на дыхательную и кроветворную системы телят в период их постнатальной адаптации, что вызывает снижение естественной резистентности организма и служит предпосылкой для развития бронхопневмонии.

2.2.4. Гормональные статусы глубококостельных коров и полученных от них телят и их связь с предрасположенностью новорожденных к бронхопневмонии

Из данных, представленных в Таблице 11, видно, что содержание в сыворотке крови прогестерона ($49,7 \pm 31,7$, $Me=41,6$ и $51,4 \pm 32,6$, $Me=40,6$ нмоль/л в группах К1 и К2, соответственно), дегидроэпиандростерон-сульфата ($0,41 \pm 0,36$, $Me=0,34$ и $0,53 \pm 0,44$, $Me=0,34$ мкмоль/л в группах К1 и К2, соответственно), кортизола ($90,5 \pm 53,4$, $Me=78,3$ и $113,0 \pm 96,9$, $Me=72,1$ нмоль/л в группах К1 и К2, соответственно) и альдостерона ($25,9 \pm 4,2$, $Me=26,1$ и $26,8 \pm 4,3$, $Me=24,6$ пг/мл в группах К1 и К2, соответственно) у матерей (К2) телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией, и у особей (К1), чьи новорожденные заболели неосложненным бронхитом, статистически достоверно не различалось. При этом медианное значение уровня эстрадиола в сыворотке крови у коров группы К2 ($140,0 \pm 171,5$, $Me=61,2$ пмоль/л) было практически вдвое ниже аналогичного показателя у животных группы К1 ($189,0 \pm 167,3$, $Me=116,8$ пмоль/л).

Среди исследованных гормонов у глубококостельных коров надежных предикторов, позволяющих прогнозировать у их потомства развитие бронхопневмонии, не обнаружено. Однако выявлены отрицательные корреляции между уровнем прогестерона и числом лейкоцитов ($r_s = -0,38$; $P=0,02$), относительным содержанием лимфоцитов ($r_s = -0,38$; $P=0,02$) в крови, и положительная связь между уровнем кортизола и относительным содержанием моноцитов ($r_s=0,35$; $P=0,03$) в крови коров (Таблица 12, объединенная выборка). У матерей (К1), чьи телята заболели неосложненным бронхитом, обнаружены достоверные связи между уровнем прогестерона и абсолютным числом лейкоцитов ($r_s = -0,42$; $P=0,03$), а также относительным содержанием эозинофилов ($r_s=0,39$; $P=0,04$) в крови, уровнем эстрадиола и относительным содержанием палочкоядерных нейтрофилов ($r_s = -0,43$; $P=0,02$) в крови, ДГЭА-С и относительным содержанием моноцитов ($r_s=0,37$; $P=0,04$) в крови, уровнем кортизола и относительным содержанием палочкоядерных нейтрофилов ($r_s = -0,46$; $P=0,01$) в крови.

Таблица 11 – Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови
глубокостельных коров в группах К1 и К2

Гормоны	Группа К1		Группа К2	
	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x$, Me	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x$, Me
Прогестерон, нмоль/л	7,4 – 117,3	49,7±31,7, Me=41,6	21,6 – 117,0	51,4±32,6, Me=40,6
Эстрадиол, пмоль/л	14,7 – 547,0	189,0±167,3, Me=116,8	9,6 – 443,1	140,9±171,5*, Me=61,2
ДГЭА-С, мкмоль/л	0,11 – 1,84	0,41±0,36, Me=0,34	0,12 – 1,19	0,53±0,44, Me=0,34
Кортизол, нмоль/л	24,7 – 25,2	90,5±53,4, Me=78,3	37,6 – 312,7	113,0±96,9, Me=72,1
Альдостерон, пг/мл	18,3 – 37,4	25,9±4,2, Me=26,1	23,2 – 33,7	26,8±4,3, Me=24,6

Примечание: М – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – есть различия между медианами выборок ($P < 0,05$).

У коров (К2), чьи новорожденные заболели бронхопневмонией, выявлены корреляции между уровнем эстрадиола и относительным содержанием лимфоцитов ($r_s = -0,79$; $P = 0,02$) в крови, ДГЭА-С и относительным содержанием палочко-ядерных нейтрофилов ($r_s = 0,75$; $P = 0,03$), уровнем кортизола и числом лейкоцитов ($r_s = -0,79$; $P = 0,02$), а также уровнем альдостерона и относительным содержанием сегментоядерных нейтрофилов ($r_s = 0,85$; $P = 0,01$) и лимфоцитов ($r_s = -0,73$; $P = 0,03$) в крови. Также обнаружены достоверные связи между концентрацией стероидных гормонов в сыворотке крови коров-матерей и показателями лейкограммы у их потомства (Таблица 13). Кроме того, в системе «мать – новорожденный» для объединенных выборок выявлены корреляции между содержанием прогестерона ($r_s = -0,36$; $P = 0,02$) и кортизола ($r_s = 0,43$; $P = 0,007$) в сыворотке крови у коров и полученных от них телят. В парах К1–Т1 статистически значимая зависимость наблюдалась между уровнями прогестерона ($r_s = -0,50$; $P = 0,009$), а в К2–Т2 – эстрадиола ($r_s = 0,86$; $P = 0,01$) у матери и новорожденного [Алхамед М. и соавт., 2019, 2019б; Kalaeva E.A. et al., 2019].

Таблица 12 – Корреляционные связи между концентрацией гормонов и лейкоцитарной формулой у глубокостельных коров

Гормоны	Группа К1	Группа К2	Объединенная выборка
Прогестерон	Лейкоциты $r_s = -0,42$; $P=0,03$ Эозинофилы $r_s=0,39$; $P=0,04$	–	Лейкоциты $r_s = -0,38$; $P=0,02$ Лимфоциты $r_s = -0,38$; $P=0,02$
Эстрадиол	Палочкоядерные нейтрофилы $r_s = -0,43$; $P=0,02$	Лимфоциты $r_s = -0,79$; $P=0,02$	–
ДГЭА-С	Моноциты $r_s=0,37$; $P=0,04$	Палочкоядерные нейтрофилы $r_s=0,75$; $P=0,03$	–
Кортизол	Палочкоядерные нейтрофилы $r_s = -0,46$; $P=0,01$	Лейкоциты $r_s = -0,79$; $P=0,02$	Моноциты $r_s=0,35$; $P=0,03$
Альдостерон	–	Сегментоядерные нейтрофилы $r_s=0,85$; $P=0,01$ Лимфоциты $r_s = -0,73$; $P=0,03$	–

Из Таблицы 14 видно, что между группами новорожденных, впоследствии заболевших бронхопневмонией (Т2), и особей с неосложненным бронхитом (Т1), не было достоверных различий по содержанию в сыворотке крови прогестерона ($1,9 \pm 0,7$, $Me=1,6$ против $1,9 \pm 0,8$, $Me=1,7$ нмоль/л), эстрадиола ($495,6 \pm 429,2$, $Me=305,0$ против $405,9 \pm 351,8$, $Me=266,6$ пмоль/л) и ДГЭА-С ($0,22 \pm 0,32$, $Me=0,10$ против $0,18 \pm 0,14$, $Me=0,14$ мкмоль/л). При этом у телят группы Т2 установлено повышение содержания кортизола на уровне статистической тенденции ($416,1 \pm 308,5$, $Me=327,5$ против $273,1 \pm 132,4$, $Me=251,4$ нмоль/л; $0,05 < P < 0,1$) и достоверное снижение концентрации альдостерона ($23,5 \pm 4,5$, $Me=23,5$ против $27,2 \pm 4,8$, $Me=26,4$ пг/мл; $P < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями у животных группы Т1 (Таблица 14).

Таблица 13 – Корреляционные связи между концентрацией гормонов у глубокостельных коров и лейкоцитарной формулой полученных от них телят

Гормоны	Группы К1 – Т1	Группы К2 – Т2	Объединенные выборки
Прогестерон	–	–	–
Эстрадиол	–	Лимфоциты $r_s = -0,79$; $P=0,02$	Моноциты $r_s=0,35$; $P=0,03$
ДГЭА-С	Палочкоядерные нейтрофилы $r_s=0,43$; $P=0,02$	Сегментоядерные нейтрофилы $r_s=0,93$; $P=0,005$ Лимфоциты $r_s = -0,75$; $P=0,03$	–
Кортизол	Палочкоядерные нейтрофилы $r_s = -0,44$; $P=0,02$ Моноциты $r_s=0,39$; $P=0,04$	Сегментоядерные нейтрофилы $r_s=0,82$; $P=0,02$	Сегментоядерные нейтрофилы $r_s=0,33$; $P=0,03$ Палочкоядерные нейтрофилы $r_s = -0,30$; $P=0,04$ Моноциты $r_s=0,33$; $P=0,03$
Альдостерон	Эозинофилы $r_s = -0,28$; $P=0,04$	–	Эозинофилы $r_s = -0,21$; $P=0,047$

В объединенной выборке новорожденных телят выявлена корреляция (Таблица 15) между сывороточной концентрацией кортизола и относительным содержанием моноцитов ($r_s=0,35$; $P=0,03$) в крови. При отдельном анализе групп с неосложненным (Т1) и осложненным течением респираторных заболеваний (Т2) для Т1 установлена связь между уровнем кортизола и относительным содержанием моноцитов ($r_s=0,39$; $P=0,04$) в крови, для Т2 обнаружены корреляции между сывороточной концентрацией эстрадиола и относительным содержанием лимфоцитов ($r_s = -0,71$; $P=0,04$), концентрацией кортизола и относительным числом эозинофилов ($r_s=0,59$; $P=0,04$), уровнем альдостерона и относительным содержанием сегментоядерных нейтрофилов ($r_s = -0,76$; $P=0,03$) и лимфоцитов ($r_s=0,78$; $P=0,02$) в крови. Сила связей между показателями у телят в группе Т2 была выше таковой в группе Т1.

Таблица 14 – Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови новорожденных телят в группах Т1 и Т2

Гормоны	Группа Т1		Группа Т2	
	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x, Me$	размах варьирования (min – max)	$M \pm s_x, Me$
Прогестерон, нмоль/л	0,82 – 3,87	1,9±0,8, Me=1,7	1,28 – 3,11	1,9±0,7, Me=1,6
Эстрадиол, пмоль/л	82,5 – 1275,0	405,9±351,8, Me=266,6	143,9 – 1316,0	495,6±429,2, Me=305,0
ДГЭА-С, мкмоль/л	0,07 – 0,64	0,18±0,14, Me=0,14	0,06 – 0,94	0,22±0,32, Me=0,10
Кортизол, нмоль/л	91,5 – 610,4	273,1±132,4, Me=251,4	67,2 – 1004,0	416,1±308,5, Me=327,5 ^{trend}
Альдостерон, пг/мл	20,0 – 36,3	27,2±4,8, Me=26,4	18,0 – 31,7	23,5±4,5, Me=23,5*

Примечание: М – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – есть различия между медианами выборок ($P < 0,05$), ^{trend} – есть различия между медианами выборок на уровне статистической тенденции ($0,05 < P < 0,1$).

Согласно результатам ROC-анализа, предиктором бронхопневмонии у новорожденных телят может быть уровень альдостерона в сыворотке крови: его прогностическая значимость оценивалась как хорошая (площадь под кривой – 0,744, $P = 0,03$), чувствительность составила 85,7 %, специфичность – 63,6 %, критическое значение показателя, отсекающее выборку особей, предрасположенных к развитию заболевания – ≤ 25 пг/мл (Рисунок 11).

Обобщая результаты исследования, можно заключить, что у матерей (К2), от которых были получены телята, впоследствии заболевшие бронхопневмонией (Т2), был существенно (на 47,6 % по сравнению с медианным показателем в группе К1) снижен уровень эстрадиола при сильной корреляционной связи последнего с концентрацией эстрадиола в сыворотке крови их новорожденных (в парах К1–Т1 такая связь не обнаружена).

Таблица 15 – Корреляционные связи между концентрацией гормонов и лейкоцитарной формулой у новорожденных телят

Гормоны	T1	T2	Объединенные выборки
Прогестерон	–	–	–
Эстрадиол	–	Лимфоциты $r_s = -0,71$; $P=0,04$	–
ДГЭА-С	–	–	–
Кортизол	Моноциты $r_s=0,39$; $P=0,04$	Эозинофилы $r_s=0,59$; $P=0,04$	Моноциты $r_s=0,35$; $P=0,03$
Альдостерон	–	Сегментоядерные нейтрофилы $r_s = -0,76$; $P=0,03$ Лимфоциты $r_s=0,78$; $P=0,02$	–

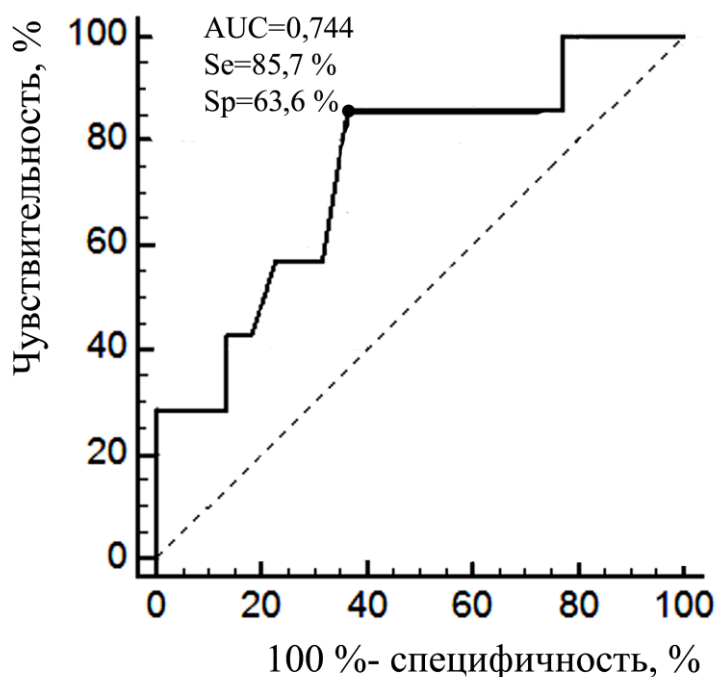


Рисунок 11. ROC-кривая предиктора бронхопневмонии – уровня альдостерона в сыворотке крови телят. Обозначения: AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность предиктора; Sp – специфичность предиктора.

Известно, что 90 % эстрогенов в системе «мать – плацента – плод» синтезируется надпочечниками плода, и его содержание в сыворотке крови матери является одним из показателей развития плода и плаценты [Худаверян А.Д., 2016]. Снижение концентрации эстрадиола в сыворотке крови коров группы К2 указы-

вало на функциональную недостаточность их фетоплацентарной системы [Харитонов Л.В. и соавт., 2018]. Обратная корреляционная связь между сывороточной концентрацией эстрадиола и относительным содержанием лимфоцитов в крови коров группы К2 и полученных от них телят (Т2), может указывать на иммуносупрессивное действие данного гормона на лимфоцитарную систему развивающегося плода при функциональной недостаточности фетоплацентарной системы [Алхамед М. и соавт., 2019; Kalaeva E.A. et al., 2019].

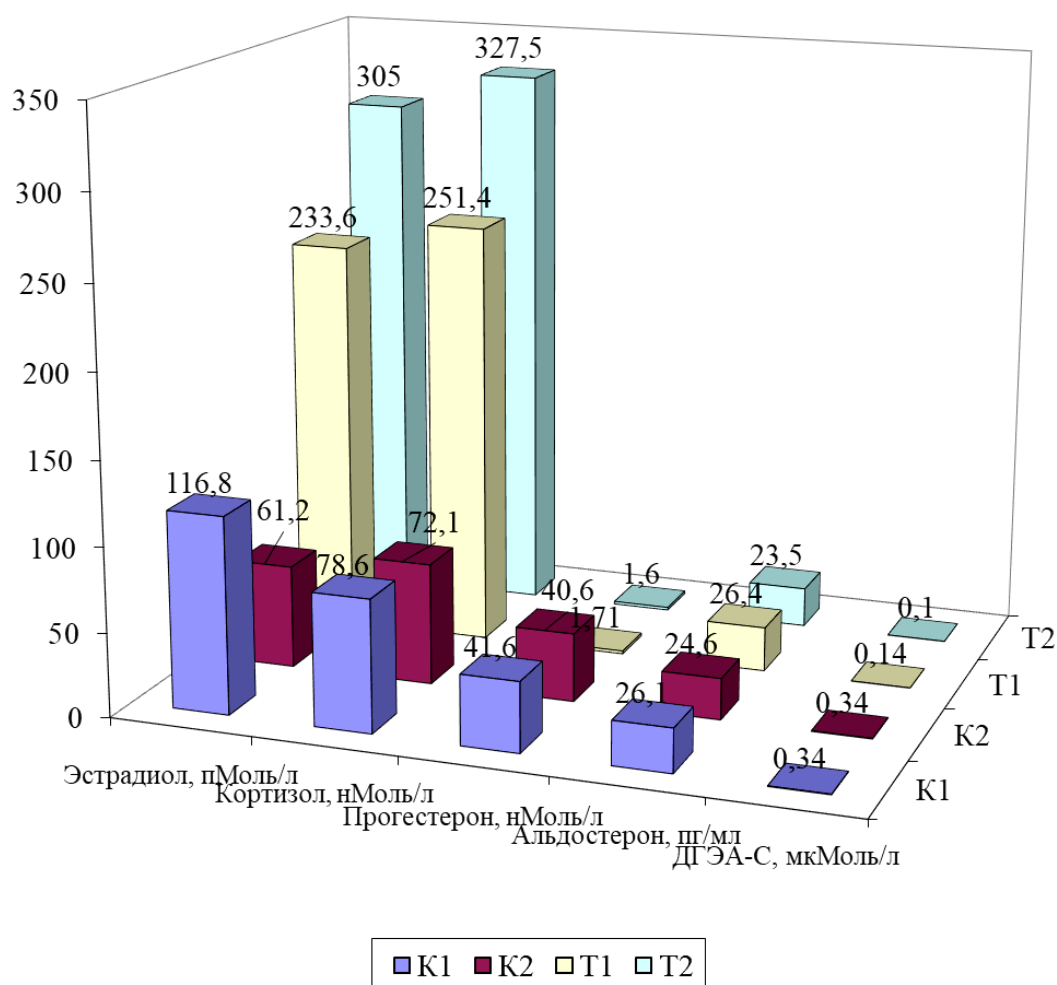


Рисунок 12. Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови глубокоствельных коров и полученных от них телят суточного возраста.

Прогестерон, образующийся в плаценте, в основном циркулирует в крови матери и лишь в незначительных количествах поступает в организм плода [Худаверян А.Д., 2016]. Действительно, уровни прогестерона в сыворотке крови у но-

ворожденных телят обеих групп были в среднем в 25 раз ниже, чем у их матерей (Рисунок 12). Наличие отрицательной корреляции между концентрациями прогестерона в сыворотке крови у коров из группы К1 и полученных от них телят и отсутствие такой связи в парах К2–Т2 также может свидетельствовать о функциональной недостаточности фетоплацентарной системы коров, потомство которых впоследствии заболело бронхопневмонией [Репина М.А., 2011]. Отрицательная корреляция между сывороточной концентрацией прогестерона и относительным содержанием лейкоцитов в крови коров группы К1 подтверждает участие гормона в роли умеренного репрессора иммунной системы матери при вынашивании беременности. У коров из группы К2 этот механизм подавления иммунологического конфликта в системе «мать – плод», очевидно, был нарушен, что могло явиться одной из причин снижения резистентности новорожденных к респираторным заболеваниям.

Положительные корреляции уровня материнского ДГЭА-С с содержанием фагоцитирующих клеток в крови коров и полученных от них телят свидетельствуют о стимулирующем действии гормона на систему микро- и макрофагов.

Действие кортизола на иммунную систему беременных животных, в основном, было связано с репрессией лейкоцитов. Особенно ярко это проявилось у коров, потомство которых впоследствии заболело бронхопневмонией. Для данной группы была характерна сильная отрицательная корреляция между уровнем сывороточного кортизола и абсолютным содержанием лейкоцитов в крови. У новорожденных телят выявлены положительные корреляции между концентрацией кортизола в сыворотке и относительным содержанием моноцитов (в группе Т1 и объединенной выборке новорожденных) и эозинофилов (в группе Т2) в крови. Вероятно, кратковременное повышение уровня кортизола у телят, вызванное родовым стрессом, оказывало стимулирующее действие на систему фагоцитирующих клеток крови новорожденных. Активация клеточного иммунитета является важным механизмом защиты новорожденного от патогенов в первые дни жизни, когда лимфоцитарная система еще незрелая и не способна вырабатывать собственные антитела.

Альдостерон регулирует баланс Na^+ , K^+ и воды в организме, при его недостатке нарушается водно-солевой обмен, снижается тонус сосудов, возникает недостаточность кровообращения [Perrin C.W., 1994]. Дефицит альдостерона у новорожденных из группы Т2, очевидно, приводил к нарушениям водно-солевого обмена и нарушению барьерной функции слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Таким образом, гормональные статусы матери и новорожденного у крупного рогатого скота взаимосвязаны и взаимообусловлены. Функциональная недостаточность фетоплацентарной системы, ослабление барьерной функции слизистых оболочек респираторного тракта новорожденного, вторичные иммунодефициты опосредованы гормональными нарушениями в системе «мать–плацента–плод» и вносят вклад в развитие предрасположенности новорожденных телят к осложненному течению респираторных заболеваний.

2.2.5. Связь между уровнем микроядер в эритроцитах у новорожденных телят и их восприимчивостью к респираторным заболеваниям

Доля эритроцитов с микроядрами (Рисунок 13) в периферической крови новорожденных телят с неосложненным течением бронхита колебалась в пределах от 0,67 до 3,00 ‰ и в среднем составляла $1,47 \pm 0,62$ ‰ (медиана – 1,33 ‰). У особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией, размах вариации исследуемого показателя был меньше (от 0,67 до 1,67 ‰), а среднее значение – достоверно ниже ($1,04 \pm 0,30$ ‰, медиана – 1,00 ‰; $P < 0,05$), чем у животных с неосложненным бронхитом.

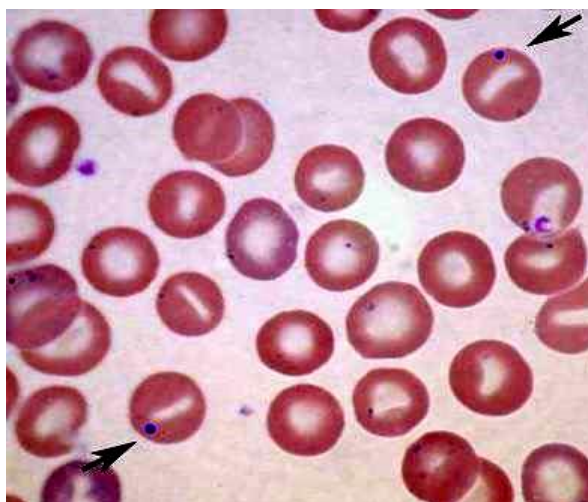


Рисунок 13. Эритроциты с микроядрами в периферической крови телят через 24 часа после рождения (увеличение $100 \times 1,5 \times 10$, окрашивание по Романовскому–Гимза).

Выявлена отрицательная корреляция между частотой встречаемости клеток с микроядрами и развитием бронхопневмонии у новорожденных ($r_s = -0,909$, $P = 0$).

Установлено, что уровень эритроцитов с микроядрами в периферической крови телят через 24 часа после рождения может служить надежным предиктором развития у них бронхопневмонии в неонатальном периоде (Рисунок 14). Диагностическая ценность предиктора оценивалась как хорошая ($AUC = 0,756$), чувстви-

тельность составила 85,71 %, специфичность – 77,27 %, критическое значение, отсекающее группу риска – $\leq 1,00$ %.

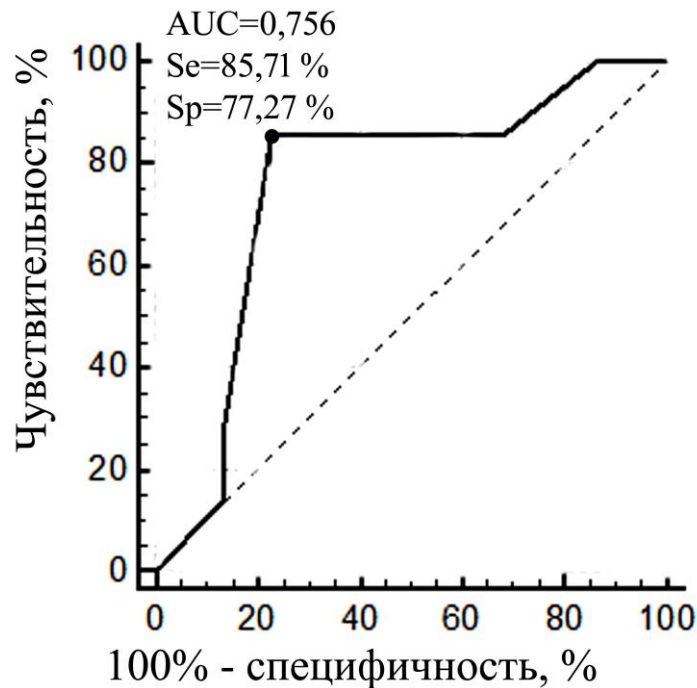


Рисунок 14. ROC-кривая предиктора бронхопневмонии у телят – количества микроядер в эритроцитах периферической крови через 24 часа после рождения. Обозначения: AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность предиктора; Sp – специфичность предиктора.

Таким образом, у телят, предрасположенных к развитию бронхопневмонии в неонатальном периоде, обнаружено снижение доли эритроцитов с микроядрами в периферической крови через 24 часа после рождения [Калаева Е.А. и соавт., 2017а; Алхамед и соавт., 2019а]. Объяснение данного феномена может быть следующим: патологии новорожденных, связанные с гипоксией и оксидативным стрессом, в том числе и воспалительные заболевания органов дыхания, приводят к ядерным абберациям, уменьшению прочности и эластичности клеточных мембран. Также показано [Магер С.Н., 2006; Жигачев А.И. и соавт., 2008; Семенов А.С., 2010], что клетки с аномалиями ядра обладают пониженной резистентностью. Вероятно, у новорожденных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, эритроциты, содержащие микроядра, обладали низкой устойчивостью, коротким

временем жизни и быстро удалялись из кровотока. Поэтому их уровень в периферической крови оказался ниже, чем у телят с неосложненным течением бронхита.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях крупного молочного комплекса Воронежской области исследованы маркеры эндогенной интоксикации (содержание среднемолекулярных пептидов, общая и эффективная концентрация альбумина, индексы интоксикации), гематологического (содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, гематокрит, лейкоцитарная формула и гистограммы распределения клеток крови), минерального (концентрация калия, натрия, кальция, магния, железа, меди, цинка, стронция, мышьяка, никеля, кобальта, хрома, молибдена и селена в сыворотке крови) и гормонального (уровень прогестерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерон-сульфата, кортизола и альдостерона в сыворотке крови) статусов у глубокоствельных коров ($n=33$) и их новорожденных телят для выявления связей между показателями в системе «мать–новорожденный» и определения их роли в формировании предрасположенности к осложненному течению респираторных заболеваний у телят. У 21,2% новорожденных в 1-й месяц жизни диагностирована бронхопневмония. Анализ результатов исследований показал, что изученные биохимические и цитологические параметры крови различаются по механизмам и интенсивности воздействия на здоровье новорожденных и их предрасположенность к развитию бронхопневмонии. Субклинические изменения отдельных гематологических показателей, как правило, не представляют угрозы для здоровья матери и новорожденного, однако их совокупное воздействие может вызывать заметные негативные эффекты на уровне организма. В целом, система функциональных связей между показателями крови в системе «мать–новорожденный» и их роль в формировании предрасположенности к осложненному течению респираторных заболеваний у телят могут быть представлены в виде следующей концептуальной схемы (Рисунок 15) [Калаева Е.А. и соавт., 2021].

Среди эндогенных токсинов, негативно влияющих на развивающийся плод, главную роль в формировании предрасположенности телят к осложненному течению респираторных заболеваний следует отнести среднемолекулярным пептидам. Установлено, что их концентрация в сыворотке крови у матерей новорожденных с

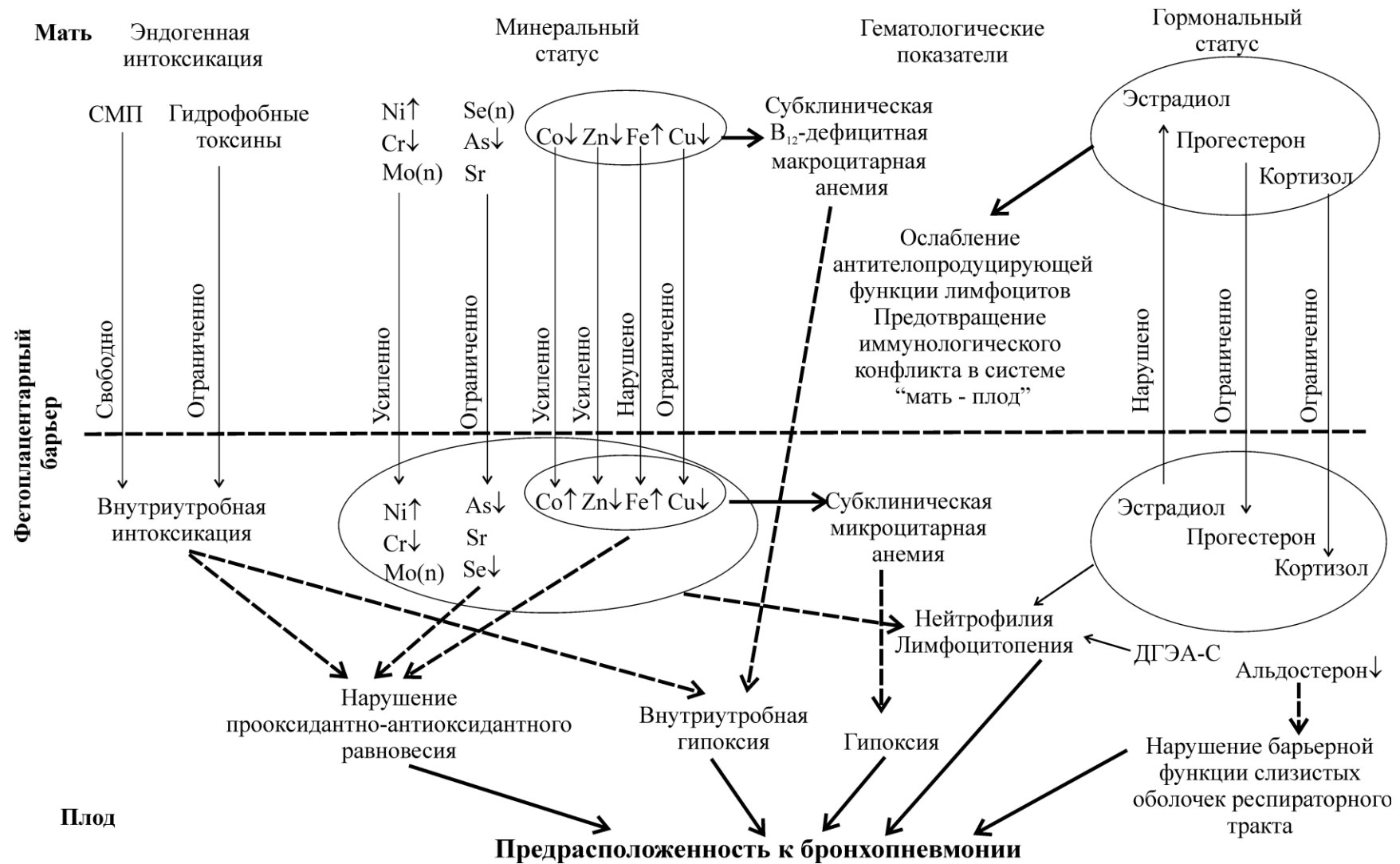


Рисунок 15. Концептуальная схема взаимосвязей между клеточными, минеральными, гормональными компонентами крови в системе «мать – новорожденный» и их роли в формировании у телят предрасположенности к бронхопневмонии.

развившийся в 1-й месяц жизни бронхопневмонией, в 1,51 раза превышала такую у коров, чьи телята заболели неосложненным бронхитом. Среднемолекулярные пептиды, являясь преимущественно гидрофильными соединениями, способны проникать через плаценту в кровотока плода [Gutyj B. et al., 2017] и негативно влиять на формирование его систем и органов, приводя к рождению ослабленного потомства [Сафонов В.А. и соавт., 2021]. Вероятно, среднемолекулярные пептиды накапливались в организме теленка и продолжали воздействовать на него после рождения. Результаты ROC-анализа продемонстрировали четкую связь между случаями бронхопневмонии у новорожденных телят и концентрацией среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови их матерей. Гидрофобные малорастворимые соединения (билирубин, уробилиноген, жирные кислоты, соли желчных кислот и др.), преимущественно связываемые альбумином, очевидно, не оказывали выраженного негативного влияния на плод, так как проницаемость фетоплацентарного барьера для них не высока. Альбумин при нормальном содержании в сыворотке крови коров (27,5–48,9 г/л) успешно справлялся со связыванием эндогенных токсинов, хотя на эту систему приходилась повышенная нагрузка, что подтверждалось снижением его эффективной концентрации у животных. Перегрузка активных центров альбумина лигандами (о чем свидетельствовало пониженное соотношение ЭКА/ОКА в сыворотке крови) отражала функциональную недостаточную систем печеночной и почечной экскреции у беременных коров, которые опосредованно влияли на здоровье их новорожденных. Конкурируя за связывание с альбумином, гидрофобные и гидрофильные токсиканты усиливали негативные эффекты друг друга. Интегральные показатели (например, коэффициент интоксикации), характеризующие суммарное воздействие эндогенных токсинов на развивающийся плод, оказались наиболее чувствительными предикторами бронхопневмонии у новорожденных животных.

Дисэлементоз не являлся ведущим фактором формирования предрасположенности к осложненному течению респираторных заболеваний у телят. Широкий размах варьирования исследованных макро- и микроэлементов, сложная система связей между ними и разнообразие компенсаторных гомеостатических ме-

ханизмов усложняют анализ и интерпретацию их роли в развитии бронхопневмонии у новорожденных. Вместе с тем, субклинические дисэлементозы влекут за собой заметные изменения на тканевом и клеточном уровнях организации. Так, в условиях дефицита меди, цинка, мышьяка, кобальта, хрома и избытка железа и никеля у беременных коров наблюдались изменения показателей красной крови по типу В₁₂-дефицитной анемии: увеличивался объем эритроцитарных клеток и содержание в них гемоглобина. Оснований для постановки животным диагноза «анемия» не было, поскольку уровни эритроцитов и гемоглобина оставались в пределах референсных значений. Тем не менее, увеличение доли макроцитов у матерей опосредованно (через гипоксию плода, обусловленную снижением плацентарного кровотока) негативно влияло на здоровье новорожденных.

При дисбалансе железа и меди у новорожденных телят картина крови напоминала гипохромную микроцитарную анемию: объем эритроцитарных клеток и гематокрит были снижены, но в целом концентрация гемоглобина и число эритроцитов в крови не выходили за границы нормы. После рождения сниженный объем эритроцитарной массы в крови усиливал гипоксию. Компенсация дефицита кислорода со стороны дыхательной системы проявлялась усилением легочной вентиляции, со стороны кроветворной системы – стимуляцией эритропоэза. Повышенная нагрузка на дыхательную и кроветворную системы телят в период постнатальной адаптации способствовала снижению их резистентности и предрасполагала к развитию бронхопневмонии.

Таким образом, негативные эффекты дисэлементоза опосредованы изменениями картины крови у матери и новорожденного. Результаты исследований свидетельствуют, что телята с выраженным дефицитом меди и избытком железа в сыворотке крови, полученные от коров с гипокуперемией, гипокобальтемией и признаками макроцитоза, должны быть отнесены к группе риска по бронхопневмонии (Рисунок 15).

Анализируя гормональные статусы матери и новорожденного, можно заключить, что у коров (К2), от которых были получены телята, впоследствии заболевшие бронхопневмонией (Т2), был существенно (на 47,6 % по сравнению с ме-

дианным показателем в группе К1) снижен уровень эстрадиола при сильной корреляционной связи последнего с концентрацией эстрадиола в сыворотке крови их новорожденных (в парах К1–Т1 такая связь не обнаружена). Снижение концентрации эстрадиола и нарушение прогестерон-эстрадиолового соотношения в сыворотке крови коров группы К2 указывало на функциональную недостаточность их фетоплацентарной системы [Власов С.А., 2000; Харитонов Л.В. и соавт., 2018]. Выявленная обратная корреляция между сывороточной концентрацией эстрадиола и относительным содержанием лимфоцитов в крови коров группы К2 и полученных от них телят (Т2) свидетельствовала о иммуносупрессивном действии данного гормона на лимфоцитарную систему развивающегося плода [Алхамед М. и соавт., 2019; Kalaeva E.A. et al., 2019]. Обнаружена отрицательная корреляция между сывороточной концентрацией прогестерона и относительным содержанием лейкоцитов в крови коров группы К1. У коров из группы К2 механизм подавления иммунологического конфликта в системе «мать – плод», очевидно, был нарушен, что могло явиться одной из причин снижения резистентности новорожденных к респираторным заболеваниям.

Положительные корреляции уровня материнского дегидроэпиандростерон-сульфата с содержанием фагоцитирующих клеток в крови коров и полученных от них телят свидетельствовали о стимулирующем действии гормона на систему микро- и макрофагов. Действие кортизола на иммунную систему беременных животных, в основном, было связано с репрессией лейкоцитов. Особенно ярко это проявилось у коров, потомство которых впоследствии заболело бронхопневмонией. Для данной группы была характерна сильная отрицательная корреляция между уровнем сывороточного кортизола и абсолютным содержанием лейкоцитов в крови. У новорожденных телят выявлены положительные связи между концентрацией кортизола в сыворотке и относительным содержанием моноцитов (в группе Т1 и объединенной выборке новорожденных) и эозинофилов (в группе Т2) в крови. Вероятно, кратковременное повышение уровня кортизола у телят, вызванное родовым стрессом, оказывало стимулирующее действие на систему фагоцитирующих клеток крови. Обнаруженный в эксперименте дефицит альдостерона

у новорожденных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, обуславливал нарушения водно-солевого обмена и барьерной функции слизистых оболочек их дыхательных путей [Алхамед М. и соавт., 2019].

Анализ собственных и литературных данных позволяет считать, что гормональные статусы глубококостельных коров и их новорожденных взаимосвязаны. Функциональная недостаточность фетоплацентарной системы, ослабление барьерной функции слизистых оболочек респираторного тракта, стресс-индуцированные нарушения иммунного статуса развиваются у новорожденных телят при участии стероидных гормонов и вносят свой вклад в формирование предрасположенности молодняка к осложненному течению респираторных заболеваний.

Изменения лейкограммы являются традиционными, хотя и неспецифическими маркерами воспалительного процесса [Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990]. В качестве дискриминатора бронхопневмонии оптимальным признаком оказалось снижение относительного содержания лимфоцитов менее 45,0 % (вероятно, за счет субпопуляции Т-клеток) в периферической крови новорожденных. Указанные сдвиги в лейкограмме телят свидетельствовали о высоком риске осложнения бронхита пневмонией [Калаева Е.А. и соавт., 2017, 2017а].

Гипоксия и оксидативный стресс, связанные с неблагоприятными условиями внутриутробного развития и/или индуцированные в процессе родов, приводят к ядерным абберациям, уменьшению прочности и эластичности клеточных мембран [Магер С.Н., 2006; Жигачев А.И. и соавт., 2008; Семенов А.С., 2010]. У новорожденных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, абберантные эритроциты, содержащие микроядра, обладали низкой устойчивостью, коротким временем жизни и быстро удалялись из кровотока. Вероятно, поэтому их уровень в периферической крови таких телят оказался ниже (на 35,6 %), чем у особей с неосложненным бронхитом.

4. ВЫВОДЫ

1. Для матерей телят, предрасположенных к развитию в неонатальном периоде респираторных заболеваний (бронхита и бронхопневмонии), за 23–46 дней до отела характерны: эндогенная интоксикация (СМП – $0,408 \pm 0,152$ и $0,615 \pm 0,197$ у.е., соответственно, при норме менее $0,400$ у.е.), нейтрофилия (палочкоядерные гранулоциты – $5,2 \pm 2,9$ и $4,1 \pm 1,9$ %, соответственно, при норме $1,2–2,5$ %), моноцитопения ($0,7 \pm 0,8$ и $1,0 \pm 0,2$ %, соответственно, при норме $1,5–3,0$ %), повышенное содержание в сыворотке крови железа ($2,85 \pm 0,99$ и $2,65 \pm 0,92$ мг/л, соответственно, при норме $0,96–2,01$ мг/л) и никеля ($1,02 \pm 0,54$ и $1,31 \pm 0,62$ мг/л, соответственно, при норме $0,10–0,50$ мг/л) и пониженное – меди ($0,50 \pm 0,10$ и $0,59 \pm 0,16$ мг/л, соответственно, при норме $0,80–1,20$ мг/л), цинка ($0,58 \pm 1,51$ и $2,75 \pm 6,84$ мг/л, соответственно, при норме $3,00–5,00$ мг/л), мышьяка ($37,1 \pm 15,1$ и $51,0 \pm 37,3$ мкг/л, соответственно, при норме $50,0–200,0$ мкг/л), кобальта ($22,1 \pm 6,8$ и $20,8 \pm 5,6$ мкг/л, соответственно, при норме $30,0–50,0$ мкг/л) и хрома ($0,35 \pm 0,80$ и $0,13 \pm 0,05$ мкг/л, соответственно, при норме $4,00$ мкг/л).

2. Для телят, предрасположенных к развитию в неонатальном периоде респираторных заболеваний (бронхита и бронхопневмонии), через 24 часа после рождения характерны: пониженные гематокрит ($28,2 \pm 5,8$ и $29,4 \pm 2,7$ %, соответственно, при норме $37,5–47,5$ %), средний объем эритроцита ($41,0 \pm 2,0$ и $40,0 \pm 1,0$ мкм³, соответственно, при норме $52,8–62,2$ мкм³), степень анизоцитоза ($15,2 \pm 1,3$ и $14,5 \pm 1,0$ %, соответственно, при норме $15,5–18,2$ %), повышенная средняя концентрация гемоглобина в эритроците ($36,4 \pm 1,4$ и $36,6 \pm 1,0$ г/л, соответственно, при норме $25,7–28,7$ г/л), лейкоцитоз ($12,6 \pm 4,3$ и $10,8 \pm 2,9$ 10^9 /л, соответственно, при норме $5,0–9,3$ 10^9 /л), незначительный избыток в сыворотке крови магния ($1,02 \pm 0,02$ и $1,03 \pm 0,02$ ммоль/л, соответственно, при норме $0,79–0,95$ ммоль/л) и существенный – железа ($6,04 \pm 6,91$ и $2,61 \pm 1,71$ мг/л, соответственно при норме $1,00–1,30$ мг/л), кобальта ($69,1 \pm 46,3$ и $63,2 \pm 30,0$ мкг/л, соответственно, при норме $28,0–38,5$ мкг/л), никеля ($1,07 \pm 0,96$ и $1,74 \pm 0,39$ мг/л, соответственно, при норме

0,10–0,50 мг/л), при дефиците меди ($0,33 \pm 0,20$ и $0,36 \pm 0,18$ мг/л, соответственно, при норме 0,48–0,79 мг/мл), цинка ($0,66 \pm 1,11$ и $0,59 \pm 0,55$ мг/л, соответственно, при норме 1,00–1,50 мг/л), мышьяка ($41,7 \pm 42,9$ и $41,8 \pm 40,1$ мкг/л, соответственно, при норме 50,0–200,0 мкг/л), хрома ($1,38 \pm 2,71$ и $0,74 \pm 0,84$ мкг/л, соответственно, при норме 4,00 мкг/л) и селена ($54,9 \pm 31,1$ и $45,6 \pm 28,3$ мкг/л, соответственно, при норме 65,0–87,0 мкг/л).

3. У коров, чьи новорожденные впоследствии заболели бронхопневмонией, на завершающем этапе беременности (239–262 дни) содержание в сыворотке крови СМП и коэффициент интоксикации были в 1,51 и 1,54 раза выше, а концентрация эстрадиола – в 1,34 раза ниже, соответственно, по сравнению аналогичными показателями у матерей телят с неосложненным бронхитом.

4. Гормональный статус новорожденных, предрасположенных к развитию бронхопневмонии, при отсутствии достоверных различий по содержанию в сыворотке крови эстрадиола ($495,6 \pm 429,2$ против $405,9 \pm 351,8$ пмоль/л), прогестерона ($1,9 \pm 0,7$ против $1,9 \pm 0,8$ нмоль/л), ДГЭА-С ($0,22 \pm 0,32$ против $0,18 \pm 0,14$ мкмоль/л) и кортизола ($416,1 \pm 308,5$ против $273,1 \pm 132,4$ нмоль/л), характеризовался пониженным уровнем альдостерона ($23,5 \pm 4,5$ против $27,2 \pm 4,8$ пг/мл), соответственно, по сравнению с аналогичными показателями у телят с неосложненным бронхитом.

5. При дефиците микроэлементов в системе «мать–новорожденный» снижение концентрации цинка, кобальта и хрома в сыворотке крови у беременных коров выражено в большей степени, чем у полученных от них телят – в 1,7–2,0, 2,0–3,8 и 5–6 раза, соответственно. Содержание меди и мышьяка в сыворотке крови, напротив, у матерей было в 1,2–1,7 и 1,2–1,4 раза, соответственно, выше по сравнению с их потомством. При избытке железа и никеля у беременных коров, концентрация этих химических элементов в сыворотке крови у новорожденных была в 1,1–1,5 раза выше, чем у их матерей. У телят, предрасположенных к развитию бронхопневмонии в неонатальном периоде, содержание никеля в сыворотке крови через 24 часа после рождения было в 1,63 раза выше, чем у особей, впоследствии заболевших неосложненным бронхитом.

6. Эндогенная интоксикация, функциональная недостаточность фетоплацентарной системы и субклинические нарушения минерального обмена у коров на заключительном этапе беременности приводят к дисэлементозам и нарушениям гемопоеза у новорожденных. Такие животные через 24 часа после рождения характеризуются пониженным содержанием меди, избытком железа и никеля в сыворотке крови, признаками субклинической микроцитарной гипохромной анемии, лейкоцитозом с увеличением доли палочкоядерных нейтрофилов и уменьшением числа лимфоцитов, и имеют повышенный риск развития бронхопневмонии в неонатальном периоде.

7. У телят, предрасположенных к развитию бронхопневмонии в неонатальном периоде, через 24 часа после рождения обнаружено пониженное содержание эритроцитов с микроядрами в периферической крови – $1,04 \pm 0,30$ против $1,47 \pm 0,62$ % у новорожденных, впоследствии заболевших с неосложненным бронхитом, что, вероятно, связано с уменьшением резистентности их мембран.

8. Прогнозную информацию о риске развития бронхопневмонии у телят в неонатальном периоде несут: концентрация среднемолекулярных пептидов ($> 0,547$ у.е., чувствительность 85,71 %, специфичность 81,82 %) в сыворотке крови и коэффициент интоксикации ($> 22,5$, чувствительность 71,43 %, специфичность 86,36 %) у их матерей за 23–46 дней до отела, сывороточная концентрация альдостерона (≤ 25 пг/мл, чувствительность 85,71 %, специфичность 63,6 %), средний объем эритроцита (≤ 41 мкм³, чувствительность 100,0 %, специфичность 45,8 %), уровень эритроцитов с микроядрами ($\leq 1,00$ %, чувствительность 85,71 %, специфичность 77,27 %) и относительное содержание лимфоцитов ($> 45,0$ %, чувствительность 95,45 %, специфичность 71,43 %) в их крови через 24 часа после рождения.

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования осложненного течения респираторных заболеваний у новорожденных телят в сыворотке крови их матерей за 30 дней до предполагае-

мого отела исследовать содержание среднемолекулярных пептидов, эффективную концентрацию альбумина и рассчитывать коэффициент интоксикации по формуле:

$$КИ = \frac{СМП}{ЭКА} \times 1000 ,$$

где КИ – коэффициент интоксикации, СМП – содержание среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови, ЭКА – эффективная концентрация альбумина в сыворотке крови.

Увеличение сывороточной концентрации среднемолекулярных пептидов более 0,547 у.е. и коэффициента интоксикации более 22,5 указывают на высокую вероятность развития у телят осложнения бронхита в виде бронхопневмонии.

2. С целью оценки риска развития бронхопневмонии у телят в неонатальном периоде через 24 часа после рождения в их крови определять сывороточную концентрацию альдостерона, средний объем эритроцита, уровень эритроцитов с микроядрами и относительное содержание лимфоцитов; снижение указанных маркеров менее 25 пг/мл, 41 мкм³, 1,00 % и увеличение более 45,0 %, соответственно, указывает на высокую вероятность развития бронхопневмонии у животных.

6. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение влияния внутриутробных нарушений (эндогенной интоксикации, функциональной недостаточности фетоплацентарной системы, дисэлементозов) на особенности постнатальной респираторно-метаболической адаптации и морфогенеза органов дыхания у новорожденных телят. Перспективным представляется поиск новых предикторов респираторных заболеваний, раннее профилирование новорожденных телят по группам риска, совершенствование технологии их содержания, селекция и отбор устойчивых особей.

7. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВКМ – Воронежский кристаллический массив;

ДГЭА-С дегидроэпиандростерон-сульфат;

ИТ – индекс токсичности;

КИ – коэффициент интоксикации;

Концентрация СМП – концентрация среднемoleкулярных пептидов;

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа;

ЛФ – лимфоциты;

Мон – Моноциты;

ОКА – общая концентрация альбумина;

ПЯН – палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты;

СЯН – сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты;

ФПН – фетоплацентарная недостаточность;

ЭДТА – этилендиаминтетраацетат (этилендиаминтетрауксусная кислота);

ЭКА – эффективная концентрация альбумина;

ЭФ – эозинофильные гранулоциты;

МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците;

МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците;

МСV – средний объем эритроцита;

RDW – степень анизоцитоза.

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абонеев, Д. В. Разработка метода интегративной оценки морфофункциональных особенностей плаценты у овец разного возраста и его прогностическое значение : дис. ... канд. биол. наук : 06.02.10 / Абонеев Дмитрий Васильевич. – Ставрополь, 2004. – 175 с.
2. Агарков, А. В. Формирование иммунобиологического статуса новорожденных поросят : дисс. ... канд. биол. наук : 06.02.01 / Агарков Александр Викторович. – Ставрополь, 2015. – 155 с.
3. Аксенова, В. М. Биохимические методы диагностики эндогенной интоксикации (Электронный ресурс) / В. М. Аксенова // Режим доступа: <https://gastroportal.ru/metodicheskie-rekomendatsii-i-posobiya-dlya-vrachey/laboratornaya-diagnostika-sindroma-endogennoy-intoksikatsii/razdel-biohimicheskie-metody-diagnostiki-endogennoy-intoksikatsii-vm-aksenova.html> (дата обращения 28.10.2018).
4. Алхамед, М. Роль гормонального статуса новорожденных телят в формировании предрасположенности к осложненному течению респираторных заболеваний / М. Алхамед, Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, А. Е. Черницкий // Материалы XXIII Международной научно-производственной конференции «Инновационные решения в аграрной науке – взгляд в будущее» (28–29 мая 2019 г.): в 2 т. – Майский: Издательство ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ, 2019. – Т. 2. – С. 89–91.
5. Алхамед, М. Связь между генетической нестабильностью у новорожденных телят и восприимчивостью к респираторным заболеваниям / М. Алхамед, Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, А. Е. Черницкий // Достижения в генетике, селекции и воспроизводстве сельскохозяйственных животных : материалы Международной научно-практической конференции (29-30 мая 2019 г., Санкт-Петербург – Пушкин). – Санкт-Петербург, ВНИИГРЖ, 2019а. – С. 8–10.
6. Алхамед, М. Стероидные гормоны в системе «мать – плод» и их роль в формировании статуса здоровья новорожденных телят / М. Алхамед, Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, А. Е. Черницкий // «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» :

сборник материалов Международного симпозиума. Белгород, 10-11 октября 2019 г. / под общ. ред. И. В. Спичак. – Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2019б. – С. 22–24.

7. Аржанова, О. Н. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности / О. Н. Аржанова, И. М. Кветной, А. В. Кузнецова, А. В. Колобов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, № 1. – С. 44–49.

8. Афанасьев, Ю. И. Гистология, цитология и эмбриология : учебник. изд. 6-е, перераб. и доп. / Ю. И. Афанасьев; Н. А. Юрина; Я. А. Винников; А. И. Радостина; Ю. С. Ченцов; под ред. Ю. И. Афанасьева, С. Л. Кузнецова, Н. А. Юриной. – М.: Медицина, 2004. – 768 с.

9. Багманов, М. А. Некоторые морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови коров до и после родов / М. А. Багманов, Р. Н. Мухаметгалиев // Мат. научн. конф. – Ч. 2. – Казань, 2001. – С. 11–12.

10. Баймишев, Х. Б. Показатели крови и ее сыворотки у стельных коров в зависимости от продолжительности сухостоя / Х. Б. Баймишев // Научные и практические аспекты развития племенного животноводства и кормопроизводства в современной России: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Тверь, 2013. – С. 151–154.

11. Бакай, Ф. Р. Анеуплоидия у голштинизированного крупного рогатого скота в связи с показателями воспроизводительной способности / Ф. Р. Бакай, А. С. Семенов // Естественные науки. – 2009. – № 2. – С. 189–193.

12. Белоусов, Л. В. Основы общей эмбриологии : учебник / Л.В. Белоусов. – 3-е изд., переработ и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та : Наука, 2005. – 387 с.

13. Борченко, Р. В. Связывающая способность альбумина и концентрация молекул средней массы в сыворотке крови телят при диарее / Р. В. Борченко, Р. Е. Киселева, И. П. Макогон // Сельскохозяйственная биология. – 2007. – № 2. – С. 82–86.

14. Бояркина, А. В. Методология оценки информационной значимости диагностических тестов в анестезиологии и реаниматологии / А. В. Бояркина, А. Л. Потапов // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2018. – Т. 12, № 5. – С. 71–75.

15. Буткевич, С. К. Получение, сохранение и выращивание здоровых теллят / С. К. Буткевич, А. Ф. Трофимов, А. А. Музыка. – Беларусь: Мир, 2002. – С. 10–16.
16. Великанов, В. В. Влияние препарата из диатомовых водорослей на общее состояние здоровых поросят и качество свинины / В. В. Великанов, Е. М. Василевская // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2013. – № 49. – С. 23–26.
17. Власов, В. В. Реакция организма на внешние воздействия: общие закономерности развития и методические проблемы исследования / В. В. Власов. – Иркутск : Изд-во Иркутск. университета, 1994. – 343 с.
18. Власов, С. А. Фетоплацентарная недостаточность у коров: диагностика, профилактика : дисс. д-ра вет. наук : 16.00.02 / Власов Семен Афанасьевич. – Воронеж, 2000. – 307 с.
19. Глазко, Т. Т. Биомаркеры геномной нестабильности у животных сельскохозяйственных видов / Т. Т. Глазко, Г. Ю. Косовский, В. И. Глазко // Известия ТСХА. – 2013. – Вып. 2. – С. 139–147.
20. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – СПб. : ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.
21. Горелик, А. С. Биохимические показатели крови коров / А. С. Горелик // Вестник биотехнологии. – 2016. – № 1. – С. 3–7.
22. Громыко, Е. В. Оценка состояния организма коров методами биохимии / Е. В. Громыко // Экологический вестник Северного Кавказа. – 2005. – № 2. – С. 80–94.
23. Грызунов, Ю. А. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 1998. – 226 с.
24. Гудков, Г. В. Состояние функциональной системы мать-плацента-плод при нормальной и осложненной гестозом беременности: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01 / Гудков Георгий Владимирович. – Краснодар, 2001. – 22 с.

25. Данилевский, В. М. Справочник по ветеринарной терапии. Бронхопневмония (катаральная пневмония) – Bronchopneumonia / В. М. Данилевский. – URL: <http://zhivotnovodstvo.net.ru/spravochnik-veterinarnoj-terapii/100-bolezni-dyhatelnoj-sistemy/526-bronhopnevmoniya-kataralnaya-pnevmoniya-bronchopneumonia.html> (дата обращения 24.01.2019).
26. Данилов, Р. К. Общая и медицинская эмбриология / Р. К. Данилов, Т. Г. Боровая. – СПб. : СпецЛит, 2003. – 231 с.
27. Дашукаева, К. Г. К проблеме фетоплацентарной недостаточности у сельскохозяйственных животных / К. Г. Дашукаева, А. Г. Нежданов, А. П. Боа // Мат. Всерос. научн. и учебно-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения. – Воронеж, 1994. – С. 50–51.
28. Дмитриев, А. Ф. Взаимосвязь совершенства терморегуляторных процессов с иммунобиологическим статусом новорожденных животных / А. Ф. Дмитриев, А. В. Агарков // Вестник АПК Ставрополя. – 2014. – № 3 (15). – С. 111–115.
29. Дмитриев, А. Ф. Внутриутробное инфицирование потомства у продуктивных животных / А. Ф. Дмитриев // Ветеринарная патология. – 2012. – № 2. – С. 25–29.
30. Дмитриев, А. Ф. Иммунобиологический потенциал поросят в период новорожденности при скармливании супоросным свиноматкам кислородной кормовой смеси / А. Ф. Дмитриев, А. В. Агарков // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2/4. – С. 820–824.
31. Доклад о состоянии окружающей среды на территории Воронежской области в 2017 году. – Воронеж : АО «Воронежская областная типография», 2018. – 220 с.
32. Долгов, В. В., Меньшиков В. В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство / В. В. Долгов, В. В. Меньшиков. – Т. I. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
33. Ездакова, И. Ю. Динамика иммунологических показателей стельных коров / И. Ю. Ездакова // Ветеринарная патология. – 2007 – № 2. – С. 148–151.

34. Жигачев, А. И. О накоплении груза мутаций в породах крупного рогатого скота при интенсивных технологиях воспроизводства и улучшения по целевым признакам / А. И. Жигачев, Л. К. Эрнст, А. С. Богачев // Сельскохозяйственная биология. – 2008. – № 6. – С. 25–32.

35. Жулева, Л. Ю. Использование микроядерного теста для оценки экологической обстановки в районах Астраханской области / Л. Ю. Жулева, Н. П. Дубинин // Генетика. – 1994. – Т. 30, № 7. – С. 999 – 1004.

36. Завалишина, С. Ю. Сосудисто-тромбоцитарные взаимодействия у стельных коров / С. Ю. Завалишина // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2. – С. 267-271.

37. Замана, С. П. Определение химического элементного состава волосяного покрова у крупного рогатого скота / С. П. Замана // Сельскохозяйственная биология. – 2006. – № 4. – С. 121-125.

38. Захаров, Ю. М. Нормальная физиология / Ю. М. Захаров, В. Б. Брин, Ю. Мазинг, Б. И. Ткаченко ; под ред. Б. И. Ткаченко. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 688 с.

39. Зыков, В. А. Изменчивость строения соединительнотканного каркаса матки : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.02 / Зыков Владимир Александрович. – Ставрополь, 1991. – 217 с.

40. Калаев, В. Н. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека : монография / В. Н. Калаев, М. С. Нечаева, Е. А. Калаева; Воронежский государственный университет. - Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2016. - 136 с.

41. Калаева, Е. А. ROC-анализ показателей лейкограммы для выявления предикторов респираторных заболеваний у новорожденных телят / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, А. Е. Черницкий, М. Алхамед // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – № 4. – С. 38–42.

42. Калаева, Е. А. Внутриутробный дисэлементоз у телят и его роль в формировании предрасположенности к осложненному течению респираторных заболеваний в период новорожденности / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, А. Е. Чер-

ницкий, М. Алхамед, В. А. Сафонов // Генетика и разведение животных. – 2019. - № 4. – С. 80–86.

43. Калаева, Е. А. Клинические и цитологические предикторы пневмонии у новорожденных телят / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, М. Алхамед, А. Е. Черницкий, Н. Н. Каверин // XXIII Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова, Воронеж, 18–22 сентября 2017 г. : материалы съезда. – Воронеж: Изд-во «ИСТОКИ», 2017а. – С. 2481–2483.

44. Калаева, Е. А. Маркеры эндогенной интоксикации глубокостельных коров как предикторы пневмонии у телят в раннем неонатальном периоде / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, А. Е. Черницкий, М. Алхамед // Российская сельскохозяйственная наука. – 2019а. – № 5. – С. 58–62.

45. Калаева, Е. А. Накопление среднемoleкулярных пептидов в крови коров-матерей при гестозе как фактор риска развития бронхолегочной патологии у телят / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, М. Алхамед, А. Е. Черницкий, Н. Н. Каверин // ActaNaturae (спецвыпуск) : Международная научная конференция по биоорганической химии «XII чтения памяти академика Юрия Анатольевича Овчинникова», VIII Российский симпозиум «Белки и пептиды», Москва, ИБХ РАН, 18–22 сентября 2017 г. – М.: Изд-во "Перо", 2017б. – С. 64.

46. Калаева, Е. А. Показатели эритроцитов новорожденных телят с предрасположенностью к пневмонии / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, А. Е. Черницкий, М. Алхамед // Морфология. – 2019в. – Т. 155, вып. 2. – С. 140.

47. Калаева, Е. А. Прогностическое значение гематологических и биохимических показателей матери и новорожденного при оценке риска бронхопневмонии у телят в неонатальном периоде / Е. А. Калаева, М. Алхамед, В. Н. Калаев, А. Е. Черницкий // Российская сельскохозяйственная наука. – 2021. – № 3. – С. 72–76.

48. Калаева, Е. А. Роль микроэлементного и гематологического статуса матери и плода в формировании предрасположенности к развитию бронхопневмонии у телят в неонатальный период / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, А. Е. Черниц-

кий, М. Алхамед, В. А. Сафонов // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2019г. – № 2. – С. 44–53.

49. 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; Воронежский государственный университет. – Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2016. – 284 с.

50. Кальф-Калиф, Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.

51. Камышников, В. С. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МеУДпресс-информ, 2009. – 752 с.

52. Кленовицкий, П. М. Анализ ядрышек в интактных лимфоцитах периферической крови разных видов млекопитающих / П. М. Кленовицкий, Б. С. Иолчиев, М. А. Жилинский и др. // Достижения науки и техники АПК. – 2015. – Т. 29. – № 12. – С. 92–94.

53. Коган, И. Ю. Оценка функционального состояния плода при беременности и в родах / И. Ю. Коган, А. А. Полянин, Н. Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Вып. 2. – С. 110–115.

54. Кондрахин, И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики / И. П. Кондрахин. – М. : Колосс, 2004. – 520 с.

55. Корякина, Л. П. Показатели естественной резистентности и физиолого-биохимический статус крови у новорожденных телят / Л. П. Корякина, Н. И. Борисов // Вестник СВФУ. – 2015. – № 5 (49). – С. 23–30.

56. Котович, И. В. Динамика показателей белкового обмена у коров – первотелок в течение лактационного периода / И. В. Котович, О. П. Позывайло // Весшк Мазырсага дзяржаўнага педагагічнага ўніверсітэта імя І. П. Шамякша. – 2014. – № 3 (44). – С. 23–27.

57. Кочарян, В. Д. Сравнительная характеристика морфологических показателей крови у коров в разные сроки беременности в различных экологических

условиях / В. Д. Кочарян, Г. С. Чижова // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса. – 2008. – № 4 (12). – С. 25–27.

58. Криворучко, А. Ю. Экстраплацентарная регуляция межклеточных взаимодействий трофобласта в норме и при гипоксии : дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.30 / Криворучко Александр Юрьевич. – М., 2007. – 382 с.

59. Кустаров, В. Н. Гестоз: патогенез, симптоматика, лечение / В. Н. Кустаров, В. А. Линде. – СПб.: Гиппократ. – 2000. – 160 с.

60. Лапина, Т. И. Морфофункциональные показатели плацент овец / Т. И. Лапина // Сб. научных трудов СГСХА. – Ставрополь. – 2000. – С. 106–109.

61. Лапина, Т. И. Морфофункциональный статус новорожденных ягнят Ставропольской породы в зависимости от плацентарных условий развития : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 16.00.02 / Лапина Татьяна Ивановна. – Ставрополь, 2001. – 39 с.

62. Лебедев, К. А. Иммунограмма в клинической практике // К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М. : Наука, 1990. – 224 с.

63. Левченко, В. И. Внутренние болезни животных : учебник для студентов ветеринарного факультета / В. И. Левченко. – Белая Церковь, 2001. – 543 с.

64. Леонов, В. П. ROC-анализ (Электронный ресурс) / В. П. Леонов. – 2009. – Режим доступа: <http://www.biometrica.tomsk.ru/ROC-analysis.pdf> (дата обращения 23.04.2019).

65. Линева, О. И. Морфологические критерии прогнозирования реализации внутриутробной инфекции у новорожденного / О. И. Линева, Т. А. Федорина, Л. В. Прохорова, С. В. Цуркан // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 23–25.

66. Лисицын, В. В. Заболевания молодняка КРС вирусной этиологии. Средства профилактики / В. В. Лисицын // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2013. – № 3. – С. 6–12.

67. Магер, С. Н. Биологическая характеристика потомства здоровых и больных лейкозом коров, и ассоциативное развитие лейкоза и туберкулеза у жи-

вотных : автореф. дисс. ... д-ра биол. наук : 16.00.03 / Магер Сергей Николаевич. – Новосибирск, 2006. – 18 с.

68. Малахова, М. Я. Методы верификации донозологических состояний организма / М. Я. Малахова, О. В. Зубаткина // Эфферентная терапия. – 2006. – № 1. – С. 43–50.

69. Малашко, В. В. Метаболизм и структурно-функциональные изменения в организме животных и птицы при использовании катозала® / В. В. Малашко, А. Н. Кузнецов, Д. В. Малашко. – Гродно : ГГАУ, 2010. – 224 с.

70. Манухин, И. Б. Причины антенатальной гибели плода / И. Б. Манухин, Г. Б. Селиванова, З. Н. Макиян // Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя». – М., 2002. – С. 394–395.

71. Марри, Р. Биохимия человека : в 2-х томах. Том 1 / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М.: Мир, 1993. – 384с.

72. Матвеев, С. Б. Сравнительная характеристика коэффициентов эндогенной интоксикации при тяжелом остром панкреатите / С. Б. Матвеев, Е. В. Клычникова, А. В. Гришин, А. С. Богданова, М. В. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 5–7.

73. Медведев, М. В. Задержка внутриутробного развития плода / М. В. Медведев, Е. В. Юдина. – М. : РАВУЗДПГ, 1998. – 208 с.

74. Михалёв, В. И. Содержание половых стероидов в крови коров в последний месяц стельности и во время родов / В. И. Михалёв // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: Мат. междунар. научно-произв. конф., Воронеж, 5-7 октября 2005 г. – Воронеж: Европолиграфия, 2005. – С. 344–347.

75. Мозжерин, В. Н. Влияние биостимуляторов на естественную резистентность организма телят / В. Н. Мозжерин, Р. Г. Калимуллина, Ф. Ф. Асадулина // Ветеринария. – 2000. – № 6. – С. 38–42.

76. Мосейчук, В. В. Изменения состава периферической крови телят в зависимости от тяжести течения инфекционного ринотрахеита / В. В. Мосейчук, А. М. Ермаков // Ветеринария Кубани. – 2008. – № 6. – С. 22–24.

77. Москвина, А. С. Морфофизиологические показатели крови глубоко-костельных коров при вакцинации / А. С. Москвина, В. И. Максимов // Вестник ОрелГАУ. – 2011. – № 6 (33). – С. 65-67.

78. Нежданов, А. Г. Биологическая и экономическая сущность бесплодия сельскохозяйственных животных / А. Г. Нежданов / Сборник науч. трудов фак-та ветеринарной медицины // Диагностика, лечение и профилактика болезней животных. – Т. III. – Воронеж.– 2004. – С. 40–50.

79. Ненашев, И. В. Морфологический состав крови глубоко-костельных коров в разные периоды стойлового содержания / И. В. Ненашев, Ш. М. Биктеев // Известия ОГАУ. – 2008. – Т. 4, № 20-1. – С. 183–185.

80. Нибер, Э. Токсичность соединений никеля / Э. Нибер, Ф. Э. Россето, К. Р. Менон. В кн. Кингам Ф. Т., Коста М., Эйхенбергер Э. и др. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов : пер. с англ. / Под ред. Зигеля Х., Зигель А. – М.: Мир, 1993. – С. 270–303.

81. Панина, О. Б. Особенности гемодинамики в системе мать-плацента-плод в ранние сроки беременности / О. Б. Панина, Л. Г. Сичинава, П. А. Клименко Н. Б. Цайтлер, В. Б. Евтеев // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 2. – С. 14–16.

82. Петров, А. М. Формирование колострального иммунитета у животных / А. М. Петров // Ветеринария. – 2006. – №8. – С. 35–41.

83. Петрянкин, Ф. П. Иммунокоррекция в биологическом комплексе «мать-плод-новорожденный» / Ф. П. Петрянкин // Ветеринарный врач. – 2003. – № 3 (15). – С. 23–25.

84. Петухова, Г. И. Клинико-гематологический статус телят при катаральной бронхопневмонии в регионе Южного Урала / Г. И. Петухова, Р. Р. Идрисова // Инновационные подходы в ветеринарии, биологии и экологии : Матер. междунар. научно-практ. конф. – Троицк : Изд-во УГАВМ, 2010. – С. 198–200.

85. Погорелова, Т. Н. Молекулярные аспекты плацентарной недостаточности / Т. Н. Погорелова, В. И. Орлов, Н. А. Друккер, И. И. Крукиер. – Ростов-на-Дону : Изд-во Рост. ун-та, 1997. – 176 с.

86. Покровский, В. М. Физиология человека / В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько. – Москва : Медицина, 2003. – 656 с.
87. Протасова, Н. А. Биогеохимия микроэлементов в обыкновенных черноземах Воронежской области / Н. А. Протасова, Н. С. Горбунова, А. Б. Беляев // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2015. – № 4. – С. 100–106.
88. Радченков, В. П. Т-лимфоциты крупного рогатого скота. Функции и маркерные молекулы / В. П. Радченков, В. С. Хлопонин // Сельскохозяйственная биология. – 2005. – № 2. – С. 23–29.
89. Репина, М. А. Прогестерон и беременность / М. А. Репина // Акушерство и женские болезни. – 2011. – Т. LX, вып. 3. – С. 130–136.
90. Рецкий, М. И. Метаболические адаптации телят в ранний постнатальный период / М. И. Рецкий, Г. Н. Блинецова, С. В. Шабунин. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2010. – 228 с.
91. Савельева, Г. М. Акушерство: учебник / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, Л. Г. Сичинава. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 656 с.
92. Савельева, Г. М. Некоторые актуальные вопросы акушерства / Г. М. Савельева, Е. Я. Караганова, М. А. Курцер, А. Г. Коноплянников, О. Б. Панина, Р. И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 3–7.
93. Савченков, Ю. И. Постнатальное развитие потомства животных с отягощенной беременностью / Ю. И. Савченков, С. Н. Шилов. – Красноярск : Универс-Союз, 2002. – 420 с.
94. Савченков, Ю. И. Функциональная система мать-плод. Опыт системного подхода к физиологии плодово-материнских взаимоотношений / Ю. И. Савченков // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 6. – С. 3–7.
95. Сафонов, В. А. Влияние эндогенной интоксикации у беременных коров на качество молозива и жизнеспособность потомства / В. А. Сафонов, М. Алхамед, А. Е. Черницкий // Достижения науки и техники АПК. – 2021. – Т. 35. – № 4. – С. 50–55.

96. Семенов, А. С. Цитогенетический скрининг в различных популяциях голштиinizированного скота : автореф. дисс. ... д-ра биол. наук : 06.02.07 / Семенов Анатолий Сергеевич. – Новосибирск, 2010. – 32 с.

97. Серебрякова, Е. Н. Предикторы летального исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / Е. Н. Серебрякова, П. И. Миночкин, Д. К. Волосников // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 8–9. – С. 36–38.

98. Серов, В. Н. Диагностика и терапия плацентарной недостаточности / В. Н. Серов // Рус. мед. журн. – 2002. – № 7. – Т. 10. – С. 340–343.

99. Сидельникова, В. И. Эндогенная интоксикация и воспаление: последовательность реакций и информативность маркеров / В. И. Сидельникова, А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – № 2. – С. 152–161.

100. Скальный, А. В. Биоэлементология: основные понятия и термины (терминологический словарь) / А. В. Скальный, И. А. Рудаков, С. В. Нотова, В. В. Скальный, Т. И. Бурцева, О. В. Баранова, С. Г. Губайдуллина. – Оренбург : ГОУ ОГУ, 2005. – 50 с.

101. Степанов, Д. В. Экологический подбор в животноводстве / Д. В. Степанов, Н. Д. Родина. – М. : Колос, 2006. – 432 с.

102. Сяндюкова, Е. Г. Динамика клинико–лабораторных показателей крови при беременности, не осложненной преэклампсией / Е. Г. Сяндюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков // Вестник ЮУрГУ. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2013. – Т. 13. – № 1. – С. 84–89.

103. Тимченко, Л. Д. Предпосылки прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у овец различных возрастов в свете концепции циклической изменчивости / Л. Д. Тимченко // Актуальные проблемы производства продуктов животноводства : сб. науч. тр. – Самара, 2001. – С. 94–94.

104. Фёдорова, М. В. Плацентарная недостаточность / М. В. Фёдорова // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 40–43.

105. Филиппович, Ю. Б. Основы биохимии : Учебник для химических и биологических специальностей педагогических университетов и институтов. 4-е

изд. перераб. и доп. / Ю. Б. Филиппович. — М.: Издательство «Агар», 1999. — 512 с.

106. Хабиб, Д. С. Х. Показатели крови и репродуктивной функции коров при применении фитопрепаратов: дисс. ... канд. вет. наук: 06.02.01 / Хабиб Давуд Салман Хабиб. — Саранск, 2017. — 177 с.

107. Харитонов, Л. В. Влияние введения глубококостельным коровам синтетического аналога эстрогена на становление естественной резистентности у новорожденных телят / Л. В. Харитонов, О. В. Харитоновна, В. И. Великанов, А. В. Кляпнев, А. В. Горина // Проблемы биологии продуктивных животных. — 2018. — Т. 1. — С. 29–37.

108. Худавердян, А. Д. Прогностическое значение комплексной оценки особенностей кровообращения и гормонального баланса в системе мать-плацента-плод у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс : дисс. ... д-ра мед наук : 14.00.01 / Худавердян Анна Драстаматовна. — Ереван, 2016. — 206 с.

109. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений) : практическое руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. — СПб.: Элби СПб, 2002. — 352 с.

110. Чекакина, Л. И. Патоморфогенез пастереллеза в системе «мать – плацента – плод» : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.02 / Чекакина Любовь Ивановна. — Екатеринбург, 2009. — 19 с.

111. 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.

112. Черницкий, А. Е. Патофизиологическое обоснование методов неинвазивной диагностики, прогнозирования развития и исхода респираторных заболеваний у телят в неонатальный период : дис. ... докт. биол. наук : 06.02.01 / Черницкий Антон Евгеньевич. — Воронеж, 2020. — 348 с.

113. Чуличкова, С. А. Влияние пролактина на белковый обмен в организме коров на ранних сроках стельности / С. А. Чуличкова, М. А. Дерхо // Вестник ветеринарии. – 2014. – № 70. – С. 51–55.
114. Чуличкова, С. А. Лейкоцитарные индексы как индикатор иммунного статуса организма коров на ранних сроках стельности / С. А. Чуличкова, М. А. Дерхо // АПК России. – 2016. – Т. 75, № 1. – С. 42–46.
115. 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.
116. Шапошникова, Л. В. Физиологическое состояние коров на ранних сроках стельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13 / Шапошникова Лидия Вячеславовна. – Рязань, 2009. – 25 с.
117. Шахов, А. Г. Методическое пособие по диагностике и профилактике нарушений антенатального и интранатального происхождения у телят / А. Г. Шахов, Ю. Н. Алехин, С. В. Шабунин, Л. Ю. Сашнина, Д. В. Федосов, Т. А. Ерина, О. В. Пригородова, И. Р. Сидельникова. – Воронеж : издательство «Истоки», 2013. – 92 с.
118. Шахов, А. Г. Эколого-адаптационная система защиты животных и продуктивности животных в современных условиях / А. Г. Шахов // Воронеж: ВГУ, 2001. – 207 с.
119. Ширшев, С. В. Иммунобиологические особенности антигенов плаценты / С. В. Ширшев // Усп. совр. биол. – 2000. – Т. 120, № 3. – С. 270–290.
120. Ширяев, Т. Ю. Синдром пренатальной задержки роста и внутриутробное программирование его отдаленных гормонально-метаболических последствий / Т. Ю. Ширяев, М. Ф. Логачев // Патология новорожденных и детей раннего возраста. – Т. 2. – М. – 2002. – С. 73–86.
121. Юткина, С. С. Коррекция физиолого-биохимического статуса телят молочного периода коралловой водой : дисс. ... канд. биол. наук : 03.03.01, 03.01.04 / Юткина Светлана Сергеевна. – Усть-Кинельский, 2017. – 141 с.

122. Ярилин, А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
123. Abdelrahman, M. M. Deposition of copper, manganese, zinc, and selenium in bovine fetal tissue at different stages of gestation / M. M. Abdelrahman, R. L. Kincaid // *J. Dairy Sci.* – 1993. – Vol. 76. – P. 3588–3593.
124. 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 et al. // *Can. J. Vet. Res.* – 2012. – Vol. 76, No 1. – P. 23–32.
125. Ackermann, M. R. Innate Immunology of Bovine Respiratory Disease / M. R. Ackermann, R. Derscheid, J. A. Roth // *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* – 2010. – Vol. 26, No 2. – P. 215–228.
126. Aich, P. Biomarkers for prediction of bovine respiratory disease outcome / P. Aich, L. A. Babiuk, A. A. Potter, P. Griebel // *OMICS.* – 2009. – Vol. 13. – P. 199–209.
127. Aleman, M. A review of equine muscle disorders / M. Aleman // *Neuromuscul. Disord.* – 2008. – Vol. 18. – P. 277–287.
128. Al-Saad, K. M. Clinical, hematological, biochemical and pathological studies on zinc deficiency (Hypo-zincemia) in Sheep / K. M. Al-Saad, H. I. Al-Sadi, M. O. Abdul-Majeed // *Vet. Res.* – 2010. – Vol. 3, No 2. – P. 14–20.
129. Alves, C. X. Positive effects of zinc supplementation on growth, GH, IGF1 and IGFBP3 in eutrophic children / C. X. Alves, S. H. Vale, M. M. Dantas, A. A. Maia, M. C. Franca, J. S. Marchini, L. D. Leite, J. Brandao-Neto // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 25, No 9-10. – P. 881–887.
130. Andersen, P. H. Bovine Endotoxemia – Aspects of relevance to production diseases. A review / P. H. Andersen // *Acta Vet. Scand.* – 2003. – Vol. 44, No 1. – P. 57–70.
131. Anderson, A. D. Hypertensive disorders, diabetes mellitus, and anemia. Three common medical complications of pregnancy / A. D. Anderson, N. A. Lichorad // *Prim. Care; Clin. Off. Pract.* – 2000. – Vol. 27, No 1. – P. 185–201.

132. Anthony, R. V. Transcriptional regulation in the placenta during normal and compromised fetal growth / R. V. Anthony, S. W. Limesand, K. M. Jeckel // *Biochem. Soc. Trans.* – 2001. – Vol. 29, Pt. 2. – P. 42–48.

133. Anupama, M. Role of Strontium in Biological Systems / M. Anupama, K. K. Ashok, L. L. J. Naveena // *Eur. J. Pharm. and Med. Res.* – 2016. – Vol. 3, No 12. – P. 177–184.

134. Arsenic: Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants / National Research Council (US) Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants. – Washington (DC): National Academies Press (US), 1977. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK231025/> (дата обращения 19.05.2019).

135. Aurich, J. E. Influence of labor and neonatal hypoxia on sympathoadrenal activation and methionine enkephalin release in calves / J. E. Aurich, I. Dobrinski, A. Petersen, E. Grunert, W. D. Rausch, W. W. Chan // *Am. J. Vet. Res.* – 1993. – Vol. 54, No 8. – P. 1333–1338.

136. Bazeley, K. Investigation of diarrhoea in the neonatal calf / K. Bazeley // *In Practice.* – 2003. – Vol. 25, No 3. – P. 152–159.

137. Bednarek, D. Influence of selenium on animals' health. Part II. Result of deficiency / D. Bednarek, D. Bik // *Życie Wet.* – 1994. Vol. 7. – P. 269–272.

138. Benito, P. Iron absorption and bioavailability: an updated review // P. Benito, D. Miller // *Nutr. Res.* – 1998. – Vol. 18. – P. 581–603.

139. Blakley, B. R. Overview of Molybdenum Poisoning. – Режим доступа: <https://www.msdtvetmanual.com/toxicology/molybdenum-poisoning/overview-of-molybdenum-poisoning> (дата обращения 30.05.2019).

140. Blum, J. W. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and other endocrine factors in milk: role in the newborn / J. W. Blum, C. R. Baumrucker // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 606. – P. 397–422.

141. Bowen, J. M. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: roles and regulation during human pregnancy and parturition / J. M. Bowen, L. K.

Chamley, J. A. Keelan, M. D. Mitchell // *Placenta*. – 2002. – Vol. 23, No 4. – P. 257–273.

142. 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 // *Prev. Vet. Med.* – 2015. – Vol. 118, No 4. – P. 306–318.

143. Buczinski, S. Bayesian estimation of the accuracy of the calf respiratory scoring chart and ultrasonography for the diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves // S. Buczinski, T. L. Ollivett, N. Dendukuri // *Prev. Vet. Med.* – 2015a. – Vol. 119, No 3-4. – P. 227–231.

144. Bykov, O. A. Cicatricial digestion of dry cows with the inclusion in the diet of spropel and sprovem — Energy of Etkul / O. A. Bykov // *Feeding of agricultural animals and fodder production*. – 2015. – No 4. – P. 66–70.

145. Bykov, O. A. Cicatricial metabolism and morphological composition of blood of bull-calves at use in rations of mineral additives from local sources of raw materials / O. A. Bykov // *Feeding of agricultural animals and fodder production*. – 2015. – No 11-12. – P. 15–21.

146. Cameron, K. S. Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review // K. S. Cameron, V. Buchner, P. B. Tchounwou // *Rev. Environ. Health*. – 2011. – Vol. 26, No 2. – P. 81–92.

147. Ceballos-Marquez, A. The effect of selenium supplementation before calving on early-lactation udder health in pastured dairy heifers / A. Ceballos-Marquez, H. W. Barkema, H. Stryhn, J. J. Wichtel, J. Neumann, A. Mella et al. // *J. Dairy Sci.* – 2010. – Vol. 93, No 10. – P. 4602–4612.

148. Charnock-Jones, D. S. Placental vascular morphogenesis / D. S. Charnock-Jones, G. J. Burton // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, No 6. – P. 953–968.

149. Chung, H. R. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant / H. R. Chung // *Korean J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 57, No 10. – P. 425–433.

150. Coogan, T. P. Toxicity and carcinogenicity of nickel compounds / T. P. Coogan, D. M. Latta, E. T. Snow, M. Costa, ed. R. O. McClellan. – Critical Reviews in Toxicology, Vol. 19. – Boca Raton, FL. : CRC Press, 1989. – P. 341–384.

151. Coroian, C. O. Biochemical and Haematological Blood Parameters at Different Stages of Lactation in Cows / C. O. Coroian, V. Mireşan, A. Coroian, C. Răducu, Z. Marchiş, S. Terheş, M.-V. Muntean // Bulletin UASVM Animal Science and Biotechnologies. – 2017. – Vol. 74, No 1. – P. 31–36.

152. Counotte, G. Levels of trace elements and potential toxic elements in bovine livers: A trend analysis from 2007 to 2018 / G. Counotte, M. Holzhauser, S. Carp-van Dijken, J. Muskens, D. Van der Merwe // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14, No 4. – P. 1–11.

153. Davis, W. C. Comparison of unique characteristics of immune system in different species of mammals / W. C. Davis, M. J. Hamilton // Vet. Immunol., Immunopath. – 1998. – Vol. 63, No 1-2. – P. 7–13.

154. Dawson, D. W. The significance of Howell–Jolly bodies and giant metamyelocytes in marrow smears / D. W. Dawson, H. P. Bury // J. Clin.Pathol. – 1961. – Vol. 14. – P. 374–380.

155. 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. – No 44. – P. 837–845.

156. DeRijk R. Corticosteroid resistance and disease / R. DeRijk, E. M. Sternberg // Ann Med. – 1997. – Vol. 29. – P. 79–82.

157. DeRijk, R. H. Changes in corticosteroid sensitivity of peripheral blood lymphocytes after strenuous exercise in humans / R. H. DeRijk, J. Petrides, P. Deuster, P. W. Gold, E. M. Sternberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 228–235.

158. Deuster, P. A. Expression of lymphocyte subsets after exercise and dexamethasone in high and low stress responders / P. A. Deuster, E. B. Zelazowska, A. Singh, E. M. Sternberg // Med. Sci. Sports. Exerc. – 1999. – Vol. 31. – P. 1799–1806.

159. Digest, E. M. Hyperhomocysteinemia and cobalamin disorders / E. M. Digest // *Mol. Gen. Metab.* – 2007. – Vol. 90, No 2. – P. 113–121.
160. Dmitriev, A. F. Evaluation criteria the entity functioning infectious parasitic systems / A. F. Dmitriev, A. V. Agarkov // *World & Science: materials of the international research and practice conference, Brno, Czech. Rep., Feb. 21, 2014, Brno, Czech. Rep.* – 2014. – Vol. 8, No 3. – P. 90–95.
161. Donkin, S. S. Regulation of gluconeogenesis by insulin and glucagon in the neonatal bovine / S. S. Donkin, L. E. Armentano // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. 1229–1237.
162. Dratwa, A. Atrial natriuretic peptide and volemia regulation in newborn calves / A. Dratwa, W. Skrzypczak, M. Ożgo // *EJPAU.* – 2004. – Vol. 7, No 2. – P. 6.
163. Eisler, R. Zinc hazards to fish, wildlife and invertebrates: a synoptic review / R. Eisler // *US Fish and Wildlife Serv. Biol. Rep.* – 1993. – Vol. 10. – P. 126-140.
164. El-Far, A. H. Biochemical alterations in zinc deficient sheep associated by hyperlactatemia / A. H. El-Far // *Am. J. Anim. Vet. Sci.* – 2013. – Vol. 8, No 3. – P. 112–116.
165. Enjalbert, F. Effects of pre- or postpartum selenium supplementation on selenium status in beef cows and their calves / F. Enjalbert, P. Lebreton, O. Salat, F. Schelcher // *J. Anim. Sci.* – 1999. – Vol. 77. – P. 223–229.
166. Fenech, M. Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: effect of in vivo ageing and low dose X-irradiation // M. Fenech, A. A. Morley // *Mutat.Res.* – 1985. – Vol. 161. – P. 193–198.
167. Fenech, M. Micronuclei and their association with sperm abnormalities, infertility, pregnancy loss, pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in humans / M. Fenech // *Mutagenesis.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 63–67.
168. Fitzsimons, J. T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite / J.T. Fitzsimons // *Physiol. Rev.* – 1998. – Vol. 78, No 3. – P. 583–686.
169. Franko, K. L. Effects of dexamethasone on the glucogenic capacity of fetal, pregnant, and non-pregnant adult sheep / K. L. Franko, D. A. Giussani, A. J. Forhead, A. L. Fowden // *J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 192, No 1. – P. 67–73.

170. Fujiwara, T. Role of cortisol in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog / T. Fujiwara, A. D. Cherrington, D. N. Neal, O. P. McGuinness // *Metabolism*. – 1996. – Vol. 45. – P. 571–578.

171. García-Vaquero M. Effect of type of muscle and Cu supplementation on trace element concentrations in cattle meat / M. García-Vaquero, M. Miranda, J. L. Benedito, I. Blanco-Penedo, M. López-Alonso // *Food Chem. Toxicol.* – 2011. – Vol. 49. – P. 1443–1449.

172. Garland, T. Overview of Arsenic Poisoning. – Режим доступа: <https://www.msdtvetmanual.com/toxicology/arsenic-poisoning/overview-of-arsenic-poisoning> (дата обращения 30.05.2019).

173. Ghazi, H. S. Effects of Different Levels of Organic and Inorganic Chromium on Growth Performance and Immunocompetence of Broilers under Heat Stress / H. S. Ghazi, M. Habibian, M. Moeini, A. Abdolmohammadi // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011. – Vol. 146. – P. 309–317.

174. Girard, J. R. Control of rat liver phosphorylase, glucose-6-phosphatase and phosphophenolpyruvate carboxykinase activities by insulin and glucagon during the perinatal period / J. R. Girard, D. Caquet, I. Guillet // *Enzyme*. – 1973. – Vol. 15. – P. 272–285.

175. Gluckman, P. D. The transition from fetus to neonate: an endocrine perspective / P. D. Gluckman, S. V. Sizonenko, N. S. Bassett // *Acta Paediatr. Suppl.* – 1999. – Vol. 428. – P. 7–11.

176. Godfrey, R. W. Physiological responses of newborn *Bos indicus* and *Bos indicus* x *Bos taurus* calves after exposure to cold / R. W. Godfrey, S. D. Smith, M. J. Guthrie, R. L. Stanko, D. A. Neuendorff, R. D. Randel // *J. Anim. Sci.* – 1991. – Vol. 69, No 1. – P. 258–263.

177. Gorelik, O. V. The effectiveness of dietary supplements Ferrourtikavit usage for the dairy cows / O. V. Gorelik, I. A. Dolmatova, A. S. Gorelik, V. S. Gorelik // *Advances in Agricultural and Biological Sciences*. – 2016. – Vol. 2, No 2. – P. 27–33.

178. Gowanlock, D. W. Evaluating the influence of the National Research Council levels of Cu, Fe, Mn, and Zn using organic (Bioplex) minerals on resulting tis-

sue mineral concentrations, metallothionein, and liver antioxidant enzymes in grower-finisher swine diets / D. W. Gowanlock, D. C. Mahan, J. S. Jolliff, G. M. Hill // *J. Anim. Sci.* – 2015. – Vol. 93. – P. 1149–1156.

179. Graham, T. W. A pathologic and toxicologic evaluation of veal calves fed large amounts of zinc / T. W. Graham, C. A. Holmberg, C. L. Keen, M. C. Thurmond, M. S. Clegg // *Vet. Pathol.* – 1988. – Vol. 25, No 6. – P. 484–491.

180. Graham, T. W. Relationships between maternal and fetal liver copper, iron, manganese, and zinc concentrations and fetal development in California Holstein dairy cows / T. W. Graham, M. C. Thurmond, F. C. Mohr, C. A. Holmberg, M. L. Anderson, C. L. Keen // *J Vet Diagn Invest.* – 1994. – Vol. 6, No 1. – P. 77–87.

181. Grimes, R. M. Bovine Fetal Hemoglobin. I. Postnatal Persistence and Relation to Adult Hemoglobins / R. M. Grimes, C. W. Duncan, C. A. Lassiter // *J. Dairy Sci.* – 1958. – Vol. 41, No 11. – P. 1527–1533.

182. Grosvenor, C. E. Hormones and growth factors in milk / C. E. Grosvenor, M. F. Picciano, C. R. Baumrucker // *Endocr. Rev.* – 1993. – Vol. 14, No 6. – P. 710–728.

183. Guilloteau, P. Gastrointestinal tract and digestion in the young ruminant: ontogenesis, adaptations, consequences and manipulations / P. Guilloteau, R. Zabielski, J. W. Blum // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60, No 3. – P. 37–46.

184. Gutyj, B. The impact of endogenous intoxication on biochemical indicators of blood of pregnant cows / B. Gutyj, Y. Grymak, M. Drach, O. Bilyk, O. Matsjuk, N. Magrelo, M. Zmiya, O. Katsaraba // *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* – 2017. – No 8(3). – P. 438–443.

185. Guyot, H. Comparative responses to sodium selenite and organic selenium supplements in Belgian Blue cows and calves / H. Guyot, P. Spring, S. Andrieu, F. Rollin // *Livest. Sci.* – 2007. – Vol. 111. – P. 259–263.

186. Guzelbektes, H. Relationship between the degree of dehydration and the balance of acid-based changes in dehydrated calves with diarrhea / H. Guzelbektes, A. Coskun, I. Sen // *Bull. Vet. Inst. Pulawy.* – 2007. – Vol. 51, No 1. – P. 83–87.

187. Handan, H. A. Current Approach to Bovine Respiratory Disease / H. A. Handan, O. Umit // Dairy and Vet Sci J. – 2018. No 5(2). – P. 555658.

188. Hansen, S. L. Proteins involved in iron metabolism in beef cattle are affected by copper deficiency in combination with high dietary manganese, but not by copper deficiency alone / S. L. Hansen, N. Trakooljul, H. C. Liu, J. A. Hicks, M. S. Ashwell, J. W. Spears // J. Anim. Sci. – 2010. – Vol. 88. – P. 275–283.

189. Harrison, J. H. Effect of dietary calcium on selenium absorption by the nonlactating dairy cow / J. H. Harrison, H. R. Conrad // J. Dairy Sci. – 1984. – Vol. 67. – P. 1860–1864.

190. Hayirli, A. Chromium nutrition of livestock species / A. Hayirli // Nutr. Abs. Rev. Ser. B Livestock Feeds Feed. – 2005. – Vol. 75. – P. 1N–14N.

191. He, Y. Simultaneous analysis 26 mineral element contents from highly consumed cultured chicken overexposed to arsenic trioxide by inductively coupled plasma mass spectrometry / Y. He, B. Sun, S. Li, X. Sun, Y. Guo, H. Zhao, Y. Wang, G. Jiang, M. Xing // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2016. – Vol. 23, No 21. – P. 21741–21750.

192. Hefnawy, A. E. G. The importance of selenium and the effects of its deficiency in animal health / A. E. G. Hefnawy, J. L. Tórtora-Pérez // Small Rumin. Res. – 2010. – Vol. 89. – P. 185–192.

193. Heidarpour, M. B. Effects of parenteral supply of iron and copper on hematology, weight gain, and health in neonatal dairy calves / M. B. Heidarpour, M. Mohri, H. A. Seifi, A. A. A. Tabatabaee // Vet. Res. Commun. – 2008. – Vol. 32. – P. 553–561.

194. Hill, G. M. Copper and Zinc Nutritional Issues for Agricultural Animal Production / G. M. Hill, M. C. Shannon // Biological Trace Element Research. – 2019. – Vol. 188. – P. 148–159.

195. Hostetler, C. E. The role of essential trace elements in embryonic and fetal development in livestock / C. E. Hostetler, R. L. Kincaid, M. A. Miranda // Vet. J. – 2003. – Vol. 166. – P. 125–139.

196. House, W. A. Sulfur and selenium accretion in the gravid uterus during late gestation in Holstein cows / W. A. House, A. W. Bell // J. Dairy Sci. – 1999. – Vol. 77. – P. 1860–1869.

197. Huppertz, B. M. Placental morphology: from molecule to mother / B. M. Huppertz, G. Burton, J. C. Cross, J. C. Kingdom // *Placenta*. – 2006. – V. 27, No 8. – P. 570–577.

198. Husband, A. J. Perspectives in mucosal immunity: a ruminant model / A. J. Husband // *Vet. Immunol.* – 1988. – P. 357–365.

199. Kalaeva, E. Incidence risk of bronchopneumonia in newborn calves associated with intrauterine diselementosis / E. Kalaeva, V. Kalaev, A. Chernitsky, M. Alhamed, V. Safonov // *Veterinary World*. – 2020. – Vol. 13, No 5. – P. 987-995.

200. Kalaeva, E. The Influence of Steroid Hormones of the Functional System Mother - Fetus on the Leukocyte Differential Count and on the Development of Predisposition to Bronchopneumonia in Calves during Neonatal Period / E. Kalaeva, V. Kalaev, A. Chernitskiy, M. Alhamed // *Proceedings of the 1st International Symposium Innovations in Life Sciences (ISILS 2019). Series Advances in Biological Sciences Research / Editor O. Lebedeva*. – 2019. – Vol. 7. – P. 135–139.

201. Kalaeva, E. A. Endogenous intoxication markers of late gestational cows as the predictors of pneumonia in newborn calves / E. A. Kalaeva, A. E. Chernitsky, V. N. Kalaev, M. Alhamed // *Russian Agricultural Sciences*. – 2019a. – No 6. – P. 585–589.

202. Kampa, M. Human health effects of air pollution / M. Kampa, E. Castanas // *Environ. Pollut.* – 2008. – Vol. 151, No 2. – P. 362–367.

203. Kavas, G. O. The effects of resveratrol on oxidant/antioxidant systems and their cofactors in rats / G. O. Kavas, P. A. Ayril, A. H. Elhan // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 22, No 2. – P. 151–155.

204. Kegley, E. B. Impact of mineral and vitamin status on beef cattle immune function and health / E. B. Kegley, J. J. Ball, P. A. Beck // *J. Anim. Sci.* – 2016. – Vol. 94, No 12. – P. 5401–5413.

205. Kincaid, R. L. Assessment of trace mineral status of ruminants: A review / R. L. Kincaid // *Proc. Am. Soc. Anim. Sci.* – 1999. – Vol. 77. – P. 1-10.

206. Kirovski, D. Endocrine and metabolic adaptations of calves to extra-uterine life / D. Kirovski // *Acta Vet-Beograd*. – 2015. – Vol. 65, No 3. – P. 297-318.

207. Knowles, T. G. Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age / T. G. Knowles, J. E. Edwards, K. J. Bazeley, S. N. Brown, A. Butterworth, R. D. Warriss // *Veterinary Record*. – 2000. – Vol. 147. – P. 593-598.

208. Kovačić, M. Serum proteins and lipids in mild form of calf bronchopneumonia: candidates for reliable biomarkers / M. Kovačić, D. Marković, I. Maslovarić, S. Obrenović, J. Grujić-Milanović, A. Arsić, Z. Milanović, O. Savić, N. Fratrić, V. Ilić // *Acta Veterinaria-Beograd*. – 2017. – No 67(2). – P. 201–221.

209. Lamand, M. Carences en oligo-éléments / M. Lamand // *Farm Animals*. – 2013. – № 3-4. – C. 84–90.

210. 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. – No 2. – P. e238.

211. Luzhna, L. Micronuclei in genotoxicity assessment: from genetics to epigenetics and beyond / L. Luzhna, P. Kathiria, O. Kovalchuk // *Front. Genet*. – 2013. – Vol. 4. – P. 131–148.

212. Maggini, S. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellural and humoral immune responses / S. Maggini, E. S. Wintergerst, S. Beveridge, D. H. Horning // *Br. J. Nutr*. – 2007. – Vol. 98. – P. 29–35.

213. Mainardes, G. A. Effect of social feeding environment on the feeding behaviour of dairy cows and their willingness to consume a novel feed / G. A. Mainardes, T. J. DeVries // *Applied Animal Behaviour Science*. – 2016. – No 185. – P. 23–29.

214. Marcato, F. Evaluating Potential Biomarkers of Health and Performance in Veal Calves / F. Marcato, H. van den Brand, B. Kemp, K. van Reenen // *Front. Vet. Sci*. – 2018. – Vol. 5. – P. 133–150.

215. McCoy, J. H. Magnesium and immune function: recent findings / J. H. McCoy, M. A. Kenney // *Magnes. Res*. – 1992. – Vol. 5. – P. 281–293.

216. McGuirk, S. M. Disease management of dairy calves and heifers / S. M. McGuirk // *Veterinary Clinics of North America: Food Anim. Practice* – 2008. – Vol. 24. – P. 139–153.

217. McKeating, D. R. Elemental Metabolomics and Pregnancy Outcomes / D. R. McKeating, J. J. Fisher, A. V. Perkins // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, No 1. – P. 73–83.

218. Mehdi, Y. Selenium in Cattle: A Review / Y. Mehdi, I. Dufrasne // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – P. 545–557.

219. Miao, X. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes / X. Miao, W. Sun, Y. Fu, L. Miao, L. Cai // *Front. Med.* – 2013. – Vol. 7. – P. 31–52.

220. Migliore, L. Relationship between genotoxicity biomarkers in somatic and germ cells: findings from a biomonitoring study / L. Migliore, R. Colognato, A. Naccarati, E. Bergamaschi // *Mutagenesis*. – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 149–152.

221. Miller, W. J. Effects of Zinc Deficiency per Se on Feed Efficiency, Serum Alkaline Phosphatase, Zinc in Skin, Behavior, Greying, and other Measurements in the Holstein Calf / W. J. Miller, W. Pitts, C. Clifton, J. Morton // *J. Dairy Sci.* – 1965. – Vol. 48, No 10. – P. 1329–1334.

222. Minor, P. D. The molecular biology of poliovaccines / P. D. Minor // *J. Gen. Virol.* – 1992. – Vol. 73. – P. 3065–3077.

223. Moeini, M. M. The Effect of Selenium Administration on the Selenium, Copper, Iron and Zinc Status of Pregnant Heifers and Their Newborn Calves / M.M. Moeini, A. Kiani, H. Karami, E. Mikaeili // *J. Agr. Sci. Tech.* – 2011. – Vol. 13. – P. 53–59.

224. Mohri, M. Effects of oral iron supplementation on some haematological parameters: and iron biochemistry in neonatal dairy calves / M. Mohri, F. Sarrafzadeh, H. A. Seifi, N. Farzaneh // *Comp. Clin. Path.* – 2004. – Vol. 13. – P. 39–42.

225. Mormede, P. Exploration of the hypothalamic-pituitary-adrenal function as a tool to evaluate animal welfare / P. Mormede, S. Andanson, B. Auperin, B. Beerda, D. Guemene, J. Malmkvist, et al. // *Physiol. Behav.* – 2007. – Vol. 92. – P. 317–339.

226. Morris, B. W. The trace element chromium – a role in glucose homeostasis / B. W. Morris, A. Blumsohn, S. M. Neil, T. A. Gray // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – Vol.55. – P. 989–991.

227. Mullur, R. Thyroid hormone regulation of metabolism // R. Mullur, Y. Y. Liu, G. A. Brent // *Physiol. Rev.* – 2014. – Vol. 94, No 2. – P. 355-382.

228. Murray, G. M. Risk factors associated with exposure to bovine respiratory disease pathogens during the periweaning period in dairy bull calves / G. M. Murray, S. J. More, T. A. Clegg, B. Earley, R. G. O’Neill, D. Johnston, J. Gilmore, M. Nosov, M. C. McElroy, T. J. Inzana, J. P. Cassidy // *BMC Veterinary Research.* – 2018. – Vol. 14. – P. 53–63.

229. Naylor, J. M. Oral fluid therapy in neonatal ruminants and swine / J. M. Naylor // *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.* – 1990. – Vol. 6, No 1. – P. 51–67.

230. Nutrient Requirements of Beef Cattle : Eighth Revised Edition / National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. – Washington, DC : The National Academies Press, 2016. – Режим доступа: <https://doi.org/10.17226/19014> (дата обращения 18.05.2019).

231. Onasanya, G. O. Parameters Influencing Haematological, Serum and Bio-Chemical References in Livestock Animals under Different Management Systems / G. O. Onasanya, F. O. Oke, T. M. Sanni, A. I. Muhammad // *Open Journal of Veterinary Medicine.* – 2015. – Vol. 5. – P. 181–189.

232. Padbury, J. F. Extrapulmonary effects of antenatally administered steroids / J. F. Padbury, M. G. Ervin, D. H. Polk // *J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 128. – P. 167–172.

233. Pavlata, L. Differences in the occurrence of selenium, copper and zinc deficiencies in dairy cows, calves, heifers and bulls / L. Pavlata, A. Podhorsky, A. Pechova, P. Chomat // *Veterinární medicína.* – 2005. – Vol. 50. – P. 390-400.

234. Pavlata, L. Microelements in colostrum and blood of cows and their calves during colostrum nutrition / L. Pavlata, A. Pechova, R. Dvorak // *Acta Vet. Brno.* – 2004. – Vol. 73. – P. 421–429.

235. Pavlata, L. Selenium metabolism in cattle: maternal transfer of selenium to newborn calves at different selenium concentrations in dams / L. Pavlata, J. Prasek, A. Podhorsky, A. Pechova, T. Haloun // *Acta Vet. Brno.* – 2003. – Vol. 72. – P. 639-646.
236. Pepe, G. J. Localization and developmental regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 and -2 in the baboon syncytiotrophoblast / G. J. Pepe, M. G. Burch, E. D. Albrecht // *Endocrinology.* – 2001. – Vol. 142, No 1. – P. 68–80.
237. Perrin, C. W. Disorders of aldosterone biosynthesis and action / C. W. Perrin // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 250–258.
238. Perryman, L. E. Lymphocyte alterations in Zn-deficient calves with lethal trait A46 / L. E. Perryman, D. R. Leach, W. C. Davis, W. D. Mickelsen, S. R. Heller, H. D. Ochs, J. A. Ellis, E. Brummerstedt // *Vet Immun Immunopath.* – 1989. – Vol. 21. – P. 239–248.
239. Phillips, C. J. C. Sodium chloride supplements increase the salt appetite and reduce stereotypies in confined cattle / C. J. C. Phillips, M. Y. I. Youssef, P. C. Chiy, D. R. Arney // *Anim. Sci.* – 1999. – Vol. 63. – P. 741.
240. Pletcher, M. J. Evaluating the clinical utility of a biomarker: a review of methods for estimating health impact / M. J. Pletcher, M. Pignone // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 1116–1124.
241. Radwińska, J. Effects of mineral deficiency on the health of young ruminants / J. Radwińska, K. Żarczyńska // *J. Elementol.* – 2014. – Vol. 19, No 3. – P. 915–928.
242. Rodriguez-Castillo, J. L. Detection and economic impact related to bovine respiratory disease, shrink, and travelling distance in feedlot cattle in Northwest Mexico / J. L. Rodriguez-Castillo, G. Lopez-Valencia, F. J. Monge-Navarro, G. E. Medina-Basulto, S. Hori-Oshima, et al. // *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences.* – 2017. – Vol. 41. – P. 294–301.
243. Roland, L. Hematology as a diagnostic tool in bovine medicine / L. Roland, M. Drillich, M. Iwersen // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* – 2014. – Vol. 26, No 5. – P. 592–598.

244. Rosmond, R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome / R. Rosmond // *Psychoneuroendocrinol.* – 2005. – Vol. 30. – P. 1–10.
245. Rossant, J. A. Placental development: lessons from mouse mutants / J. A. Rossant, J. C. Cross // *Nat. Rev. Genet.* – 2001. – Vol. 2, No 7. – P. 538–548.
246. Rowntree, J. E. Effect of Se on selenoprotein activity and thyroid hormone metabolism in beef and dairy cows and calves / J. E. Rowntree, G. M. Hill, D. R. Hawkins, J. E. Link, M. J. Rincker, G. W. Bednar, R. A. Kreft // *J. Anim. Sci.* – 2004. – Vol. 82. – P. 2995–3005.
247. Rubes, J. Somatic chromosome mutations and morphological abnormalities in sperms of boars / J. Rubes, Z. Horinova, I. Gustavson, L. Borkovec, J. Urbanova // *Hereditas.* – 1991. – Vol. 115. – P. 139–143.
248. Salles, M. S. V. Performance and immune response of suckling calves fed organic selenium / M. S. V. Salles, M. A. Zanetti, L. C. R. Junior, F. A. Salles, A. E. C. S. Azzolini, E. M. Soares, L. H. Faccioli, Y. M. L. Valim // *Anim. Feed Sci. Technol.* – 2014. – Vol. 188. – P. 28–35.
249. Sauter, S. N. Intestinal development in neonatal calves: effects of glucocorticoids and dependence of colostrum feeding / S. N. Sauter, B. Roffler, C. Philipona, C. Morel, V. Romé, P. Guilloteau, J. W. Blum, H. M. Hammon // *Biol. Neonate.* – 2004. – Vol. 85, No 2. – P. 94–04.
250. Schaefer, A. L. The use of electrolyte solutions for reducing transport stress // A. L. Schaefer, S. D. Jones, R. W. Stanley // *J. Anim. Sci.* – 1997. – Vol. 75. – P. 258–265.
251. Schlegel, R. Assessment of cytogenetic damage by quantitation of micronuclei in human peripheral blood erythrocytes / R. Schlegel, J. T. MacGregor, R. B. Everson // *Cancer Res.* – 1986. – Vol. 46. – P. 3717–3721.
252. Schwarz, F. J. Cobalt requirement of beef cattle-feed intake and growth at different level of cobalt supply / F. J. Schwarz, M. Krichgessner, G. I. Stangl // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* – 2000. – Vol. 83. – P. 121–131.
253. Sears, D. A. Howell–Jolly bodies: a brief historical review / D. A. Sears, M. M. Udden // *Am. J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 343. – P. 407–409.

254. Semenenko, M. P. Molecules of Medium Mass as an Integral Indicator of Endogenous Intoxication in the Diagnosis of Hepatopathy and its Effect on Improving the Economic Efficiency of Veterinary Measures in the Field of Dairy Farming / M. P. Semenenko, E. V. Kuzminova, E. V. Tyapkina, A. A. Abramov, K. A. Semenenko // *J. Pharm. Sci. & Res.* – 2017. – Vol. 9, No 9. – P. 1573–1575.

255. 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. – P. 453–459.

256. Sharman, E. D. The effects of trace mineral source on performance and health of newly received steers and the impact of cobalt concentration on performance and lipid metabolism during the finishing phase / E. D. Sharman, J. J. Wagner, C. K. Larson, J. S. Schutz, N. E. Davis, T. E. Engle // *Prof. Anim. Sci.* – 2008. – Vol. 24. – P. 430–438.

257. Soetan, K. O. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review / K. O. Soetan, C. O. Olaiya, O. E. Oyewole // *Afr. J. Food Sci.* – 2010. – Vol. 4, No 5. – P. 200–222.

258. 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 Vet.* – 2015. – Vol. 65. – P. 111–124.

259. Spears, J. W. Effects of Dietary Nickel and Protein on Growth, Nitrogen Metabolism and Tissue Concentrations of Nickel, Iron, Zinc, Manganese and Copper in Calves / J. W. Spears, R. W. Harvey, L. J. Samsell // *J. Nutr.* – 1986. – Vol. 116, No 10. – P. 1873–1882.

260. Spears, J. W. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows / J. W. Spears, W. P. Weiss // *Vet. J.* – 2008. – Vol. 176. – P. 70–76.

261. Steinhoff-Wagner, J. Maturation of endogenous glucose production in pre-term and term calves / J. Steinhoff-Wagner, S. Görs, P. Junghans, R. M. Bruckmaier, E. Kanitz, C. C. Metges, H. M. Hammon // *J. Dairy Sci.* – 2011. – Vol. 94, No 10. – P. 5111–5123.

262. Stojić, V. Plasma levels of triiodothyronine, thyroxine and cortisol in newborn calves / V. Stojić, J.A. Nikolić, G. Huszenicza, H. Šamanc, D. Gvozdić, D. Kirovski // *Acta Vet.–Beograd.* – 2002. – Vol. 52. – P. 5–6.

263. Suttle, N. F. *Mineral Nutrition of Livestock.* / Ed. N.F. Suttle. – 4th edition. – London : CABI, 2010. – 587 p.

264. Suttle, N. F. Predicting the effects of dietary molybdenum and sulphur on the availability of copper to ruminants / N. F. Suttle, M. McLauchlin // *Proc. Nutr. Soc.* – 1976. – Vol. 35, No 1. – P. 22A–23A.

265. Taguchi, K. Simultaneous analysis for water- and fat-soluble vitamins by a novel single chromatography technique unifying supercritical fluid chromatography and liquid chromatography / K. Taguchi, E. Fukusaki, T. Bamba // *J. Chromatogr.* – 2014. – Vol. 1362. – P. 270–277.

266. Thöml, H. *Color Atlas of Hematology. Practical Microscopic and Clinical Diagnosis* / H. Thöml, H. Diem, T. Haferlach. – 2nd revised edition. – Thieme: Stuttgart – New York, 2004. – 198 p.

267. Toghyani, M. Immune responses of broiler chicks fed chromium picolinate in heat stress condition / M. Toghyani, S. Zarkesh, M. Shivazad, A. Gheisari // *J. Poult. Sci.* – 2007. – Vol. 44. – P. 330–334.

268. Underwood, E. J. *Mineral Nutrition of Livestock* / E. J. Underwood, N. F. Suttle. – CAB International, 1999. – 624 p.

269. Valtanen, I. S. Poliovirus – Specific Intestinal Antibody Responses Coincide with Decline of Poliovirus Excretion / I. S. Valtanen, M. Roivainen, M. Pirainen // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 182. – P. 1–5

270. Van Saun, R. J. Blood Profiles as Indicators of Nutritional Status / R. J. Van Saun // *Adv. in Dairy Technol.* – 2010. – Vol. 12. – P. 401–410.

271. Vannucchi, C. I. Association between birth conditions and glucose and cortisol profiles of periparturient dairy cows and neonatal calves / C. I. Vannucchi, J. A. Rodrigues, L. C. Silva, C. F. Lúcio, G. A. Veiga, P. V. Furtado, C. A. Oliveira, M. Nichi // *Vet. Res.* – 2015. – Vol. 176, No 14. – P. 358–359.

272. Vegas, O. Effects of social stress on immunomodulation and tumor development / O. Vegas, L. Garmendia, A. Arregi, A. Azpiroz. In: *Advances in Malignant Melanoma-Clinical and Research Perspectives* / Editor A. W. Armstrong. – In Tech, 2011. – P. 225–252.

273. Vincent, J. B. Is the Pharmacological Mode of Action of Chromium (III) as a Second Messenger? / J. B. Vincent // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2015. – Vol. 6, No 1. – P. 7–12.

274. Vincent, J. B. New Evidence against Chromium as an Essential Trace Element / J. B. Vincent // *J. Nutr.* – 2017. – Vol. 147, No 12. – P. 2212–2219.

275. Walter, T. Iron, anemia, and infection / T. Walter, M. Olivares, F. Pizarro, C. Muñoz // *Nutr. Rev.* – 1997. – Vol. 55. – P. 111–124.

276. Warriss, P. D. Effects on cattle of transport by road for up to 15 hours / P. D. Warriss, S. N. Brown, T. G. Knowles, S. C. Kestin, J. E. Edwards, S. K. Dolan, A. J. Phillips // *Vet. Rec.* – 1995. – Vol. 136. – P. 319–323.

277. Wilson, B. K. Best management practices for newly weaned calves for improved health and well-being / B. K. Wilson, C. J. Richards, D. L. Step, C. R. Krehbiel // *J Anim Sci.* – 2017. – Vol. 95. – P. 2170–2182.

278. 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. – No 113. – P. 231–240.

279. Yang, K. Pattern of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 messenger ribonucleic acid expression in the ovine uterus during the estrous cycle and pregnancy / K. Yang, M. Fraser, M. Yu, M. Krkosek, J. R. Challis, G. E. Lamming, L. E. Campbell, A. Darnel // *Biol Reprod.* – 1996. – Vol. 55, No 6. – P. 1231-1236.

280. Zimmermann, P. The impact of diets with different magnesium contents on magnesium and calcium in serum and tissues of the rat / P. Zimmermann, U. Weiss, H. G. Classen, B. Wendt, A. Epple, H. Zollner, W. Temmel, M. Weger, S. Porta // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 67. – P. 949–958.

281. Zygmunt, M. S. Placental circulation: Clinical significance / M. S. Zygmunt // Early Pregnancy. – 2001. – Vol. 5, No 1. – P. 72–73.